

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Ch. P. Speer

**Auswirkung zentraler Apnoen auf die zerebrale Oxygenierung
bei Kindern mit Chiari-II-Malformation
gemessen mit der Nahinfrarot-Spektroskopie**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Kerstin Stahl

aus Würzburg

Würzburg, April 2011

Referent: Professor Dr. med. H. M. Straßburg,
Univ. Kinderheilkunde, SP Neuropädiatrie

Koreferent: Professor Dr. med. H. Collmann, APL; Neurochirurgie

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

10.11.2011

Die Promovendin ist Ärztin

Gewidmet meiner Familie und meinen Freunden

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Chiari Malformationen	1
1.1.1	Spina bifida	1
1.1.2	Klassifikation der Chiari-Malformationen	1
1.1.3	Klinik der Chiari-II-Malformation	4
1.1.4	Diagnostik der Chiari-II-Malformation	4
1.1.5	Therapieoptionen der Chiari-II-Malformation	5
1.2	Atmung	6
1.2.1	Atemregulation	6
1.2.2	Chemische Atemkontrolle	7
1.2.3	Reflektorische Kontrolle der Atmung	8
1.2.4	Kardiorespiratorische Kontrolle der Atmung	9
1.3	Schlaf und Polysomnographie	9
1.4	Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)	12
1.4.1	Grundlagen der NIRS	12
1.4.2	Spektroskopische Differenzierung oxygenierungsabhängiger Chromophore	12
1.4.3	Modifiziertes Lambert-Beer-Gesetz	14
1.4.4	Pfadlängenfaktor und Interoptodenabstand	15
1.4.5	Messungen mit dem NIRO-200-Gerät	16
1.4.6	Spatially Resolved Spectroscopy (SRS)	17
1.5	Die Pulsoximetrie	19
1.6	Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	21
2	Patienten, Material und Methoden	23
2.1	Patientenkollektiv	23
2.2	Ableitetechnik und Untersuchungsablauf	24
2.3	Definitionen und Auswertungskriterien	27
2.4	Datenauswertung und Statistik	29
3	Ergebnisse	31
3.1	Polysomnographie	31
3.2	Graphische Darstellung zerebraler Veränderung (NIRS - Daten)	34
3.3	Deskriptive Auswertung	42
3.3.1	Reaktionsmuster zerebraler Hämodynamik	42

3.3.2	Ausmaß zerebraler Veränderungen	46
4	Diskussion	82
4.1	NIRS Ergebnisse	83
4.2	NIRS-Methodik	91
4.3	Polysomnographische Daten	93
4.4	Therapiemöglichkeiten	94
4.5	Kritische Betrachtung der Studie	95
4.6	Schlussfolgerung und Bewertung	97
5	Zusammenfassung	99
6	Literaturverzeichnis	101

Abkürzungsverzeichnis

Δ	Veränderung (delta)
biPAP	bilevel Positive Airway Pressure
CBV	zerebrales Blutvolumen
cHb	Gesamthämoglobin
cPAP	continuous Positive Airway Pressure
DPF	differential path length factor (Pfadlängenfaktor)
HHb	deoxygeniertes Hämoglobin
MMC	Meningomyelozele
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	near-infrared-Spektroskopie (Nahinfrarotspektroskopie)
NREM	non rapid eye movement
oA	obstruktive Apnoe
OSA	obstruktive Schlafapnoe
O ₂ Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PSG	Polysomnographie
RDI	respiratory distress index
REM	rapid eye movement (paradoxe Schlaf)
SA	Standardabweichung
SBA	schlafbezogene Atemstörung
SaO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
SRS	Spatially Resolved Spectroscopy
TOI	tissue oxygenation index (Gewebeoxygenierungsindex)
uM	mikromol pro liter
zA	zentrale Apnoe
zA-Index/h	zentraler Apnoe Index pro Stunde
zH	zentrale Hypopnoe
zSBA	zentrale schlafbezogene Atemstörung

1 Einleitung

1.1 Die Chiari Malformationen

1.1.1 Spina bifida

Unter dem Begriff Spina bifida werden dysraphische Fehlbildungen des zentralen Nervensystems zusammengefasst. Diese treten auf, wenn sich in der Neurulationsphase der 3. bis 4. Schwangerschaftswoche das Neuralrohr nur inkomplett verschließt.

Die Entstehung dieser Spaltbildungen ist multifaktoriell bedingt. Sowohl genetische als auch exogene Faktoren, wie Folsäuremangel oder Medikamente, sind daran beteiligt.

Das zentrale Nervensystem des Menschen geht aus dem Ektoderm hervor, welches auch die Epidermis bildet. Der Verschluss des Neuralrohres läuft nicht an allen Stellen gleichzeitig ab, sondern beginnt am kraniozervikalen Übergang und setzt sich von dort nach rostral und kaudal fort, bis sich am 23./24. Tag der kraniale Neuroporus und am 25./26. Tag der kaudale Neuroporus verschließt. Daher differiert die Lokalisation der Spaltbildung je nach Zeitpunkt der einwirkenden Schädigung.

Meningomyelozelen (MMC) zählen zu den schweren Formen von dysraphischen Fehlbildungen, bei denen das Rückenmark mit betroffen ist. Die Ausprägung der Symptome ist abhängig vom Ausmaß der Schädigung des Rückenmarks und von der Lokalisation der Spaltbildung. Eine Meningomyelozele kann an jeder Stelle des Neuralrohres auftreten. Am häufigsten, in 75 %, ist sie jedoch am lumbosakralen Übergang lokalisiert.

Von 100 Neugeborenen mit einer Meningomyelozele weisen über 90 eine Chiari-II-Fehlbildung auf, 20-30 % von ihnen leiden unter Funktionsstörungen des unteren Hirnstammes und der kaudalen Hirnnerven. (Behrman *et al.*, 1999; Von Moers, 1998; Jacobi *et al.*, 1998b; Collmann *et al.*, 1998)

1.1.2 Klassifikation der Chiari-Malformationen

Der Erstbeschreiber des Chiari-Syndroms war John Cleland of Edinburgh (1835-1925) (Black, 2002). Dieser beschrieb in seiner Abhandlung: „Contribution to the study of spina bifida, encephalozele, and anencephalus“, 1883, ein Kind mit Spina bifida und Hydrozephalus, mit Kaudalverlagerung des Kleinhirns, welche dem Chiari-II-Syndrom entspricht (Cleland, 1883).

Die Beschreibung dieses Syndroms durch ihre Namensväter erfolgte erst einige Jahre später.

Hans Chiari, Pathologieprofessor an der Universität in Prag, veröffentlichte 1891 einen Artikel in der deutschen medizinischen Wochenschrift: „Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Großhirns.“ Darin beschrieb er eine Gruppe von Hirnstamm- und Kleinhirnfehlbildungen, die er in 3 Subtypen einteilte (Chiari, 1891). In einem weiteren Artikel, 1896: „Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata infolge von congenitaler Hydrocephalie des Großhirns“ ergänzte er einen 4. Typ (Chiari, 1896).

Julius Arnold, Pathologe in Heidelberg veröffentlichte 1894 eine Fallstudie über ein Neugeborenes mit Chiari-II-Malformation (Arnold, 1894). Aufgrund seines Beitrags zur Typ 2 Malformation wird diese Form auch als Arnold-Chiari-Malformation bezeichnet (Pearce, 2000).

Seither bildet dieses Krankheitsbild eine eigenständige Entität, die immer wieder untersucht und noch genauer klassifiziert wurde. Allen Untergruppen ist eine Hirnstammbeteiligung gemein, häufig mit einem Hydrozephalus occlusivus internus und Meningomyelozele vergesellschaftet (Iskandar and Oakes, 1999). Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht bekannt und viele Theorien versuchen die Entstehung und den Verlauf zu erklären (Iskandar and Oakes, 1999; McLone and Knepper, 1989; Padget, 1972).

Man unterscheidet 4 Formen der Chiari-Malformation:

Die Chiari-I-Malformation ist gekennzeichnet durch elongierte und tiefstehende Kleinhirntonsillen, jedoch ohne Beteiligung der Medulla oblongata. Der Nervus vagus und die ersten Zervikalnerven folgen ihrem physiologischen Verlauf (Holschneider *et al.*, 1990). Häufig besteht eine Assoziation mit Syringomyelie (50-70 %).

Als Chiari-II-Malformation bezeichnet man eine Herniation von Kleinhirntonsillen und -unterwurm, des Hirnstamms sowie der kaudalen Abschnitte des IV. Ventrikels einschließlich Plexus choroideus durch das erweiterte Foramen magnum (Iskandar and Oakes, 1999; Ruge *et al.*, 1992; Cama *et al.*, 1995; Masuhr and Neumann, 1998).

Oftmals ist eine Kleinhirnhypoplasie mit einer verkleinerten hinteren Schädelgrube und abgeflachter Schädelbasis (Platybasie) vergesellschaftet (Kunze, 1999; Ruge *et al.*, 1992). Am Übergang von Medulla oblongata zum Halsmark kann eine bajonettförmige Abwinklung des Hirnstamms entstehen, ein sogenanntes Kinking, das Hirnnervenstörungen und vegetative Dysregulation zur Folge haben kann (Behrman *et al.*, 1999; Ruge *et al.*, 1992).

Zudem kann neben einer zerebralen und zerebellären Dysplasie auch eine Dysplasie von Hirnnervenkernen vorliegen. Im Gegensatz zum Typ 1 verlaufen der Nervus vagus und die oberen Zervikalnerven beim Typ 2 nicht in physiologischer Weise, sondern zeigen einen nach kranial verdrängten Verlauf. Außerdem ist das Tentorium oft fehlangelegt, der Tentoriumschlitz erweitert, wodurch Kleinhirnanteile durchtreten können (Poeck and Hacke, 1998). Diese Form kann mit einer Vielzahl von Fehlbildungen des zentralen Nervensystems assoziiert sein und somit sehr vielgestaltig in Erscheinung treten. Es handelt sich hierbei um eine panzerebrale Fehlbildung, die sowohl den parenchymatösen als auch den knöchernen Schädel betrifft. Die Chiari-II-Malformation ist zu 90 % mit einer Meningomyelozele sowie einem Hydrozephalus vergesellschaftet (Cama *et al.*, 1995).

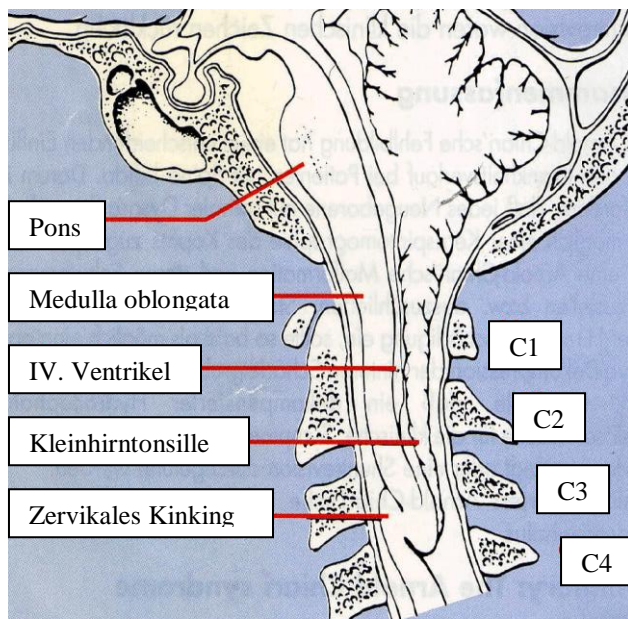


Abb. 1.1: Kaudalherniation bei Chiari-II-Malformation

Als Chiari-III-Malformation wird der stärkste Grad der Herniation von Strukturen der hinteren Schädelgrube bezeichnet. Diese ist dysplastisch und das gesamte Kleinhirn ist nach kaudal, in den dysplastischen Zervikalkanal verlagert. Hier bildet es eine okzipito-zervikale Encephalozele (Holschneider *et al.*, 1990).

Die Chiari-IV-Malformation beschreibt eine isolierte Kleinhirnhypoplasie oder –aplasie ohne extrakranielle Verlagerung von Strukturen der hinteren Schädelgrube.

1.1.3 Klinik der Chiari-II-Malformation

Die Chiari-II-Malformation kann mit einer Vielzahl verschiedener Symptome unterschiedlichen Ausmaßes einher gehen. Dies erklärt sich durch die unterschiedliche Ausprägung der zerebralen und zerebellären Fehlbildungen. Eine klinische Progredienz der Symptome ist möglich.

Bei Geburt besteht meist eine Meningomyelozele, die je nach Lokalisation mit unterschiedlichem Ausmaß neurologischer Defizite verbunden ist. Vor allem Lähmungen der unteren Extremität, Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen sowie trophische Störungen treten häufig auf (Behrman *et al.*, 1999). Ein Hydrozephalus besteht meist pränatal oder entwickelt sich nach der Geburt mit rascher Zunahme des Kopfumfanges, Vorwölbung der Fontanellen, Trinkschwäche und vermehrter Schläfrigkeit der Kinder (Kunze, 1999).

Liegt zudem eine Chiari-II-Malformation vor, dominieren meist die damit verbundenen Symptome und bestimmen den weiteren Verlauf. Durch die Kleinhirnherniation kommt es zu Kompressionssyndromen des Hirnstammes und kaudaler Hirnnerven (v.a. der Nervus vagus) mit den klassischen Symptomen Stridor durch Lähmung der Kehlkopfmuskulatur, Apnoen, Zyanoseanfällen, Schluckstörungen mit Aspiration, schwaches Schreien und eventuell Opisthotonus.

Zusätzlich zu diesen Hirnstammsymptomen können später okzipitaler Schmerz, zerebelläre Ataxie, Downbeat-Nystagmus mit Oszillopsien, sowie optokinetische Bewegungsstörungen hinzu kommen. Auch dissoziierte Sensibilitätsstörungen der oberen Extremität sowie von Kopf und Nacken können auftreten. Sie können assoziiert sein mit Atrophien der kleinen Handmuskeln, Paresen und Reflexabschwächungen an den Armen sowie Arthropathien wie bei der Siringomyelie. Die mentale Entwicklung ist stark von der zerebralen Beteiligung abhängig. (Jacobi *et al.*, 1998a; Iskandar and Oakes, 1999; Cama *et al.*, 1995).

Das Krankheitsbild kann je nach Ausmaß der Malformation und dem Ausmaß der Kompression des Hirnstammes und der Hirnnerven sehr vielgestaltig sein, unverändert bleiben, oder progredient verlaufen.

1.1.4 Diagnostik der Chiari-II-Malformation

Verschiedene diagnostische Möglichkeiten stehen zur Verfügung.

Die Schädelsonographie stellt bis zum Verschluss der großen Fontanelle eine geeignete Methode zur Beurteilung eines Hydrozephalus dar. Nach Verschluss der Fontanelle kann die Computertomographie in der Hydrozephalusdiagnostik hilfreich sein. Hiermit lassen sich

unter anderem Erweiterungen der Hirnkammern, Lückenschädel oder Falxhypoplasie darstellen.

Mittels Röntgenaufnahmen des Schädels können knöcherne Veränderungen dargestellt werden, wie z.B. eine verkleinerte hintere Schädelgrube (Von Moers *et al.*, 1998; Worley *et al.*, 1994).

Mittel der Wahl zur Diagnostik der Chiari-II-Malformation stellt jedoch die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Sie erlaubt eine genaue Darstellung von Hirnstrukturen und Malformationen anhand verschiedener Aufnahmemodi, T1- und T2-Wichtung. Zusätzlich stehen Verfahren wie Liquorpulsationsmessung und MR-Angiographie zur Verfügung. Hiermit können Aussagen über die Liquorzirkulation und die Liquorräume getroffen werden und eine differenzierte Beurteilung der vorliegenden panzerebralen Veränderungen vorgenommen werden (Von Moers *et al.*, 1998; Iskandar and Oakes, 1999; Behrman *et al.*, 1999; Holschneider *et al.*, 1990; Kunze, 1999).

Zwar wurde mit Einführung der MRT die Diagnostik wesentlich erleichtert, jedoch zeigte sich keine gute Korrelation zwischen morphologischen Veränderungen und klinischer Symptomatik, sodass andere Faktoren, wie Hirnnervenkernaplasien eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (Ruge *et al.*, 1992; Wolpert *et al.*, 1988; Gilbert *et al.*, 1986; Narayan *et al.*, 2001).

1.1.5 Therapieoptionen der Chiari-II-Malformation

Der Nachweis über das Vorliegen einer Meningomyelozele (MMC) oder eines Hydrozephalus erfolgt in den meisten Fällen im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge. Ein Kaiserschnitt wird angestrebt, um intrapartale Verletzungen der Zele zu vermeiden.

Postnatal sollte die operative Versorgung der MMC innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden durchgeführt werden.

Bei Vorliegen eines Hydrozephalus erfolgt die dauerhafte Druckentlastung mittels Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts. Bei akuter Verschlechterung der Symptomatik mit Hirndrucksymptomen im weiteren Verlauf muss zunächst eine Shuntinsuffizienz ausgeschlossen werden und gegebenenfalls durch Shuntrevision die Druckentlastung wieder hergestellt werden.

Treten trotz normaler intrazerebraler Druckverhältnisse Kompressionssymptome des Hirnstamms und der Hirnnerven auf, kann die Indikation zur operativen Dekompression, z.B.

kranio-zervikal, gestellt werden. Der Zeitpunkt der Dekompression, möglichst frühzeitig beim ersten Auftreten von Symptomen oder erst bei Progredienz, wird kontrovers diskutiert.

Da, wie bereits erwähnt, keine gute Korrelation zwischen morphologischen Veränderungen und klinischer Symptomatik besteht, wird die Indikation zur operativen Dekompression anhand von Kriterien aus beiden Bereichen gestellt: Eine Behinderung des Liquorflusses durch Verengung am kranio-zervikalen-Übergang in der MRT, sowie klinische Symptome wie Stridor, Apnoeanfälle und Dysphagie (= Chiari-Trias).

Durch Resektion der ersten 3 – 5 Halswirbelbögen, Adhäsiolyse arachnoidaler Narben und Duraerweitungsplastik wird versucht, die Kompression der prolabierte Hirnanteile zu vermindern. Liegt eine Hydrosyringomyelie vor, kann eine syringo-subarachnoidale oder syringo-pleurale Drainage erfolgen (Collmann *et al.*, 1998; Iskandar and Oakes, 1999; Vandertop *et al.*, 1992; Venes *et al.*, 1986; Pollack *et al.*, 1992).

1.2 Atmung

Die Atmung dient der Gewebeoxygenierung und der Aufrechterhaltung der Säure-Basen-Homöostase. Dabei wird sie ständig den Stoffwechselbedingungen des Körpers angepasst. Die Atmung wird in zwei Phasen eingeteilt: Inspiration und Expiration. In Ruhe gehen beide Phasen glatt ineinander über, bei Erwachsenen mit einer Frequenz von 10-20 Atemzügen pro Minute. Hierbei dauert ein Atemzyklus 3-6 s, wobei die Inspiration davon 1-2,5 s einnimmt und die Expiration 2-3,5 s. Während die Einatmung aktiv durch die Atemmuskulatur erfolgt, ist die Ausatmung vor allem ein passiver Vorgang durch Erschlaffen der inspiratorischen Muskeln.

1.2.1 Atemregulation

Die Steuerung der Atmung kann sowohl unwillkürlich wie auch willkürlich erfolgen. Dabei befinden sich die neuronalen Zentren der unwillkürlichen Kontrolle in der Medulla oblongata, die der willkürlichen Kontrolle in höher gelegenen Arealen des Neokortex. Nachfolgend sollen die Rhythmogenese der Atmung, die wichtigsten Reflexmechanismen und die autonome Regulation der Ventilation erläutert werden.

Als zentraler Rhythmusgenerator werden zwei Bereiche in der Medulla oblongata betrachtet. Zum einen wird er gebildet von einer Neuronengruppe im Bereich der ventrolateralen Medulla. Diese ventrale respiratorische Gruppe mit dem Prä-Bötzinger-Komplex nimmt den

zentralen Stellenwert bei der zentralen Rhythmogenese ein (Rekling and Feldman, 1998; Spyer, 2009). Zum anderen ist auch die parafaziale respiratorische Gruppe, ventrolateral des Nucleus facialis, an der Atemregulation beteiligt. Diese beiden Oszillatoren sind sowohl untereinander verknüpft und synchronisiert, als auch mit anderen neuronalen Netzwerken synaptisch gekoppelt (Okada *et al.*, 2007; Onimaru *et al.*, 2006; Janczewski and Feldman, 2006).

Die Neurone stehen mit spinalen Motoneuronen der Atemmuskulatur in Verbindung und kontrollieren so das Diaphragma und die Interkostalmuskulatur.

Diese rhythmisch tätigen Neurone unterliegen der Aktivierung aus der Formatio reticularis, dem Kortex, der Körperperipherie und anderen supraspinalen Gebieten und werden so modifiziert und den jeweiligen aktuellen Bedürfnissen angepasst (Schmidt *et al.*, 2004).

1.2.2 Chemische Atemkontrolle

Periphere und zentrale Chemorezeptoren sind verantwortlich für die Anpassung der Atmung an den Metabolismus sowie zur Aufrechterhaltung eines konstanten arteriellen Sauerstoff- und CO₂-Partialdrucks zum Schutz des Gehirns vor Hypoxie (Gourine, 2005).

Die Glomera carotica und aortica stehen synaptisch mit den afferenten Endigungen des Karotissinus-Nervs in Kontakt. Bei Veränderungen der arteriellen Blutgaskonzentration werden über afferente Nervenfasern des N. vagus und des N. hypoglossus die respiratorischen Neurone beeinflusst. Hierbei zeigt sich vor allem O₂-Sensitivität. Aber auch Veränderungen des CO₂-Partialdrucks sowie des Blut-pH-Werts wirken modulatorisch auf die Atmung, wobei den Neurotransmittern ATP und Dopamin eine zentrale Stellung bei der Vermittlung zukommt.

Über afferente Bahnen wird die Erregung auf Neurone der dorsalen respiratorischen Gruppe übertragen, die durch Interneurone mit dem Atemzentrum verknüpft sind. Durch Anstieg des CO₂-Partialdrucks sowie Absinken des Sauerstoffpartialdrucks oder des Blut-pH-Werts kommt es durch synaptische Modulation der respiratorischen Zentren zur Erhöhung des Atemzugvolumens und der Atemfrequenz (Gourine, 2005; Schmidt *et al.*, 2004)

Obwohl auch die peripheren Chemorezeptoren für Veränderungen des CO₂-Partialdrucks und des Blut-pH-Werts empfindlich sind, liegt wohl der wesentliche Anteil der CO₂

empfindlichen Areale im Gehirn. Die Chemorezeptoren sind vor allem auf der Oberfläche der ventralen Medulla, aber auch in anderen Gebieten des Hirnstamms gelegen.

Auf Grund der guten Diffusionseigenschaft von CO₂ hat jede Änderung des CO₂-Partialdrucks eine sofortige Ansäuerung der extrazellulären Flüssigkeit der Medulla oblongata zur Folge. Über eine Ausschüttung von ATP kommt es zur Beeinflussung der respiratorischen Neurone (Nattie and Li, 1996; Schmidt *et al.*, 2004).

1.2.3 Reflektorische Kontrolle der Atmung

Der Atemrhythmus wird zusätzlich über Reflexe reguliert, die sowohl dem Schutz der Lunge, als auch der dynamischen Anpassung der Atmung an die Bedingungen und Bedürfnisse des Organismus dienen. Hierzu sind der Respirationstrakt und das Lungengewebe mit chemo- und mechanosensiblen Sinneszellen ausgestattet (Schmidt *et al.*, 2004; Klinke and Silbernagel, 2004).

- Lungendehnungsreflex (Hering-Breuer-Reflex)

Die langsam adaptierenden Lungendehnungsrezeptoren sind in der Wand von Trachea und Bronchien lokalisiert. Bei Dehnung lösen sie über die dorsale respiratorische Gruppe (Nucleus Tractus Solitarius), die durch Interneurone mit der ventralen respiratorischen Gruppe verbunden sind, eine zunehmende Hemmung aus und beenden die Atmung. Dieser Reflex begrenzt die Atemtiefe und verhindert somit eine Überdehnung der Alveolen.

- Deflationsreflex (Head-Reflex)

Die schnell adaptierenden Irritanz-Rezeptoren werden bei forcierter Expiration aktiviert und lösen über afferente Bahnen zur dorsalen respiratorischen Gruppe eine Beendigung der Expiration und den Beginn der Inspiration aus.

- Juxtakapillärer Reflex

Dieser Reflex beschreibt eine Hemmung der Inspiration durch vermehrtes Extrazellulärvolumen sowie durch verschiedene Mediatoren wie Histamin, Bradykinin und Prostaglandine. Hierdurch kommt es zur Erregung freier unmyelinisierter Nervenendigungen und so zur massiven Hemmung der Inspiration bis hin zur Apnoe, Bradykardie und Senkung des arteriellen Blutdrucks.

1.2.4 **Kardiorespiratorische Kontrolle der Atmung**

Das kardiovaskuläre Netzwerk ist synaptisch mit den respiratorischen Neuronen gekoppelt und wird so moduliert. Um eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff zu gewährleisten, muss nicht nur die Atmung den entsprechenden Bedingungen angepasst werden, sondern es bedarf auch einer gleichzeitigen Mitregulation der kardiovaskulären Funktionen. Durch die synaptische Kopplung beider Netzwerke wirken sie zusammen und können somit als kardiorespiratorisches Netzwerk betrachtet werden. So führt eine Erhöhung des CO₂-Partialdrucks sowohl zur Steigerung der Atemfrequenz als auch zu einer gesteigerten Durchblutung (Schmidt *et al.*, 2004).

1.3 **Schlaf und Polysomnographie**

Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird durch neuronale und humorale Einflüsse gesteuert und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Während des Schlafs kommt es zu einer Schwellenerhöhung gegenüber Sinnesreizen mit typischen elektrophysiologischen Veränderungen. Der Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus wird als zirkadianer Regulator des Schlaf-Wach-Rhythmus betrachtet.

Schlaf ist ein Zustand körperlicher Ruhe mit eingeschränktem Bewusstsein. Beim Übergang vom Wach- in den Schlafzustand treten Veränderungen von Regulationsvorgängen auf. Herz- und Atemfrequenz nehmen ab sowie die Körpertemperatur. Der Muskeltonus ist herabgesetzt, nur der Tonus der Schließmuskeln ist erhöht sowie die Aktivität der Verdauungs- und Schweißdrüsen (Neundörfer, 2002; Hartmut Schulz, 2/04).

Im Schlaf wird die Homöostase vorwiegend durch autonome Regulation aufrecht erhalten. Der chemisch-humoralen Atemsteuerung kommt eine besondere Bedeutung zu, da es beim Übergang vom Wach- in den Schlafzustand zu einer Dämpfung des afferenten Impulsstroms zum Atemzentrum kommt und somit zu einer Abnahme unspezifischer Atemantriebe (Schlüter, 1999). Die chemische Kontrolle während des Schlafs in Bezug auf Hyperkapnie und Hypoxie ist herabgesetzt. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung unter 70 %, bzw. ein Anstieg des CO₂-Partialdrucks um 15 mmHg, führt zur Weckreaktion (Arousal). Somit stellen Arousals ein finales Element der kardiorespiratorischen Kontrolle dar, durch die das Schlafstadium beendet wird, um effizientere Kontrollmechanismen wieder herzustellen (Krimsky and Leiter, 2005; Hartmut Schulz, 2/04).

Die Grundlage der modernen Schlafforschung und Schlafmedizin wurde 1929 mit der Entdeckung des menschlichen Elektroenzephalogramms (EEG) durch Hans Berger gelegt. Mit der Erfindung des Tintenaufschreibers von Tönnies gelang dem EEG der Durchbruch. Seither gehört es zur klinischen Routineuntersuchung.

Das EEG wird vor allem durch postsynaptische Potentiale generiert und spiegelt Makrorhythmen des Kortex cerebri wieder.

In der Polysomnographie stellt das EEG in vereinfachter Form ein zentrales Mittel dar, zusammen mit EOG und EMG, Erkenntnisse über die Schlafarchitektur zu erhalten (Hartmut Schulz, 2/04; Neundörfer, 2002; Poeck and Hacke, 1998).

Abhängig von der Schlaftiefe zeigt das EEG charakteristische Veränderungen, mit deren Hilfe der Schlaf in verschiedene Stadien eingeteilt werden kann (Rechtschaffen and Kales, 1968). Seit Entdeckung des REM-Schlafs (rapid eye movement Schlaf) 1953 durch Aserinsky und Kleitman, unterscheidet man bei Erwachsenen zwei Hauptstadien: den REM-Schlaf und den NREM-Schlaf (non rapid eye movement Schlaf) (Aserinsky and Kleitman, 1953). Der NREM-Schlaf kann wiederum in vier Stadien unterteilt werden nach Dement und Kleitman (Dement and Kleitman, 1957a, b). Außerdem ist noch das Stadium Wach mit geöffneten, beziehungsweise geschlossenen Augen abzugrenzen (Hartmut Schulz, 2/04; Neundörfer, 2002; Poeck and Hacke, 1998; Schlüter, 1999; Jacobi *et al.*, 1998a).

- Stadium Wach mit geöffneten Augen (ab ca. 8 Jahren): Es ist gekennzeichnet durch β -Wellen mit sehr niedriger Amplitude ($< 50 \mu\text{V}$) und einer Frequenz $> 12 \text{ Hz}$. In diesem Stadium treten langsame oder keine Augenbewegungen auf.
Stadium Wach mit geschlossenen Augen: Auftreten von α -Wellen mit einer Frequenz von $8 - 12 \text{ Hz}$ und einer Amplitude von $50 - 100 \mu\text{V}$.
- Stadium 1: Beim Übergang vom Wach in den Schlafzustand kommt es zum α -Zerfall, mit teilweise eingestreuter β -Aktivität. Es treten rhythmische ν -Wellen auf, mit $4 - 7 \text{ Hz}$ und $20 - 100 \mu\text{V}$. Im EOG sind langsame, pendelnde Augenbewegungen zu erkennen.
- Stadium 2: Ausschlaggebend für dieses Stadium ist das Vorhandensein von Schlafspindeln, mit einer Frequenz von $13 - 15 \text{ Hz}$ sowie von K-Komplexen. Unter einer Schlafspindel versteht man eine Spannungs- und Frequenzzunahme der EEG-Wellen mit einer spindelförmigen Amplitude und einer Mindestdauer von $0,5 \text{ s}$. K-Komplexe sind durch Geräusche wiederholt auslösbare großamplitudige, monophasische Wellen. Im EOG lassen sich keine Augenbewegungen verzeichnen.

Zudem zeigen sich in diesem Schlafstadium insbesondere im Kindes- und Jugendalter Vertexzacken, bilaterale, parasagittal lokalisierte steile Wellen.

- Stadium 3: In diesem Stadium treten immer häufiger δ -Wellen, mit einer Frequenz von 0,5 – 3 Hz und sehr unterschiedlicher Amplitude (5 – 250 μ V) auf. Der Anteil dieser Wellen liegt zwischen 20 und 50 % in einer Epoche. Im EOG sind keine Augenbewegungen zu erkennen und der Muskeltonus nimmt deutlich ab.
- Stadium 4: Es ist gekennzeichnet durch eine Zunahme der δ -Wellen (> 50 %) in einer Epoche. Teilweise können auch sub- δ -Wellen auftreten. Es zeigt sich keine Aktivität im EOG und das EMG besitzt den niedrigsten Tonus.
- REM-Schlaf: Dieses Stadium, auch paradoxer Schlaf genannt, ist charakterisiert durch schnelle, häufig in Salven auftretende ungerichtete Augenbewegungen, die namensgebend für dieses Stadium waren: rapid eye movement Stadium. Zudem zeigt sich typischerweise muskuläre Atonie, mit Ausnahme der mimischen Muskulatur, sowie niedrigamplitudes EEG. Häufig treten im EEG, vor allem in der Vertex- und Frontalregion, sogenannte Sägezahnwellen auf, die dem Auftreten von schnellen Augenbewegungen vorausgehen. Atemfrequenz und –tiefe sowie Herzfrequenz sind unregelmäßig. Der prozentuale Anteil dieses Stadiums am Gesamtschlaf nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab.

Diese typische Unterteilung kann bei Neugeborenen und Säuglingen bis 6 Monate noch nicht vollständig gefunden werden. Daher wird der Schlaf in diesem Alter in ruhigen Schlaf, aktiven REM-Schlaf und ein Zwischenstadium unterteilt (Anders T., 1971; Neundörfer, 2002).

Ab einem Alter von ungefähr 6 Monaten werden während einer Nacht die verschiedenen Schlafstadien mehrfach durchlaufen, wobei sich eine typische Zyklizität feststellen lässt. Nach dem Einschlafen werden in relativ kurzer Zeit (20 - 30 Minuten) die Leichtschlafphasen (Stadium 1 und 2) durchlaufen und es folgt die erste Tiefschlafphase (Stadium 3 und 4) von ungefähr 30 - 40 Minuten. Anschließend laufen die Schlafstadien in umgekehrter Reihenfolge ab, worauf die erste kurze REM-Phase von ca. 10 Minuten folgt.

Dann beginnt ein neuer Schlafzyklus. Pro Nacht werden ungefähr drei bis fünf solcher Zyklen durchlaufen. Mit zunehmender Schlafdauer nimmt jedoch die Länge der Tiefschlafphase kontinuierlich ab, wohingegen die Dauer der REM-Phasen zunimmt. Bei Kleinkindern folgen bis zu zehn Schlafzyklen pro Nacht aufeinander. (Jacobi *et al.*, 1998a; Neundörfer, 2002; Hartmut Schulz, 2/04).

1.4 Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

1.4.1 Grundlagen der NIRS

Die Nahinfrarotspektroskopie ermöglicht die kontinuierliche, nicht-invasive Messung der zerebralen Oxygenierung.

Erstmals wurde das Prinzip von Franz Jobsis im Jahr 1977 beschrieben (Jobsis, 1977). Erste klinische Messungen gaben nur qualitative Aussagen über die zerebrale Oxygenierung (Brazy *et al.*, 1985). Durch die Weiterentwicklung können nun mit neueren Nahinfrarotspektrometern, wie für diese Studie eingesetzt, zusätzliche Werte berechnet werden, die quantitative Aussagen über die zerebrale Oxygenierung erlauben. Es konnte gezeigt werden, dass mittels NIRS nicht nur massive Veränderungen der zerebralen Durchblutung gemessen werden können, sondern auch, dass die NIRS auch sensitiv genug ist geringe metabolische Veränderungen bei kognitiven Prozessen aufzuzeigen (Fallgatter *et al.*, 2004), sodass diese Methode heute vielfältige Anwendung in der Neurowissenschaft erfährt.

NIRS beruht auf der relativen Durchlässigkeit biologischen Gewebes für Strahlung im Nahinfrarotbereich. Im Vergleich zu sichtbarem Licht (450 nm – 700 nm) kann Licht im Nahinfrarotbereich (700 nm – 1000 nm) biologisches Gewebe relativ gut durchdringen und trifft dabei auf lichtabsorbierende Moleküle (Chromophore). Die für die Untersuchung des menschlichen Kortex relevanten Chromophore sind oxygeniertes Hämoglobin (O_2Hb), deoxygeniertes Hämoglobin (HHb) und das mitochondriale Enzym Cytochromoxidase aa^3 . Jedes Chromophor hat im Nahinfrarotbereich ein charakteristisches Absorptionsspektrum, das eine spektroskopische Differenzierung ermöglicht (vgl. 1.4.2)

1.4.2 Spektroskopische Differenzierung oxygenierungsabhängiger Chromophore

Die Tatsache, dass nur nahinfrarotes Licht Haut-, Muskel- und sogar Knochengewebe relativ ungehindert durchdringen kann, ermöglicht die Messung des Hämoglobins in seinen Oxygenierungszuständen. Dieser Wellenlängenbereich wird deshalb auch als „optisches Fenster“ bezeichnet. Nach oben (über einer Wellenlänge von 950 nm) ist es durch die hohe Absorption durch Wasser und nach unten (Wellenlängen unter 700 nm) durch die hohe Absorption des Hämoglobins begrenzt.

Beim Vergleich von arteriellem mit venösem Blut lässt sich ein Farbunterschied erkennen. Dies beruht auf unterschiedlichen Absorptionsspektren von oxygeniertem und deoxy-

geniertem Hämoglobin im sichtbaren Spektralbereich (Brunori and Giacometti, 1981; Ferrari *et al.*, 1990; Zijlstra *et al.*, 1991) und setzt sich auch im nahinfraroten Bereich fort. Deoxygeniertes Hämoglobin hat ein charakteristisches Absorptionsmaximum bei 760 nm und oxygeniertes Hämoglobin bei ca. 910 nm (s. Abb 2.1).

Auf Grund dieser unterschiedlichen Absorptionsspektren des Hämoglobins in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung ist eine gute Differenzierung möglich.

Da Hämoglobin als sauerstoffbindendes Molekül nur intrazellulär in roten Blutkörperchen vorkommt, gibt die differenzierte Betrachtung der Absorption Hinweise auf den Grad der Blutoxygenierung und damit auf die Sauerstoffversorgung des untersuchten Gewebes.

Die Cytochromoxidase aa³ (CytOx) ist als mitochondriales Enzym endständiger Teil der Atmungskette und könnte so als Indikator des zellulären Energiemetabolismus dienen. Die CytOx zeigt nur in oxidiertem Zustand ein charakteristisches Absorptionsverhalten, mit geringer Bandbreite zwischen 820 nm und 840 nm. Änderungen des Spektrums spiegeln daher Veränderungen des Redoxzustandes wieder und somit des zellulär verfügbaren Sauerstoffs. Da es jedoch eine Reihe von schwer erfassbaren Faktoren gibt, die den Oxygenierungsstatus ändern und damit die Messung erschweren und die CytOx zudem im Nahinfrarotspektrum kein Absorptionsmaximum zeigt, wird die Cytochromoxidase vom NIRO-200 nicht gemessen. Deshalb wird in dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen.

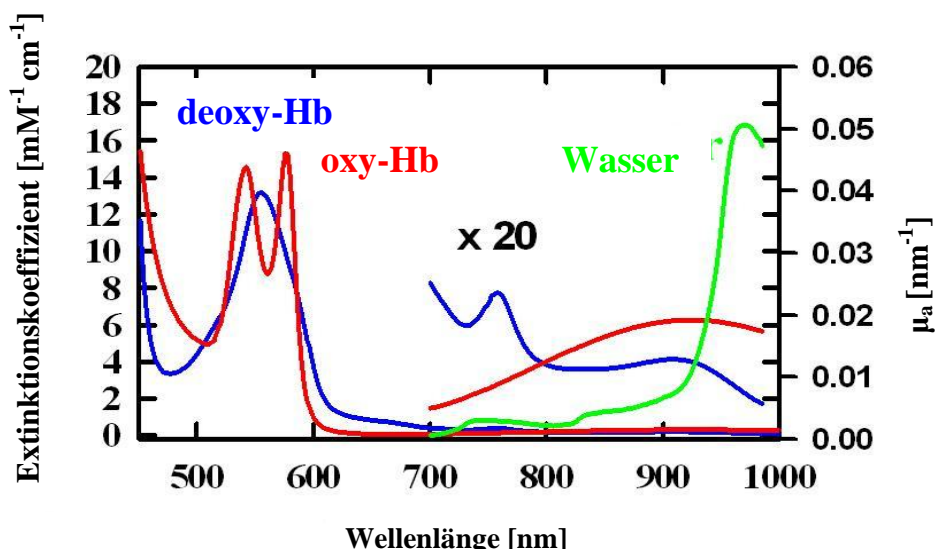


Abbildung 2.1: Extinktionskoeffizienten der Chromophore oxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb), deoxygeniertes Hämoglobin (HHb) und Wasser im sichtbaren Wellenlängenbereich (ca. 450 - 650 nm) sowie im nah-infraroten Bereich. Die relativ niedrigen Extinktionskoeffizienten zwischen 650 nm und 950 nm bilden ein „optisches Fenster“ im Gewebe. In diesem Bereich ist es möglich, Änderungen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins tief im Gewebe zu bestimmen, also auch nichtinvasiv am menschlichen Gehirn. Die Extinktionskoeffizienten bei Wellenlängen > 700 nm sind um den Faktor 20 vergrößert.

1.4.3 Modifiziertes Lambert-Beer-Gesetz

Beim Durchtritt von Licht durch Gewebe kommt es zu einer Intensitätsabschwächung des einstrahlenden Lichts durch zwei physikalische Phänomene: Absorption und Streuung.

Das klassische Lambert-Beer-Gesetz beschreibt die absorptionsbedingte Intensitätsminderung (A) von Licht beim Durchtritt durch eine Probe.

Dabei wird angenommen, dass eine ideale Probe vorliegt, eine unendlich verdünnte Lösung, mit vernachlässigbar geringer Streuung.

Die Intensität des in diese ideale Lösung einfallenden Lichts (I_0) wird durch Absorption der Chromophoren vermindert, sodass die Intensität des austretenden Lichts (I) geringer ist.

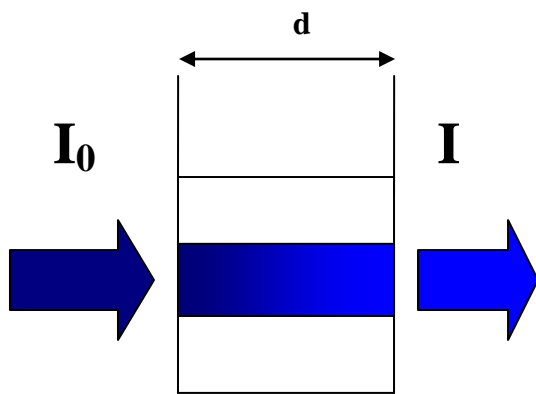


Abbildung 2.2: klassisches Lambert-Beer-Gesetz

A = Intensitätsabschwächung des Lichts gemessen in optischer Dichte

I_0 = Intensität des eingestrahlenen Lichts

I = Intensität des transmittierten Lichts

α = spezifischer Extinktionskoeffizient des absorbierenden Moleküls

c = Konzentration der lichtabsorbierenden Substanz

d = Probendurchmesser

$$A = \lg[I_0/I] = \alpha \cdot c \cdot d$$

Mit diesem Modell kann unter der Annahme, dass keine Streuung auftritt, die Konzentration eines Stoffes berechnet werden.

In biologischem Gewebe ist der Weg (d), den ein Photon zurücklegt, nicht immer gleich. Durch viele kleine Ablenkungen kann es zur Verlängerung des zurückgelegten Wegs zwischen Lichtquelle und Detektor kommen oder zum Verlust von Photonen.

Um die zusätzliche Abschwächung der detektierten Lichtintensität durch Streuung zu berücksichtigen, muss das Lambert-Beer-Gesetz modifiziert werden.

Eine Korrektur des verlängerten Lichtwegs erfolgt durch Einführung des Differential Pathlength Factors (DPF). Die Lichtabschwächung durch Streuung wird durch den zusätzlichen Faktor K berücksichtigt.

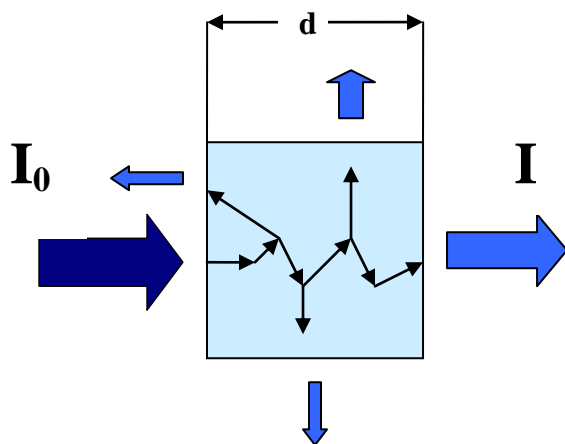


Abbildung 2.3: modifiziertes Lambert-Beer-Gesetz

A = Intensitätsabschwächung des Lichts gemessen in optischer Dichte

I_0 = Intensität des eingestrahnten Lichts

I = Intensität des transmittierten Lichts

d = Probendurchmesser

c = Konzentration der lichtabsorbierenden Substanz

α = spezifischer Extinktionskoeffizient des absorbierenden Moleküls

DPF = Differential Pathlength Factor

K = Streuverluste

$$A = \lg[I_0/I] = \alpha \cdot c \cdot d \cdot \text{DPF} + K$$

Mit dem modifizierten Gesetz ist keine absolute Messung der Chromophorenkonzentrationen möglich, sondern nur deren Veränderung über die Zeit. Daher sind DPF und die Streuverluste (K) nicht absolut quantifizierbar.

Da K in der eigentlichen Messung jedoch als konstanter Parameter der Zeit (t) betrachtet werden kann, wird K durch Subtraktion von $A(t_0)$ von $A(t)$ eliminiert. Somit lässt sich die Konzentrationsänderung Δc über den Zeitraum $t-t_0$ mit folgender Formel berechnen:

$$\Delta A = \Delta c \cdot \alpha \cdot d \cdot \text{DPF}$$

Mit dem NIRO-200 werden keine absoluten Werte des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins gemessen, sondern die Konzentrationsveränderungen $\Delta O_2\text{Hb}$ und ΔHHb . Die Änderung des Gesamthämoglobins ($\Delta c\text{Hb}$) wird aus den beiden Werten berechnet ($\Delta O_2\text{Hb} + \Delta \text{HHb}$).

1.4.4 Pfadlängenfaktor und Interoptodenabstand

Für die Quantifizierung der Messergebnisse ist es notwendig, den DPF zu bestimmen. Mehrere Studien haben sich mit dieser Quantifizierung befasst (Cooper *et al.*, 1996; Duncan *et al.*, 1996; Kohl *et al.*, 1998; Wyatt *et al.*, 1990; Van der Zee *et al.*, 1992).

Aufgrund der auftretenden Lichtstreuung breitet sich Licht nicht mehr geradlinig aus und die tatsächliche Lichtpfadlänge (L) wird länger als der direkte Übertragungsweg (d). Dies wird durch Einführung des gewebespezifischen DPF berücksichtigt.

Wählt man einen Interoptodenabstand (d) der 2,5 cm übersteigt, so ist L proportional zu d und kann mit Hilfe des DPF berechnet werden ($L = d \cdot \text{DPF}$). Es wurden typische Werte von DPF im menschlichen Gewebe bestimmt. Der für diese Studie relevante DPF lag bei 3,85 cm und der Interoptodenabstand bei 4 cm (Van der Zee *et al.*, 1992; Van der Zee *et al.*, 1990).

1.4.5 Messungen mit dem NIRO-200-Gerät

Es wurden verschiedene Typen von Nahinfrarotspektroskopiegeräten entwickelt. Diese messen auf Grundlage des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes, Time Resolved Spectroscopy, Phase Resolved Spectroscopy oder Spatially Resolved Spectroscopy (SRS) (Al-Rawi *et al.*, 2001).

Das NIRO-500 Gerät (Fa. Hamamatsu) ist seit Anfang der neunziger Jahre auf dem Markt und basiert auf der Methode des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes. Es erfasst Veränderungen der zerebralen Hämodynamik als relative Werte: die Veränderung des oxygenierten Hämoglobins ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$), die Veränderung des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) und aus der Summe dieser beiden die Veränderung des Gesamthämoglobins (ΔcHb). Jedoch konnten keine absoluten Werte der Gewebesättigung gemessen werden, sondern nur Konzentrationsänderungen.

1998 wurde das NIRO-300 Gerät (Fa. Hamamatsu) entwickelt, das zusätzlich zur Technologie des NIRO-500 über die SRS-Methode (Spatially Resolved Spectroscopy) verfügt.

Mit dem NIRO-300 werden die Konzentrationsänderungen des oxygenierten Hämoglobins und deoxygenierten Hämoglobins mit Hilfe des oben beschriebenen modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes berechnet. Zusätzlich werden ein absoluter Gewebeoxygenierungsindex (tissue oxygenation index = TOI), sowie die relative Konzentration des Gesamthämoglobins im Gewebe (THI) mit der SRS-Methode ermittelt (Al-Rawi *et al.*, 2001; Suzuki *et al.*, 1999).

Für diese Studie wurde das NIRO-200 Gerät der Firma Hamamatsu verwendet. Das Prinzip dieses Geräts fußt auf der weiterentwickelten Technologie des NIRO-300.

1.4.6 Spatially Resolved Spectroscopy (SRS)

Die SRS wurde unter anderem in Publikationen von Al-Rawi et al. und Matcher et al. beschrieben und bewertet (Al-Rawi *et al.*, 2001; Matcher *et al.*, 1994; Al-Rawi *et al.*, 1999). Das Prinzip beruht auf der Messung des Abschwächungsgradienten.

Schickt man Licht (S) einer bestimmten Intensität (I_0) über eine Distanz (ρ) durch biologisches Gewebe, so kommt es zur Abschwächung der Lichtintensität (I_1) durch Absorption und Streuung.

Detektiert man die reflektierte Lichtintensität an zwei Punkten a und b, wobei diese nahe beieinander liegen, so ist die Intensität des reflektierten Lichtes (I_1) an Punkt a größer als an Punkt b, da a näher zur Lichtquelle (S) gelegen ist.

Wählt man einen geringen Abstand (ρ) zwischen Lichtquelle (S) und den Punkten a und b wird die Lichtintensität beim Durchtritt durch biologisches Gewebe durch Absorption und Streuung abgeschwächt.

Wählt man hierbei jedoch einen großen Abstand (ρ) zwischen einfallendem Licht (S) und detektiertem Licht (a' und b') wird der Streuungsunterschied zwischen Punkt a' und b' vernachlässigbar klein. Somit können die auftretenden Unterschiede der gemessenen Lichtintensität I_1' zwischen a' und b' als Veränderungen durch Absorption interpretiert werden.

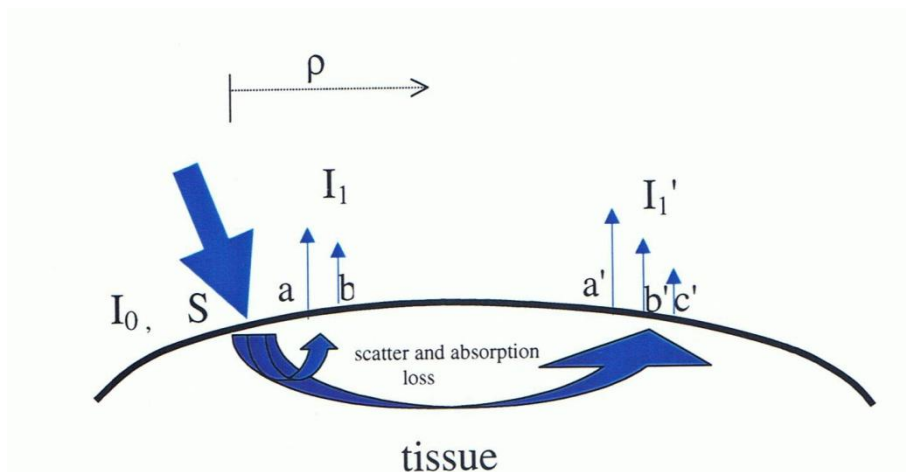


Abbildung 2.4: Prinzip der Gewebespektroskopie

Licht (S) mit der Lichtintensität (I_0) erfährt beim Durchtritt durch biologisches Gewebe eine Abschwächung durch Absorption und Streuung. Misst man nach einer Distanz (ρ) an zwei nahe beieinander gelegenen Punkten (a und b bzw. a' und b') die Intensität (I_1 bzw. I_1') so ist die Intensität am näher gelegenen Punkt a größer als an Punkt b.

Die Messungen zur Berechnung des TOI und des THI erfolgen mittels einer Sonde, die aus einer Abstrahl- und Aufnahmesonde mit definiertem Interoptodenabstand (d) besteht (s. Abb. 2.5).

Der Emittor besitzt drei Laserdioden, die Licht der Wellenlängen 775 nm, 810 nm und 850 nm entsenden. Für die TOI-Messung verfügt die Aufnahmesonde über einen Zweisegment-Fotodiodenchip (s. Abb 6).

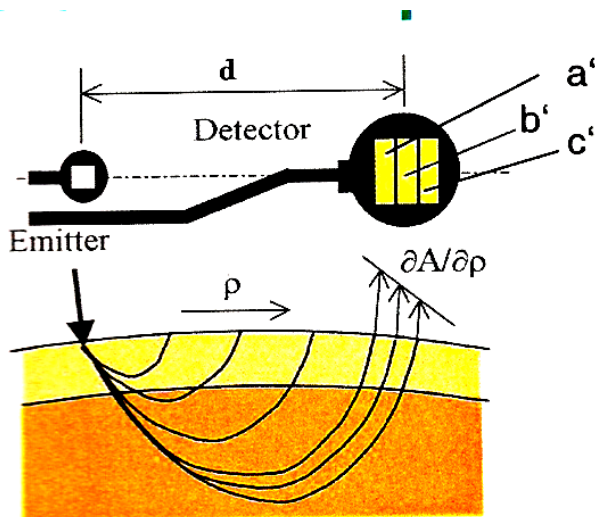


Abbildung 2.5: Prinzip der Messung des TOI und des THI

Die Sonde verfügt über einen Emittor mit drei Laserdioden, der Licht in drei verschiedenen Wellenlängen entsendet. Der Detektor, der in einem definierten Abstand (d) angebracht ist, misst über einen Zweisegment-Fotodiodenchip die Änderung der Lichtabschwächung (A) über die Distanz (ρ): $\delta A / \delta \rho$

Während die Berechnung des ΔO_2Hb und des ΔHHb durch die Messung von ΔA der mittleren Fotodiode erfolgt, wird der TOI hingegen von allen Photodioden gemessen.

SRS berechnet den TOI und den THI über die Änderung der Lichtabschwächung (A) über eine Distanz (ρ), z.B. $\delta A / \delta \rho$ (s. Abb. 2.5). Dieser Abschwächungsgradient wird von der Aufnahmesonde gemessen und unter Gebrauch einer modifizierten Diffusionsgleichung zur Konzentration (C) in Bezug gesetzt.

$$\delta A (\lambda) / \delta \rho = (\sqrt{k \cdot c} + 2 / d)$$

K ist hierbei eine unbekannte Konstante, die von der Lichtstreuungseigenschaft im gemessenen Gewebe bestimmt wird. Aus $\delta A / \delta \rho$ lässt sich die relative Konzentration $k \cdot c$ berechnen (Al-Rawi *et al.*, 2001; Suzuki *et al.*, 1999).

Für die Berechnung der relativen Konzentrationen des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins misst der NIRO-200 $\delta A / \delta \rho$ bei drei unterschiedlichen Wellenlängen (λ_1 , λ_2 , λ_3).

$$\delta A(\lambda_1) / \delta \rho = (\sqrt{k \cdot O_2Hb + k \cdot HHb} + 2 / d)$$

$$\delta A(\lambda_2) / \delta \rho = (\sqrt{k \cdot O_2Hb + k \cdot HHb} + 2 / d)$$

$$\delta A(\lambda_3) / \delta \rho = (\sqrt{k \cdot O_2Hb + k \cdot HHb} + 2 / d)$$

Der TOI kann dann folgendermaßen aus $k \cdot O_2Hb$ und $k \cdot HHb$ berechnet werden:

$$TOI = k \cdot O_2Hb / k \cdot O_2Hb + k \cdot HHb = O_2Hb / cHb$$

$$THI = k \cdot O_2Hb + k \cdot HHb = k \cdot cHb$$

Der TOI gibt somit die Sauerstoffanreicherung des Hämoglobins und der THI die relative Konzentration des Gesamthämoglobins im Gewebe an.

(Da der THI gewebespezifisch ist, zeigt der NIRO-200 einen „normalisierten THI = nTHI“ an.) (Van der Zee *et al.*, 1992; Suzuki *et al.*, 1999; Okada *et al.*, 1995; Hamamatsu-Photonics, 2003)

1.5 Die Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie stellt ein nicht-invasives Messverfahren zur Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz dar. Dieses Verfahren findet in der Medizin aufgrund seiner einfachen Durchführbarkeit und Genauigkeit vielfältige Einsatzmöglichkeiten und ist Teil der Standarduntersuchung in der Polysomnographie.

Die Messung beruht auf zwei Prinzipien: zum einen auf den unterschiedlichen Absorptionsspektren für oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin (s. Kap. 1.4.2) und zum anderen auf der Veränderung des Blutvolumens während des Pulses.

Sowohl das Gewebe als auch die pulsierende Arterie absorbieren Licht, wobei der Gewebeanteil einen sehr hohen Lichtabsorptionsgrad besitzt im Verhältnis zum relativ kleinen Blutraum. Unter Ausnutzung der Tatsache, dass sich das arterielle Blut in den Gefäßen im Rhythmus des Pulsschlages ausdehnt und wieder verengt, kann die Gewebeabsorption eliminiert werden. Diese pulsatile Absorption, die zu einer gleichzeitigen Zu- und Abnahme der Lichtintensität führt, ermöglicht die Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung.

In der Regel wird dabei der Sensor, meist in Form eines Clips, an einem Finger, am Ohrläppchen, oder am Zeh befestigt. Dieser besteht auf der einen Seite aus einer Lichtquelle, die Lichtimpulse spezifischer Wellenlängen aussendet. Auf der gegenüberliegenden Seite befindet sich ein Detektor der die Lichtabschwächung misst. Die Extinktion wird bei 640 nm (deoxygeniertes Hämoglobin) und 805-830 nm (Gesamthämoglobin) gemessen. Mittels Lambert-Beerschen-Gesetz wird die Konzentration berechnet und über einen Monitor angezeigt. Der Normalbereich liegt bei 96-100 % (Hartmut Schulz, 2/04).

1.6 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Patienten mit Meningomyelozele und damit assoziierter Chiari-II-Malformation zeigen häufig schlafbezogene Atemstörungen wie bereits, u.a. in einer vorausgehenden Studie durch Dr. Wenzel, bestätigt werden konnte (Wenzel, 2005; Cochrane *et al.*, 1990; Dauvilliers *et al.*, 2007; Waters *et al.*, 1998). Dabei kommt es vor allem zum Auftreten zentraler Apnoen und Hypopnoen durch verringerten oder fehlenden Atemantrieb. Im Rahmen polysomnographischer Kontrolluntersuchungen wurde festgestellt, dass diese Atemstörungen häufig mit Abfällen der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung einher gehen (Kirk *et al.*, 1999; Waters *et al.*, 1998; Henriques Filho and Pratesi, 2009; Botelho *et al.*, 2003; Dauvilliers *et al.*, 2007).

Diese Form der Atemstörung ist, im Gegensatz zu obstruktiven Atemstörungen, die bei der Mehrheit der Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen gefunden werden können, bisher nur unzureichend erklärt. In zahlreichen Studien über obstruktive Atemstörungen zeigten sich weitreichende Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten. Neben Symptomen wie Tagesmüdigkeit mit verminderter Leistungsfähigkeit können obstruktive Atemstörungen zu arterieller Hypertonie, Herzmuskelhypertrophie, Herzrhythmusstörungen, pulmonaler Hypertension, Insulten und anderen Symptomen führen (Koehler *et al.*, 1998; Ohayon *et al.*, 2000; Peker *et al.*, 1999; Wessendorf *et al.*, 2000; Zielinski, 2005). Diese Informationen fehlen weitgehend für Patienten mit zentralen Atemstörungen. Zudem ist bisher unklar, ob diese Form der Atemstörung zu Veränderungen der zerebralen Durchblutung führt und möglicherweise bei Persistenz über lange Zeit zu einer neurologischen Verschlechterung beitragen kann.

Somit stellt sich für uns die Frage, ob die gemessenen Sauerstoffabfälle nur ein Phänomen der peripheren Durchblutung sind, oder ob sich diese auch in der zentralen Zirkulation wieder finden. Mit dem NIRO-200-Gerät (Fa. Hamamatsu) ist eine kontinuierliche Messung der zerebralen Oxygenierung möglich und dieses Gerät bietet somit die Möglichkeit, Einblicke in die zerebrale Durchblutung zu erlangen.

Diese Studie hat es sich zum Ziel gesetzt, die Auswirkungen zentraler Atemstörungen auf die zerebrale Oxygenierung genauer zu untersuchen, um die Wertigkeit zentraler Atemstörungen für Patienten mit symptomatischer Chiari-II-Malformation besser einschätzen zu können.

Fragestellung

- Treten während zentraler schlafbezogener Atemstörungen typische Reaktionsmuster zerebraler Durchblutungsänderungen auf?
- Zu welchen Veränderungen der zerebralen Parameter TOI, O₂Hb und HHb führen zentrale Apnoen bzw. zentrale Hypopnoen unter 10 s bzw. ab 10 s Dauer?
- Zu welchen Veränderungen der zerebralen Parameter TOI, O₂Hb und HHb führen zentrale Apnoen bzw. zentrale Hypopnoen ohne periphere Entsättigung bzw. mit peripherer Entsättigung?
- Treten signifikante Änderungen der zerebralen Oxygenierung im Rahmen zentraler Atemstörungen auf?
- Finden sich Korrelationen zwischen der Dauer einer zentralen Apnoe bzw. zentralen Hypopnoe und dem Ausmaß zerebraler Veränderungen?
- Finden sich Korrelationen zwischen dem Grad der peripheren Entsättigung während einer zentralen Apnoe bzw. zentralen Hypopnoe und dem Ausmaß zerebraler Veränderungen?
- Finden sich Korrelationen zwischen dem Schlafstadium in dem eine zentrale Apnoe bzw. zentrale Hypopnoe auftritt und dem Ausmaß zerebraler Veränderungen?
- Können das Schlafstadium, die Dauer einer zSBA oder das Ausmaß der peripheren Entsättigung als Prädiktoren für zerebrale Veränderung fungieren?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg wurden 10 Kinder mit Meningomyelozele und Chiari-II-Malformation im März 2005 polysomnographisch nachuntersucht, bei denen zuvor eine zentrale Atemstörung diagnostiziert worden war. Zusätzlich wurden Messungen mit dem NIRS-Gerät durchgeführt (NIRO-200, Fa. Hamamatsu Photonics). Da das NIRS-Gerät nicht zur Standarduntersuchung gehört und der Klinik nur einen Monat zur Verfügung stand, wurden die Patienten bzw. die Eltern gebeten, die polysomnographische Kontrolluntersuchung in diesem Zeitraum durchzuführen.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Würzburg hatte keine medizinischen oder rechtlichen Bedenken. Alle Eltern und Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag in allen Fällen eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

Bei einem Patienten war die Auswertung aus technischen Gründen nicht möglich. Daher beziehen sich alle weiteren Angaben auf neun Patienten.

Vier der untersuchten Kinder waren weiblich, fünf männlich.

Das Alter zum Zeitpunkt der Studie lag im Durchschnitt bei 8 Jahren und reichte von 2 – 15 Jahren. Alle Kinder hatten bei Geburt eine lumbale MMC, die innerhalb der ersten 48 h operativ verschlossen wurde.

Bei acht der neun Patienten lag eine mittels MRT diagnostizierte Chiari-II-Malformation vor, bei einem Patienten war noch keine Bildgebung erfolgt.

Alle Kinder hatten einen mittels ventrikulo-peritonealem Shunt versorgten Hydrozephalus ohne Hinweise auf eine akute Shuntinsuffizienz.

Eine okzipitale Dekompressionsoperation mit Foramen magnum Erweiterung war bei fünf Kindern durchgeführt worden. Zwei der Kinder waren wiederholt reanimiert worden. Ein Kind hatte einen Herzschrittmacher.

Bei vier der Kinder war bereits eine Behandlung der zentralen Atemstörung begonnen worden. Bei einem Patienten wurde die Sauerstoffsättigung im Schlaf mit Hilfe eines Pulsoximeters überwacht, ein weiterer erhielt eine medikamentöse Therapie mit Theophyllin sowie nächtliche O₂-Vorlage.

Zwei der Kinder schliefen normalerweise mit cPAP-Atemhilfe (continous Positive Airway Pressure) bzw. biPAP- Atemhilfe (bilevel Positive Airway Pressure). Im Rahmen der Studie erfolgte zu Beginn der Nacht eine Aufzeichnung ohne apparative Atemhilfe und wurde im

Verlauf der Nacht mit apparativer Atemhilfe weiter geführt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Kinder infektfrei.

Pat.Nr.	Alter in Jahren	Geschlecht m/w	MMC	VP-Shunt	Operative Dekompression	Atem-Therapie	Besonderheiten
1	5	m	lumbal	+	-	O2-Vorlage	
2	2	w	lumbosakral	+	-	-	
3	3	m	lumbal	+	-	CPAP	Schrittmacher
4	12	w	lumbal	+	+	BiPAP	
5	12	w	lumbal	+	+	O2-Vorlage, Theophyllin	
6	2	w	lumbal	+	-	-	
7	6	m	thorakolumbal	+	+	-	
8	15	m	lumbal	+	+	-	Tracheostoma sek. tethered
9	15	m	lumbosakral	+	+	-	Cord Syndrom

Tab. 2.0: Demographische Daten

2.2 Ableitetechnik und Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden im Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg durchgeführt. Die Erfassung und Auswertung der polysomnographischen Daten erfolgte gemäß der von der Arbeitsgruppe Pädiatrie in der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) erstellten Standards für polysomnographische Untersuchungen im Kindesalter (Wiater and Niewerth, 2000; Michael *et al.*, 1998; Hartmut Schulz, 2/04).

Gemäß der geforderten Standards für äußere Bedingungen erfolgten die polysomnographischen Studien während der für die Patienten normalen Schlafenszeit.

Um eine möglichst schnelle Gewöhnung an die Schlaflaborumgebung zu erreichen wurde Wert auf die Anwesenheit der Eltern gelegt. Für die Eltern bestand die Möglichkeit mit ihrem Kind im Versuchsraum zu übernachten, um den Kindern eine vertrautere Atmosphäre zu schaffen. Zwei Eltern machten davon Gebrauch. Bei dem jüngsten Kind schliefen Mutter und Kind in einem Bett. Um den „first-night-effekt“ mit zu berücksichtigen, der durch die ungewohnten Umgebungsbedingungen verursacht wird, wurden die polysomnographischen Aufzeichnungen bei 7 der 9 Patienten an zwei aufeinander folgenden Nächten durchgeführt. Der Versuchsleiter befand sich im Nebenraum und konnte den Probanden über Infrarotlichtkamera und Polysomnographie überwachen.

Die polysomnographische Untersuchung erfolgte mit dem Polysomnographiegerät Sleep Lab 1000e (Fa. Jaeger, Würzburg, Deutschland). Die Datenaufzeichnung wurde mit dem Softwareprogramm SleepLab Applications durchgeführt. Die Messung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgte mit dem Pulsoximeter capnocheck plus® (Fa. BCI international, Wisconsin, USA, 1998). Im Einzelnen bestand die Messung aus 2 EEG-Elektroden, 2 Referenzelektroden retroaurikulär für das EEG, 2 EOG-Elektroden und 2 EMG-Elektroden, einer kontinuierlichen Ableitung des EKG sowie des oronasalen Luftstroms mittels Thermistor. Die Atemanstrengung wurde über einen thorakalen und einen abdominalen Atemgürtel mit Drucksensor erfasst. Außerdem erfolgte die Messung des transkutanen SaO₂ und pCO₂. Atemgeräusche wurden durch einen Schnarchsensoren und die Körperlage über einen Körperlage-Sensor gemessen.

Neben dieser standardisierten Messmethode erfolgte die Aufzeichnung mit dem NIRO-200 Gerät (Fa. Hamamatsu Phototonics Deutschland GmbH). Das Gerät besitzt drei Laserdioden der Wellenlängen 775 nm, 810 nm und 850 nm, die Lichtimpulse von 200 ns Dauer mit einer Frequenz von 2,7 kHz erzeugen. Das Laserlicht wird durch ein flexibles optisches Faserbündel über die Abstrahlsonde mit einem Abstrahlwinkel von 15° x 35° in das Gewebe gesendet. Die Detektoren in der Aufnahmesonde fangen das vom Emitter gesendete und durch Gewebestreueung reflektierte Nahinfrarotlicht auf. Ein Interoptodenabstand von 4 cm wird durch den Sondenhalter aus Elastomer festgelegt. Über ein mehrdrahtiges, abgeschirmtes Kabel werden die Daten zum Gerät geleitet. Die Ergebnisse werden auf dem Monitor dargestellt und können gespeichert werden.

Das NIRO-200 Gerät liefert kontinuierliche Messwerte mit einer zeitlichen Auflösung von 1 Sekunde für die Werte ΔO_2Hb , ΔHHb , ΔcHb , TOI und nTHI.

Vor dem Anbringen der ableitenden Elektroden, wurde die Haut mit Neo-Kodan® farblos desinfiziert und mit „skin pure“-Hautpaste (von Nihilon Kohden®) von Hautpartikeln und Talg befreit, sodass der Übertragungswiderstand zwischen Haut und Goldnapfelektrode unter 10 k Ω lag. Um die Leitfähigkeit zu verbessern wurden die Goldnapfelektroden mit Elefix EEG-Paste (von Nihon Kohden®) gefüllt und mit Fixomull® Stretch-Pflasterstreifen an der entsprechenden Stelle fixiert. Zur Befestigung der 2 EEG-Elektroden am behaarten Kopf wurde Kollodium-Klebstoff verwendet.

Neben den differentiellen okzipitalen EEG-Elektroden wurden 2 Referenzelektroden retroaurikulär platziert. Das EOG wurde 1 cm ober- beziehungsweise unterhalb des rechten und linken Auges abgeleitet. Die Fixationspunkte des EMG waren submental. Die Referenz-

elektrode befand sich in der Stirnmitte. Der oronasale Luftstrom wurde mit Hilfe eines Thermistors gemessen. Dieser wurde vor den Nasenlöchern positioniert und die wegführenden Kabel mit Fixomull[®] Stretch-Pflasterstreifen an den Wangen befestigt. Der Schnarchsensord wurde seitlich neben dem Kehlkopf fixiert. Die EKG-Elektroden wurden am Brustkorb aufgeklebt. Zur Erfassung der Atemanstrengung wurden zwei Atemgürtel angebracht. Ein thorakaler Atemgürtel wurde auf Höhe der Mamillen und ein abdominaler Atemgürtel auf Höhe des Bauchnabels befestigt. Die Ableitungen wurden an der Headbox angeschlossen, die am Kopfende außerhalb des Bettes aufgestellt wurde und war so mit dem Schlaflabor-Computer verbunden.

Die Sauerstoffsättigung wurde über einen Finger-Clip, der an Zeige- Mittel- oder Ringfinger befestigt wurde, gemessen. Zusätzlich wurde zur Messung des transkutanen pCO₂ eine Sonde auf die Haut aufgeklebt, die ca. alle drei Stunden gewechselt wurde, um einen Schaden der Haut durch Überwärmung zu verhindern.

Anschließend wurde die NIRS-Sonde nach gründlicher Reinigung der Haut an der rechten Schläfe aufgeklebt. Um ein Verrutschen während der Nacht zu vermeiden, wurde die Sonde zusätzlich mit Fixomull[®] Stretch-Pflasterstreifen fest geklebt und mit elastischen Binden am Kopf befestigt. Die Sonde wurde mit dem NIRO-200 Gerät verbunden, das im Patientenzimmer aufgestellt war. Um eine zeitsynchrone Registrierung der polysomnographischen und NIRS-Aufzeichnungen zu erhalten, wurde ein Messwert des NIRO-200 in den Schlaflabor-Computer eingespeist.

2.3 Definitionen und Auswertungskriterien

Zentrale Apnoe

Bei Sistieren aller respiratorischen Atemanstrengungen, sowohl des Luftstroms als auch der Atembewegungen vom Ende der vorausgehenden Expiration bis zum Beginn der nächsten Inspiration, spricht man von einer Apnoe.

Registriert wurden alle zentralen Apnoen ab einer Dauer von 5 Sekunden (Schlüter *et al.*, 2001; Wiater and Niewerth, 2000).

Zentrale Hypopnoe

Ein Abfall der registrierten Atemamplitude um mindestens 50 % oder mehr im Vergleich zu den vorausgehenden Atemzügen kennzeichnet eine zentrale Hypopnoe (Wiater and Niewerth, 2000).

Entsättigung

Eine Entsättigung liegt dann vor, wenn die mittels Pulsoximeter gemessene periphere Sauerstoffsättigung (SaO₂) um mindestens 4 % abfällt (Waters *et al.*, 1998; Marcus *et al.*, 1992).

Respiratory Distress Index (RDI)

Der RDI beschreibt alle registrierten respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlafzeit. Er dient als Maß zur Einteilung der Schwere einer schlafbezogenen Atemstörung. Das Ausmaß der Atemstörung wurde in Anlehnung an die Einteilung nach Marcus *et al.* und Waters *et al.* untergliedert, wobei ein RDI < 1/h als normal, zwischen 1/h – 4,9/h als abnorm und > 5/h als pathologisch bezeichnet wurde. Ein RDI < 15/h wird als mäßig pathologisch und RDI > 15/h als schwergradige schlafbezogene Atemstörung (SBA) eingestuft. (Waters *et al.*, 1998; Marcus *et al.*, 1992).

Zentraler Apnoe-Index pro Stunde

Der zA-Index/h zeigt die Anzahl zentraler Apnoen pro Stunde Schlafzeit. Es wird auch seine Verteilung auf die Schlafphasen angegeben und bezieht sich somit auf die Anzahl zA pro Stunde REM- bzw. NREM-Schlaf.

Zentraler Hypopnoe-Index pro Stunde

Der zH-Index/h zeigt die Anzahl zentraler Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit. Es wird auch seine Verteilung auf die Schlafphasen angegeben und bezieht sich somit auf die Anzahl zH pro Stunde REM- bzw. NREM-Schlaf.

Sauerstoffgrundsättigung

Die Sauerstoffgrundsättigung beschreibt die durchschnittlich gemessene Sauerstoffsättigung während der gesamten Aufzeichnungen. Dabei liegt die physiologische Sauerstoffgrundsättigung > 92 % (Marcus *et al.*, 1992).

Entsättigungsindex

Der Entsättigungsindex pro Stunde gibt alle Sauerstoffentsättigungen während respiratorischer Ereignisse von mindestens 4 % pro Stunde Schlafzeit an.

Gewebeoxygenierungsindex (TOI)

TOI beschreibt das Verhältnis des oxygenierten Hämoglobins zum Gesamthämoglobin. Somit ist er ein Maß für die Sauerstoffanreicherung des Hämoglobins im Gewebe [%].

Änderung des oxygenierten Hämoglobins ΔO_2Hb

ΔO_2Hb gibt die Änderung des oxygenierten Hämoglobins über die Zeit an, berechnet vom Startpunkt der Aufzeichnung an [uM].

Änderung des deoxygenierten Hämoglobins ΔHHb

ΔHHb gibt die Änderung des deoxygenierten Hämoglobins über die Zeit an, berechnet vom Startpunkt der Aufzeichnung an [uM].

2.4 Datenauswertung und Statistik

Die polysomnographischen Registrierungen wurden zunächst manuell ausgewertet. Die Schlafstadieneinteilung wurde von einem erfahrenen Pädiater erstellt. Es wurden nur zentrale Apnoen und Hypopnoen für diese Fragestellung ausgewertet. Obstruktive Atempausen wurden nicht einbezogen.

Die zentralen Atemstörungen wurden in Bezug auf ihre Dauer, Schlafstadium, peripheren Sauerstoffsättigungsabfall und Veränderung der zerebralen Sauerstoffsättigung (ΔO_2Hb , ΔHHb und ΔTOI) ausgewertet.

Für jede Atempause wurde die Dauer in Sekunden gemessen, vom Ende des vorausgehenden Atemzugs bis zum Beginn des nächsten Atemzugs. Es wurde jeweils der tiefste Wert der peripheren Sauerstoffsättigung (SaO_2) gemessen und nach Ausmaß der Desaturation eingeteilt. (Sättigungsabfall $> 4\%$ von der Grund- O_2 -Linie, $SaO_2 < 90\%$; $< 80\%$; $< 70\%$). Außerdem wurde für jede Apnoe die Veränderung des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb), des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) sowie des Gewebeoxygenierungsindex (ΔTOI) berechnet, ausgehend von den Werten, die der Apnoe vorausgingen.

Als Vergleichswerte dienten Veränderungen, die während einer ruhigen Schlafphase registriert wurden. In diesem Fall wurde ruhiger Schlaf als Phase mit regelmäßiger Atmung, durchschnittlicher Sauerstoffsättigung und ohne Bewegung definiert. Es wurden für jeden Patienten 150 aufeinander folgende Werte im leichten oder tiefen Schlaf betrachtet und die Schwankungen der zerebralen Parameter in dieser Phase gemessen.

Die folgenden Tests wurden zunächst stets für alle registrierten Ereignisse zusammen durchgeführt. Um jedoch differenzierte Aussagen treffen zu können, wurden die Atemstörungen anschließend in Gruppen unterteilt.

- respiratorische Ereignisse mit konstanter peripherer Sauerstoffsättigung
- respiratorische Ereignisse mit peripherer Sauerstoffentsättigung

und

- respiratorische Ereignisse unter 10 s Dauer
- respiratorische Ereignisse ab 10 s Dauer

Außerdem wurden in einigen Bereichen zentrale Apnoen und zentrale Hypopnoen getrennt betrachtet, um die Bedeutung für die zerebrale Oxygenierung genauer zu verstehen.

Die polysomnographischen und NIRO-200 Daten wurden in Microsoft-Excel[®]- Dateien übertragen. Die weitere statistische Auswertung erfolgte unter Betreuung von Herrn Hain mit dem Statistikprogramm SPSS-16[®] (statistical package for the social science PC) für Windows.

Der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummentest wurde für den paarweisen Vergleich schlafstadienabhängiger respiratorischer Ereignisse durchgeführt.

Die Häufigkeitsverteilung bestimmter Reaktionsmuster zerebraler Oxygenierungsänderungen sowie die Veränderungen der NIRS-Parameter während respiratorischer Ereignisse bzw. ruhigem Schlaf wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben.

Um die Stärke von Zusammenhängen zwischen zerebralen Reaktionsmustern und peripher messbaren Variablen zu ermitteln, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman mit zugehörigem Signifikanzniveau bestimmt.

Um zu überprüfen, ob diese peripher messbaren Variablen als Prädiktoren für zerebrale Veränderungen in Zukunft herangezogen werden können, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Polysomnographie

Gesamtereignisse

Insgesamt wurden polysomnographisch 1740 zentrale Apnoen/Hypopnoen ≥ 5 s registriert, davon 1087 zentrale Apnoen und 653 zentrale Hypopnoen.

Für die statistische Datenauswertung des NIRO-200-Geräts wurden 821 Atempausen ausgewählt, 484 Apnoen und 337 Hypopnoen. Ereignisse die durch Bewegungsartefakte überlagert waren, wurden nicht miteinbezogen.

RDI

Der Respiratory-Distress-Index betrug durchschnittlich 35,8 (\pm SA 48,38). Jedoch zeigten sich starke individuelle Schwankungen. Keiner der Patienten hatte einen RDI < 1 und somit war der RDI bei allen Patienten als auffällig zu bewerten. Bei Patient 2 und 7 lag der RDI unter 5/h und wurde daher als abnorm eingestuft, bei allen anderen als pathologisch. Für Patient 5, 6 und 9 wurde die Atemstörung als mäßig pathologisch eingestuft (RDI < 15) und für Patient 1, 3, 4 und 8 als schwere Atemstörung (RDI > 15), wobei Patient 3 mit einem RDI von 150 eine hoch pathologische Atemstörung zeigte.

Der RDI für Patient 3 und 4 wurde jeweils aus dem Schlafanteil ohne apparative Atemhilfe berechnet.

Schlafstadienabhängige Einteilung

Respiratory Distress Index NREM – REM - Schlaf

Es wurde eine schlafstadienabhängige Einteilung der schlafbezogenen Atemstörungen vorgenommen. Der RDI lag im REM durchschnittlich bei 24,22 und im NREM bei 12,26.

Um die Hypothese zu untersuchen, dass zentrale Apnoen häufiger in REM-Schlafphasen auftreten, wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Für den paarweisen Vergleich der Indizes zwischen REM- und NREM - Schlaf lag der p-Wert bei 0,018 (Signifikanz für $p < 0,05$). Insgesamt lässt sich somit ein schlafstadienabhängiges Auftreten zentraler Atemstörungen bestätigen mit gehäuftem Auftreten in REM-Schlafphasen (s. Tab. 3.2).

Zentraler Apnoe – Index pro Stunde NREM - REM

Der zentrale Apnoe - Index pro Stunde gibt an, wie viele zA durchschnittlich auftraten. Diese wurden in zwei Gruppen unterteilt, nämlich nach Auftreten zA pro Stunde REM - Schlaf bzw. pro Stunde NREM - Schlaf.

Bei der Analyse, ob zA in einem Schlafstadium gehäuft auftreten, zeigte sich bei 5 von 7 Patienten, dass der zA - Index pro Stunde REM - Schlaf deutlich größer war als in NREM - Schlafphasen (wobei in zwei Fällen, Pat. 3 und 4, kein REM - Schlafanteil in die Auswertung miteinbezogen wurde). Im Mittel betrug der zA - Index im REM - Schlaf 12,31 (\pm 11,62) und im NREM - Schlaf 6,99 (\pm 8,25) (s. Tab. 3.1).

Zentraler Hypopnoe – Index pro Stunde NREM - REM

Analog wurde der zentrale Hypopnoe - Index pro Stunde NREM - Schlaf bzw. REM - Schlaf berechnet. Auch für diese Untergruppe ließ sich bei 5 von 7 Patienten ein häufigeres Auftreten zH während REM - Schlafphasen nachweisen. Der mittlere zH - Index pro Stunde REM - Schlaf war 11,91 (\pm 9,4) und im NREM - Schlaf 5,27 (\pm 5,58). Für Patient Nr. 3 und 4 wurde kein REM - Schlafanteil in die Auswertung miteinbezogen. Bei Pat. 4 wurde keine zH im NREM - Schlaf registriert.

Durchschnittliche Dauer zentraler Ereignisse

Die durchschnittliche Dauer zA im REM - Schlaf betrug im Mittel 8,25 s (\pm 3,06) und im NREM - Schlaf 8,37 s (\pm 1,14). Im paarweisen Vergleich ergab sich keine signifikante Unterscheidung der Länge im Hinblick auf das Auftreten im REM - bzw. NREM - Schlaf. (Wilcoxon Test: $p = 0,398$)

Die registrierten Hypopnoen waren durchschnittlich doppelt so lang wie zentrale Apnoen.

Im Mittel dauerte eine zH im REM - Schlaf 20,82 s (\pm 14,26) und im NREM - Schlaf 16,3 s (\pm 6,94).

Nach dem Wilcoxon Test besteht auch hier kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Dauer zwischen REM - und NREM - Schlafphasen ($p = 0,499$).

Pat.Nr.	RDI	zA-Index/h		zH-Index/h		Durschnittliche Dauer in Sek.			
		REM	NREM	REM	NREM	zA-REM	zA-NREM	zH-REM	zH-NREM
1	28,5	5,72	22,75	30	5,6	15	8,3	47,7	27,9
2	4,8	7,55	3,3	1,1	0,85	6,9	9,3	9,2	10,4
3	150,6	-	165	-	6,8	-	10,3	-	16
4	73,8	-	73,8	-	0	-	16,8	-	-
5	14,6	12,3	3,1	12,3	8,7	7,7	7,4	12,2	15,4
6	9,1	19,7	4,2	5,1	0,6	6,7	6,8	9,1	9,8
7	4,7	5,5	0,9	16,5	1,13	7,1	7,6	15,7	10,6
8	30,9	34,8	13,9	7,7	16	8,4	9,5	32	17,1
9	5,2	0,6	0,8	10,7	4	6	9,7	19,9	22,9
Mittel	35,8	12,31	6,99	11,91	5,27	8,25	8,37	20,82	16,3
±SA	48,38	11,62	8,25	9,4	5,58	3,06	1,14	14,26	6,94

Tab. 3.1: Polysomnographische Daten

Respiratory distress Index für jeden Patienten mit Mittelwert und Standardabweichung (SA)

Schlafstadienabhängige Einteilung zentraler Ereignisse

zA-Index pro Stunde REM-Schlaf und NREM-Schlaf jeweils mit Mittelwert (± SA)

zH-Index pro Stunde REM-Schlaf und NREM-Schlaf jeweils mit Mittelwert (± SA)

Durchschnittliche Dauer respiratorischer Ereignisse in Sekunden unterteilt in zentrale Apnoen während REM-Schlaf bzw. NREM-Schlaf und zentrale Hypopnoen während REM-Schlaf bzw. NREM-Schlaf. Jeweils mit Mittelwert und SA

Wilcoxon Test

	RDI NREM - REM	Dauer zA NREM - REM	Dauer zH NREM - REM
Z	-2,371	0,845	0,676
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,018	0,398	0,499

Tab. 3.2: Wilcoxon Test

Paarweiser Vergleich des RDI im NREM- und REM-Schlaf sowie der Dauer zA und zH im NREM - und REM - Schlaf mit Signifikanz für $p > 0,05$.

Pulsoxymetrie

Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung lag pulsoxymetrisch bei 95,9 % (93,6 % – 97,6 %). Bei Patient 9 lag die Sauerstoffsättigung in der zweiten Nacht unter 90 %, so dass der Patient O₂ - Vorlage erhielt, wodurch die Sauerstoffsättigung auf normales Niveau angehoben werden konnte. Bei den Patienten Nummer 3 und 4 konnten mittels apparativer Atemhilfe Desaturierungen vermieden und eine konstante Sättigung erreicht werden.

Bei allen Patienten wurden starke Sauerstoffabfälle mit dem Pulsoxymeter registriert. Im Einzelnen zeigten sich während der gesamten Messung tiefste Werte zwischen 49 % und 87,5 %.

Der Entsättigungsindex pro Stunde wies erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten auf, wobei hohe Entsättigungsindizes bei den Patienten gemessen wurden (Patient 3 und 4), die normalerweise mittels apparativer Atemhilfe therapiert wurden.

Pat.Nr.	Grund-O ₂	Entsättigungs	
	in %	Min O ₂ in %	Index/h
1	96	71,1	10,5
2	97	83,4	2,5
3	97	77	40
4	93,6	49	65
5	96	83,9	8
6	97,6	89	4
7	95	82	2,5
8	96	80,7	15
9	95	87,5	2
Mittelwert	95,9	77,86	35,8
± SA	1,2	13	69,3

Tab. 3.3: Polysomnographie

Grund-O₂ in % während polysomnographischer Aufzeichnungen für jeden Patienten; Mittelwert (± SA) über alle Patienten.

Angabe des tiefsten Abfalls der peripheren Sauerstoffsättigung (Min O₂ in %) während der PSG für jeden Patienten sowie Mittelwert (± SA).

Berechnung des Entsättigungsindex pro Stunde für jeden Patienten sowie Mittelwert mit SA.

3.2 Graphische Darstellung zerebraler Veränderung (NIRS - Daten)

Da die Aufzeichnungen mit dem NIRO-200-Gerät durch äußere Faktoren verändert werden können, erfolgte zunächst eine manuelle Auswertung der Daten. So konnten Störungen durch Bewegungsartefakte erkannt und eine Beeinflussung der Ergebnisse minimiert werden.

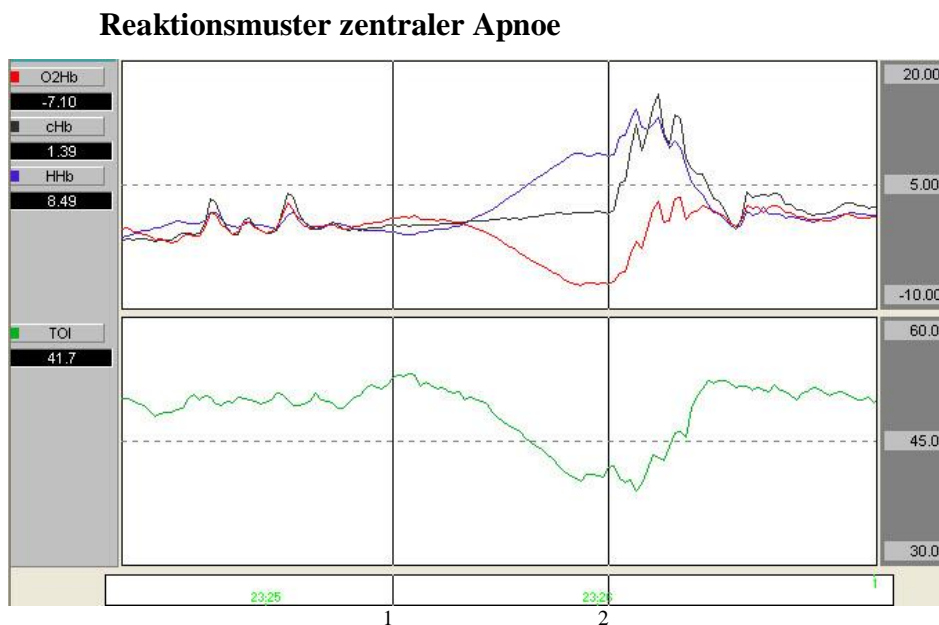
Diese Auswertung erfolgte einzeln für jeden Patienten, um einen Gesamteindruck von Veränderungen der zerebralen Hämodynamik während des Schlafs und im Besonderen während zentraler Apnoen bzw. zentraler Hypopnoen zu gewinnen.

Hierbei konnten unterschiedliche Veränderungen der zerebralen Parameter, sowohl in Bezug auf die Richtung (Anstieg oder Abfall) als auch die Intensität, beobachtet werden.

Zunächst sollen exemplarisch mögliche Veränderungen zerebraler Parameter graphisch dargestellt werden, um im Weiteren durch statistische Analyse der Daten genauer erfasst zu werden.

Abb. 3.1 – 3.5 zeigen Ausschnitte aus den Aufzeichnungen mit dem NIRO–200-Gerät.

Die rote Kurve zeigt den Verlauf des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb), die blaue Kurve den Verlauf des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) und die schwarze Kurve stellt den Verlauf des Gesamthämoglobins (ΔcHb) dar, das aus beiden Werten berechnet wurde. Das Gesamthämoglobin spiegelt den zerebralen Blutfluss wieder. Die grüne Kurve gibt den Verlauf des Gewebeoxygenierungsindex (TOI) wieder. Die Skalierung an der rechten Seite zeigt den maximalen Schwankungsbereich des Kurvenverlaufs und den Mittelwert an. An der x-Achse ist der zeitliche Verlauf aufgetragen.



1 = Beginn zentrale Apnoe; 2 = Ende zentrale Apnoe

Abb. 3.1: Beispiel zerebraler Veränderungen während zentraler Apnoe

Darstellung der Veränderung des oxygenierten (ΔO_2Hb = roter Kurvenverlauf), deoxygenierten (ΔHHb = blauer Kurvenverlauf) und gesamten (ΔcHb = schwarzer Kurvenverlauf) Hämoglobins im oberen Abschnitt der Abbildung sowie des Gewebeoxygenierungsindex (TOI = grüner Kurvenverlauf) im unteren Abschnitt.

Die Abb. 3.1 zeigt die Veränderungen der zerebralen Oxygenierung während einer zentralen Apnoe von 39 s Dauer bei Patient 4. Diese zA geht mit einer peripheren Sauerstoffentsättigung unter 50 % einher.

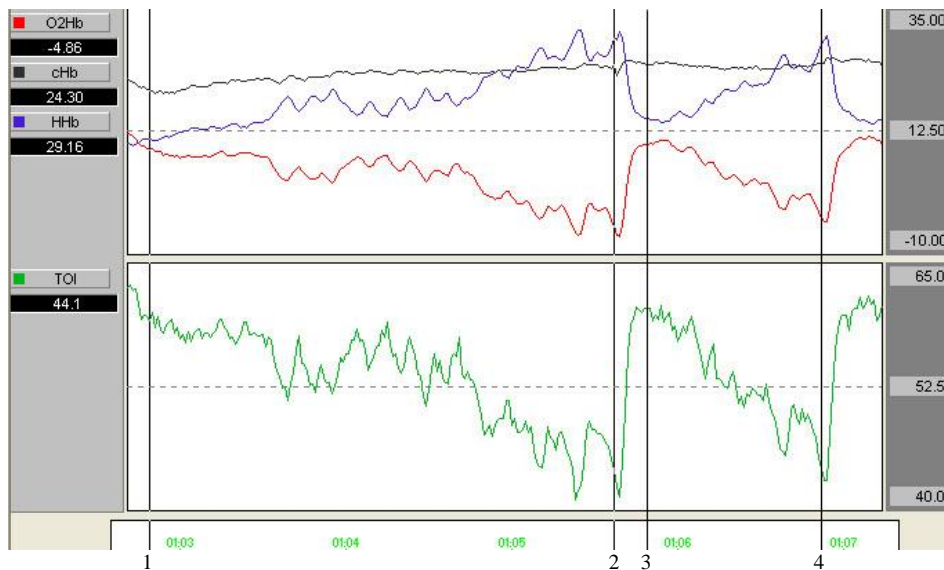
Zu Beginn der Apnoe liegt das O_2Hb bei 0,96 μM und sinkt im Verlauf der Apnoe um 8,06 μM ab auf -7,1 μM , entgegengesetzt verhält sich das HHb. Vom Ausgangswert -0,88 μM kommt es zu einem Anstieg auf 8,49 μM . ΔHHb liegt somit bei 9,26 μM .

Das Gesamthämoglobin steigt um 2,26 μM (von 0,13 μM auf 1,39 μM).

Δ TOI liegt bei 10,9 % und entspricht einem Abfall der Gewebeoxygenierung von 52,6 % auf 41,7 %.

Am Ende kommt es zu einem Seufzer, der von einem gleichzeitigen Anstieg aller Parameter begleitet wird. Nach nur wenigen Sekunden werden so die Ausgangswerte wieder erreicht.

Reaktionsmuster zentraler Hypopnoe Typ 1



1 = Beginn zentrale Hypopnoe; 2 = Ende zentrale Hypopnoe; 3 = Beginn zweite zentrale Hypopnoe; 4 = Ende zweite zentrale Hypopnoe

Abb. 3.2: Beispiel zerebraler Veränderungen während zwei aufeinander folgender zentraler Hypopnoen
Darstellung der Veränderung des oxygenierten (ΔO_2Hb = roter Kurvenverlauf), deoxygenierten (ΔHHb = blauer Kurvenverlauf) und gesamten (ΔcHb = schwarzer Kurvenverlauf) Hämoglobins im oberen Abschnitt der Abbildung sowie des Gewebeoxygenierungsindex (TOI = grüner Kurvenverlauf) im unteren Abschnitt.

Die Abb. 3.2 stellt die zerebralen Veränderungen während zwei aufeinander folgender zentraler Hypopnoen bei Patient 1 dar.

Die erste Hypopnoe hat eine Dauer von 168 s und geht mit einem peripheren Sättigungsabfall unter 80 % einher. Nach 11 s normaler Atmung tritt die zweite zentrale Hypopnoe auf, die 64 s dauert und zu erneuter peripherer Entsättigung unter 80 % führt.

Wie die Abbildung zeigt, kommt es direkt nach Beginn (1) der Hypopnoe zu Veränderungen der NIRS-Parameter.

Das O_2Hb sinkt vom Ausgangswert 8,87 μM auf -4,86 μM . Während der nächsten 2 Sekunden nach Ende (2) der Apnoe fällt das O_2Hb weiter bis auf -6,86 μM . Insgesamt sinkt das O_2Hb während dieser Hypopnoe um 15,73 μM . Acht Sekunden nach Ende der Apnoe wird der Ausgangswert wieder erreicht ($O_2Hb = 9,07 \mu M$).

Gegensätzlich dazu verändert sich das HHb während dieser Hypopnoe. Nach Beginn (1) der Hypopnoe kommt es zu einem Anstieg um 18,37 μM (Beginn zH 10,79 μM ; Ende zH 29,16 μM). Zwei Sekunden nach Ende (2) der Apnoe wird der maximale Wert für das HHb von 30,29 μM gemessen. Somit tritt während dieser zH insgesamt ein Anstieg des HHb um

19,5 uM auf. Anschließend sinkt das HHb stark ab und liegt acht Sekunden nach Ende der zH bei 15,68 uM.

Betrachtet man das Gesamthämoglobin, lassen sich dagegen nur geringere Veränderungen erkennen. Vom Ausgangswert steigt der Wert während der zH um 4,7 uM.

Der Gewebeoxygenierungsindex zeigt einen Abfall von 59,1 % auf 44,1 % am Ende der zH und weiter bis auf 41,3 % zwei Sekunden nach Ende der zH. (Δ TOI 17,8 %).

11 s nach Ende der ersten hier abgebildeten Hypopnoe tritt erneut eine zH von 64 s auf (3). Auch während dieser zH findet sich eine periphere Sauerstoffentsättigung unter 80 %.

Zu Beginn (3) der zH liegt das O₂Hb bei 9,74 uM und sinkt bis zum Ende (4) um 13,17 uM, auf -3,43 uM. Nach Ende (4) der zH fällt das O₂Hb für zwei Sekunden weiter bis auf -4,06 uM. Insgesamt sinkt das O₂Hb um 13,8 uM.

Das HHb steigt von 15,0 uM auf 28,0 uM (Δ HHb = 13 uM) und weiter auf 29,59 uM zwei Sekunden nach Ende (4) der zH. Insgesamt zeigt sich ein Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins um 14,59 uM. 10 s nach Ende der Apnoe erreichen beide Werte wieder ihr Ausgangsniveau (O₂Hb = 9,45 uM und HHb = 15,78 uM). Während der nachfolgenden acht Sekunden kommt es zu einem weiteren Abfall bzw. Anstieg über die Ausgangswerte hinaus. Das O₂Hb steigt bis auf 11,16 uM und das HHb fällt bis auf 13,71 uM ab.

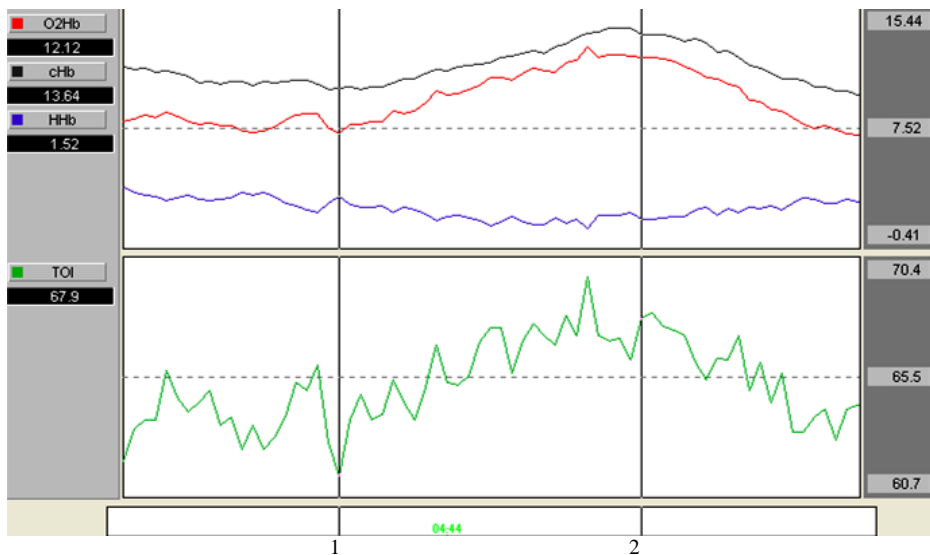
Das gemessene Gesamthämoglobin bleibt während der Hypopnoe nahezu konstant zwischen 24,74 uM und 25,53 uM.

Der Gewebeoxygenierungsindex TOI fällt insgesamt um 17 %. (Ausgangswert 60 %, Ende zH 44,2 %; Zwei Sekunden nach Ende zH 43 %).

Beide zentrale Hypopnoen führen somit zu gleich gerichteten Veränderungen der zerebralen Parameter. Direkt nach Beginn der Hypopnoe treten in beiden Fällen starke Veränderungen der zerebralen Oxygenierung auf. Während das oxygenierte Hämoglobin abfällt, zeigt sich ein Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins, wobei das Gesamthämoglobin nahezu konstant bleibt. Auch der Gewebeoxygenierungsindex fällt stark ab. Nur wenige Sekunden nach Ende der zH, mit Beginn normaler Atmung, kehren die Werte auf Ausgangsniveau zurück.

Zum einen zeigt dieses Beispiel die Reproduzierbarkeit des Reaktionsmusters auf Atemstörungen, zum anderen wird sichtbar, dass die zweite zH, die mit 64 s deutlich kürzer ist (1. zH 168 s), dennoch zu einem ähnlichen Ausmaß der Veränderungen führt.

Reaktionsmuster zentraler Hypopnoe Typ 2



1 = Beginn zentrale Hypopnoe; 2 = Ende zentrale Hypopnoe

Abb. 3.3: Beispiel zerebraler Veränderungen während zentraler Hypopnoe

Darstellung der Veränderung des oxygenierten (ΔO_2Hb = roter Kurvenverlauf), deoxygenierten (ΔHHb = blauer Kurvenverlauf) und gesamten (ΔcHb = schwarzer Kurvenverlauf) Hämoglobins im oberen Abschnitt der Abbildung sowie des Gewebeoxygenierungsindex (TOI = grüner Kurvenverlauf) im unteren Abschnitt.

Die Abb. 3.3 zeigt die Veränderungen der NIRS-Parameter während einer zentralen Hypopnoe von 28 s Dauer bei Patient 9.

Im Verlauf dieser zH fällt die periphere Sauerstoffsättigung von 96 % auf 92 % ab.

Zu Beginn (1) der zH liegt das O₂Hb bei 7,14 uM und steigt im Verlauf um 4,98 uM auf 12,12 uM. Direkt mit dem Einsetzen normaler Atmung am Ende (2) der zH fällt das O₂Hb wieder ab. Nach 10 s hat es einen Wert von 9,34 uM, um nach 20 s wieder Ausgangsniveau zu erreichen (7,04 uM).

Entgegengesetzt dazu verändert sich das HHb. Es fällt von dem Ausgangswert 3,00 uM auf 1,52 uM am Ende (2) der zH. Anschließend steigt der Wert wieder an, erreicht nach 10 s einen Wert von 2,27 uM und nach 20s 2,65 uM und damit nahezu wieder Anfangsstadium.

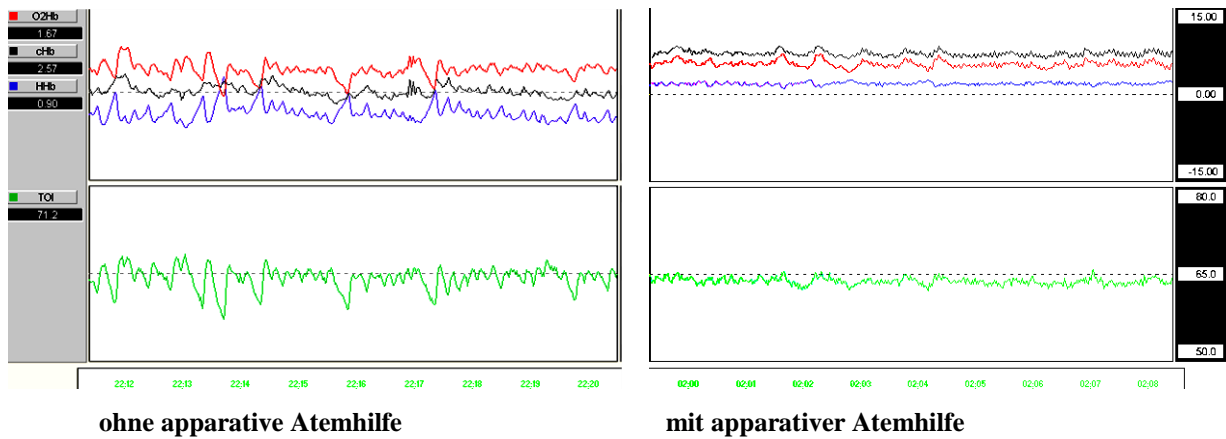
Das Gesamthämoglobin nimmt im Verlauf um 3,2 uM zu, um ca. 20 s nach Ende der zH wieder den Ausgangswert zu erreichen.

Betrachtet man den Verlauf des Gewebeoxygenierungsindex, so zeigt sich ein Anstieg des Wertes um 6,4 % im Verlauf der zH (Beginn: 61,5 %; Ende: 67,9 %). Direkt nach Ende (2) der zH erfolgt wieder ein Abfall des Wertes. Nach 20 s liegt er bei 64,4 % und somit noch über dem Ausgangswert.

Die hier dargestellten Veränderungen während einer zentralen Hypopnoe zeigen sowohl einen deutlichen Anstieg des oxygenierten Hämoglobins als auch des Gesamthämoglobins bei gleichzeitigem Abfall des deoxygenierten Hämoglobins. Insgesamt steigt die zerebrale Oxygenierung während dieser zH an.

Vergleich Schlaf ohne bzw. mit apparativer Atemhilfe

Beispiel 1: Patient 3



Beispiel 2: Patient 4

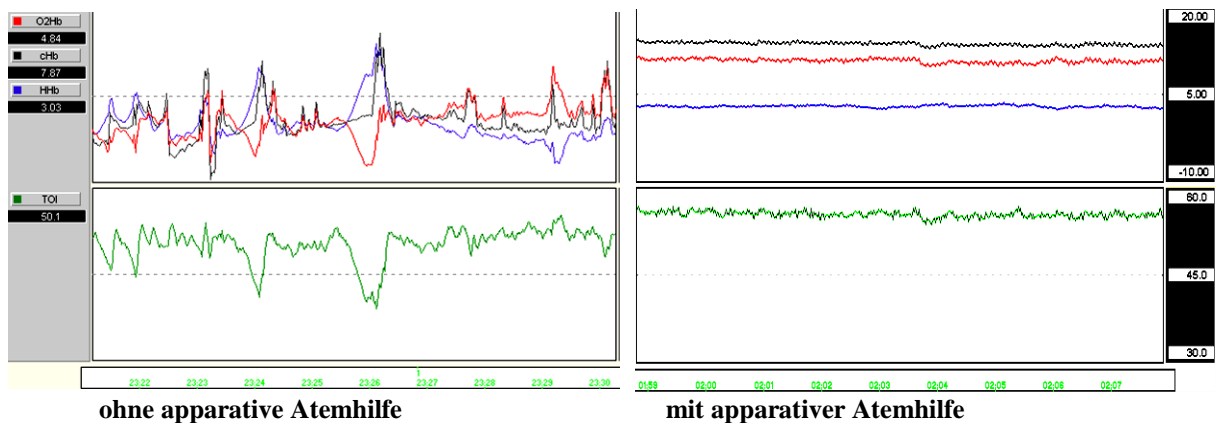


Abb. 3.4: Vergleich Schlafphase eigenständige Atmung mit Schlafphase unter apparativer Atemhilfe

Bsp. 1 zeigt dies für Patient 3 und Bsp. 2 für Patient 4.

Der erste Abschnitt zeigt jeweils 9 Minuten Schlaf ohne apparative Atemhilfe. Der zweite Abschnitt jeweils 9 Minuten mit apparativer Atemhilfe. Der Schwankungsbereich im oberen Abschnitt zeigt die Veränderungen des oxygenierten (roter Kurvenverlauf), des deoxygenierten (blauer Kurvenverlauf) und des gesamten (schwarzer Kurvenverlauf) Hämoglobins. Der untere Abschnitt stellt den Kurvenverlauf des Gewebeoxygenierungsindex (grüne Kurve) dar. Die angezeigten Schwankungsbereiche sind jeweils für die Phase ohne und mit apparativer Atemhilfe identisch.

Die Abb. 3.4 zeigt jeweils Ausschnitte von 9 min. mit bzw. ohne apparative Atemhilfe. Patient 3 schläft normalerweise mit cPAP-Atemgerät und Patient 4 mit bi-PAP-Atemgerät. Um im Rahmen dieser Studie die Auswirkung zentraler Atempausen auf die zerebrale Oxygenierung erfassen zu können, wurde bei beiden Patienten zu Beginn der Nacht auf Atemhilfe verzichtet. Im weiteren Verlauf der Nacht wurde das cPAP- bzw. bi-PAP-Gerät wieder angeschlossen.

Hierdurch lässt sich noch ein zusätzlicher Vergleich anstellen, der einen Ausblick in die Effizienz von Therapieoptionen gibt. Da dies jedoch im Rahmen dieser Studie nicht genauer untersucht wurde, soll nur eine kurze Darstellung erfolgen.

Im Beispiel 1 spiegelt der obere Abschnitt die Veränderungen des oxygenierten (rote Kurve), deoxygenierten (blaue Kurve) und Gesamt- (schwarze Kurve) Hämoglobins wieder in einem Schwankungsbereich zwischen -15 uM bis +15 uM. Die maximal registrierten Veränderungen für ΔO_2Hb befinden sich in der Schlafphase ohne apparative Atemhilfe zwischen -0,32 uM und 6,12 uM ($\Delta 6,44$ uM). Dagegen lag der Schwankungsbereich in der Phase mit apparativer Atemhilfe bei $\Delta 2,92$ uM. Das deoxygenierte Hämoglobin (HHb) zeigt im ersten Abschnitt Veränderungen von $\Delta 5,52$ uM, im zweiten Abschnitt mit cPAP-Gerät schwanken diese jedoch nur noch um $\Delta 1,25$ uM. Das Gesamthämoglobin (cHb) zeigt in beiden Phasen ähnlich geringe Veränderungen (Abschnitt 1: $\Delta 0,82$; Abschnitt 2: $\Delta 2,13$ uM).

Der Gewebeoxygenierungsindex bewegt sich im Abschnitt ohne apparative Atemhilfe zwischen 58,8 % und 67,2 % (ΔTOI 8,4 %) bei einem Mittelwert von 62,7 %, im Abschnitt mit cPAP-Gerät zwischen 61,1 % und 65,2% (ΔTOI 4,1%) bei einem Mittelwert von 63,9 %.

Beispiel 2 gibt die Kurvenverläufe für Patient 4 wieder. In diesem Fall schwankt das O_2Hb ohne apparative Atemhilfe um $\Delta 13,71$ uM, dagegen mit apparativer Atemhilfe nur um $\Delta 1,76$ uM.

Das HHb zeigt einen Schwankungsbereich von $\Delta 15,88$ uM (-1,8 uM bis 14,08uM) im ersten Abschnitt und von $\Delta 1,32$ uM im zweiten Abschnitt.

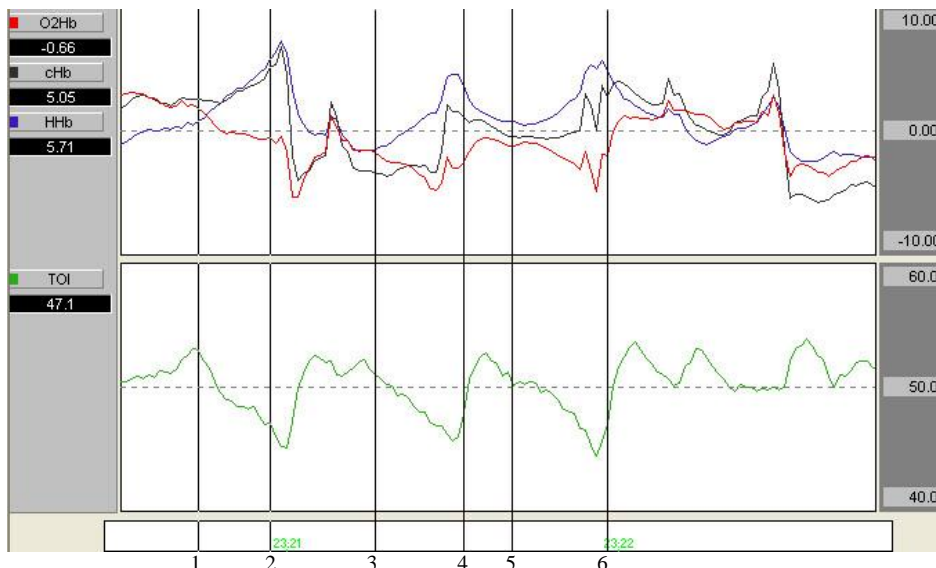
Auch das Gesamthämoglobin (cHb) weist mit $\Delta 17,91$ uM erheblich größere Schwankungen in der Phase ohne bi-PAP-Gerät auf als in der Phase mit bi-PAP-Gerät mit $\Delta 1,12$ uM.

Der Gewebeoxygenierungsindex liegt im ersten Abschnitt zwischen 39 % und 53,1% (ΔTOI 14,1 %) bei einem Mittelwert von 47,1 %. Dagegen findet sich im zweiten Abschnitt ein Schwankungsbereich von ΔTOI 3,2 % auf bei einem Mittelwert von 55,2 %.

Anhand dieser beiden Beispiele lässt sich erkennen, dass es mit apparativer Atemhilfe zu deutlich geringeren Schwankungen der zerebralen Parameter kommt. Die zerebrale Oxygenierung kann während des Schlafs konstant gehalten werden.

Bei Vergleich der Mittelwerte des Gewebeoxygenierungsindexes über diese Phase zeigt sich in Bsp. 1 kein gravierender Unterschied mit 62,7 % im ersten und 63,9 % im zweiten Abschnitt. In Bsp. 2 liegt der Mittelwert des TOI mit 55,2 % mit apparativer Atemhilfe deutlich über dem berechneten Mittelwert von 47,1 % im ersten Abschnitt.

Reaktionsmuster aufeinander folgender zentraler Apnoen



1 = Beginn zentrale Apnoe, Dauer 13s; 2 = Ende zentrale Apnoe; 3 = Beginn zweite zentrale Apnoe, Dauer 16s; 4 = Ende zweite zentrale Apnoe; 5 = Beginn dritte zentrale Apnoe, Dauer 18s; 6 = Ende dritte zentrale Apnoe

Abb. 3.5: Beispiel zerebraler Veränderungen während drei aufeinanderfolgender zentraler Apnoen

Darstellung der Veränderungen des oxygenierten ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ = roter Kurvenverlauf), deoxygenierten (ΔHHb = blauer Kurvenverlauf) und gesamten (ΔcHb = schwarzer Kurvenverlauf) Hämoglobins im oberen Abschnitt der Abbildung sowie des Gewebeoxygenierungsindex (TOI = grüner Kurvenverlauf) im unteren Abschnitt.

Die Abb. 3.5 zeigt eine Folge von drei zentralen Apnoen bei Patient 4.

Zum einen stellt dieses Beispiel dar, wie das Auftreten zentraler Apnoen stets zu den gleichen Veränderungen der zerebralen Parameter führt. In diesem Fall folgt jeder zentralen Apnoe immer ein Abfall des oxygenierten Hämoglobins bei gleichzeitigem Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins. Der Gewebeoxygenierungsindex fällt parallel dazu ebenfalls ab.

Zum anderen veranschaulicht diese Abbildung, dass die Atemstörungen jeweils unmittelbar Veränderungen der zerebralen Parameter bewirken. Mit einer kurzen Latenz von 1-2 s kommt es nach Beginn der zA zum Abfall der zerebralen Oxygenierung, die sich jeweils mit Einsetzen der Atmung innerhalb von wenigen Sekunden wieder normalisiert.

Inwieweit die oben dargestellten Beispiele auf alle Patienten übertragen werden können, wurde statistisch analysiert und wird in den folgenden Abschnitten ausführlich erörtert.

3.3 Deskriptive Auswertung

Die weitere statistische Auswertung der NIRO-200 Daten beruht auf der Auswahl 821 artefaktarmer respiratorischer Ereignisse (484 zA und 337 zH).

3.3.1 Reaktionsmuster zerebraler Hämodynamik

Im Teil „graphische Auswertung“ wurden verschiedene Reaktionsmuster vorgestellt.

Im folgenden Abschnitt soll die Hypothese untersucht werden, dass zentrale Atemstörungen zu typischen Veränderungen der zerebralen Hämodynamik führen.

Hierfür wurden die Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb), des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) und der Gewebeoxygenierung (ΔTOI) während zentraler Atempausen je nach Anstieg bzw. Abfall in Gruppen eingeteilt (s. Abb. 3.6 – 3.8). Für jeden Patienten wurde berechnet, wie häufig bestimmte Reaktionsmuster mit Anstieg bzw. Abfall der Parameter auftraten.

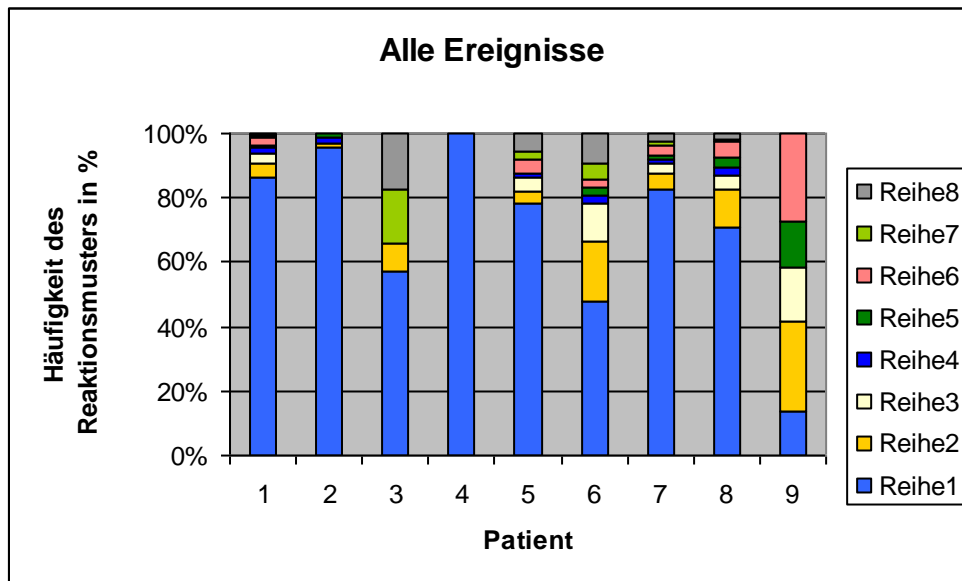
Reaktionsmuster für alle zentralen Atemstörungen

Zunächst wurden alle zentralen Ereignisse (zA und zH) ausgewertet. Wie Abb. 3.6 zeigt, wurden unterschiedliche Reaktionsmuster registriert. Jedoch konnte für 8 von 9 Patienten festgestellt werden, dass ein bestimmtes Reaktionsmuster vorherrscht (vgl. Reihe 1 Abb. 3.6). Bei diesen Patienten kam es meistens während zentraler Ereignisse zum Abfall des O_2Hb bei gleichzeitigem Anstieg des HHb und Abfall des TOI .

So zeigten alle 13 ausgewerteten zentralen Apnoen bei Patient 4 diese Veränderungen der zerebralen Parameter (100 %). Bei Patient 2 traten in 95,5 % der Fälle diese Veränderung auf (während 62 von insgesamt 65 Ereignissen). In 86,2 % der Fälle (bei 225 von 261 Ereignissen) wurde diese typische Veränderung der Parameter bei Patient 1 und in 82,8 % (72 von 87 Fällen) bei Patient 7 registriert. Bei Patient 5 kam diese Reaktion in 78,4 % (in 69 von 88 Fällen) und bei Patient 8 in 71 % (in 142 von 200 Fällen) vor. Bei Patient 3 waren 57 % der Atemstörungen (20 von 35) mit diesem Reaktionsmuster assoziiert und immerhin 47,6 % der Fälle (20 von 42) bei Patient 6.

Nur für Patient 9 ließ sich kein typisches Reaktionsmuster erkennen. Hierbei wurden sowohl Anstiege als auch Abfälle der zerebralen Parameter registriert, wobei eher Anstiege der Parameter auftraten. Zu jeweils 27,6 % (jeweils 8 von 29 Fällen) wurde ein Anstieg aller

Parameter bzw. Anstieg des O₂Hb und des TOI bei gleichzeitigem Abfall des HHb festgestellt.



	Reihe 1	Reihe 2	Reihe 3	Reihe 4	Reihe 5	Reihe 6	Reihe 7	Reihe 8
O ₂ Hb	Abfall	Anstieg	Anstieg	Anstieg	Abfall	Anstieg	Abfall	Abfall
HHb	Anstieg	Abfall	Anstieg	Abfall	Anstieg	Anstieg	Abfall	Abfall
TOI	Abfall	Anstieg	Abfall	Abfall	Anstieg	Anstieg	Anstieg	Abfall

Abbildung 3. 6: Häufigkeit zerebraler Reaktionsmuster aller zentraler Ereignisse

Die Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung zerebraler Reaktionsmuster (Reihe 1 – 8) für jeden Patienten bezogen auf alle ausgewerteten Ereignisse (zA und zH).

Reaktionsmuster für zentrale Atemstörungen mit Entsättigung

Anschließend wurde die Häufigkeit der Reaktionsmuster für alle ausgewerteten Atempausen berechnet, die zum Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung führten.

Wie Abb. 3.7 darstellt, zeigte sich hier noch deutlicher, dass ein typisches Reaktionsmuster vorherrscht. In 7 von 9 Fällen konnte ein einheitliches Reaktionsmuster für die Veränderung der zerebralen Parameter während zA und zH mit peripherer Entsättigung beschrieben werden. Wie oben dargestellt, kam es während der meisten zentralen Atemstörungen zu einem Abfall des O₂Hb bei gleichzeitigem Anstieg des HHb und Abfall des TOI.

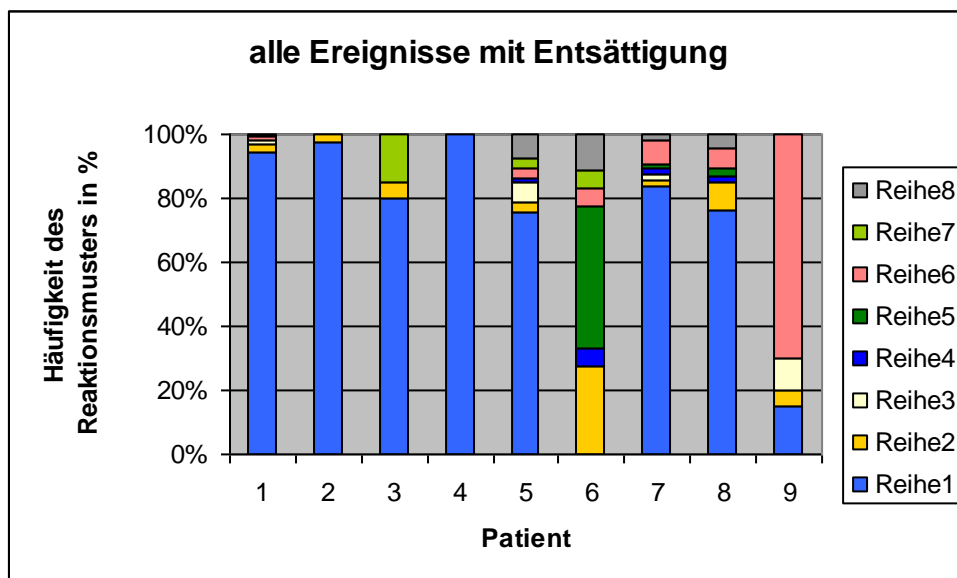
Auch hier ließ sich bei Patient 4 diese Veränderung der zerebralen Parameter während aller 12 ausgewerteter Apnoen mit Entsättigung nachweisen (100 %). In 97,6 % der Fälle (während 41 von 42 Ereignissen) trat dieses Reaktionsmuster bei Patient 2 auf und bei Patient 1 in 94,4 % der Fälle (133 von 141). Für Patient 7 wurde diese Reaktion bei 83,7 % der Atemstörungen registriert (bei 46 von 55 Ereignissen). Bei den Patienten 5 (in 50 von 66 Fällen)

und 8 (in 51 von 67 Fällen) waren 76 % der Apnoen mit peripherer Entsättigung mit diesem Reaktionsmuster assoziiert und bei Patient 3 immerhin 69,7 % (16 von 23 Ereignissen).

Somit konnte für diese Patienten ein vorherrschendes Reaktionsmuster mit Abfall des oxygenierten Hämoglobins, Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins und Abfall des Gewebeoxygenierungsindex bestimmt werden.

Ausnahmen hiervon bilden die Patienten 6 und 9. Bei Patient 9 waren zentrale Atemstörungen zu 70 % (in 14 von 20 Fällen) von einem Anstieg aller zerebraler Parameter begleitet. Somit kann dieses Reaktionsmuster als für diesen Patienten, bei zentralen Atemstörungen mit peripherer Entsättigung, typisch betrachtet werden.

Für Patient 6 ließ sich kein typisches Reaktionsmuster erkennen. In 44,4 % der Fälle wurde jedoch bei diesem Patienten ein Abfall des O₂Hb bei gleichzeitigem Anstieg des HHb und des TOI gemessen.



	Reihe 1	Reihe 2	Reihe 3	Reihe 4	Reihe 5	Reihe 6	Reihe 7	Reihe 8
O ₂ Hb	Abfall	Anstieg	Anstieg	Anstieg	Abfall	Anstieg	Abfall	Abfall
HHb	Anstieg	Abfall	Anstieg	Abfall	Anstieg	Anstieg	Abfall	Abfall
TOI	Abfall	Anstieg	Abfall	Abfall	Anstieg	Anstieg	Anstieg	Abfall

Abbildung 3.7: Häufigkeit zerebraler Reaktionsmuster während zA und zH mit peripherer Entsättigung
Auswahl der Ereignisse (zA + zH) die zu einem Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung führten. Die Abbildung zeigt die hierfür berechnete Häufigkeitsverteilung zerebraler Reaktionsmuster (Reihe 1 – 8) für jeden Patienten.

Reaktionsmuster für zentrale Atemstörungen ab 10 s Dauer

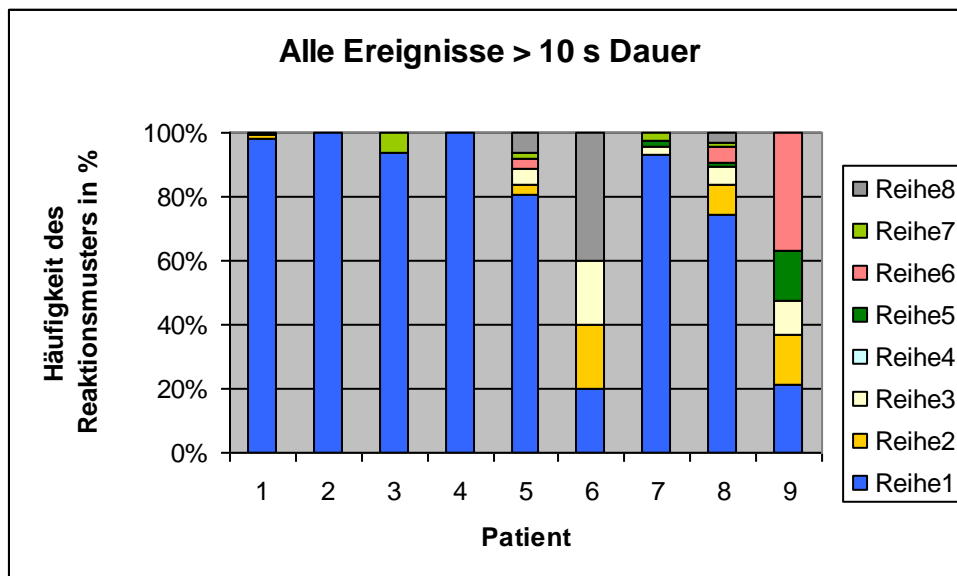
Betrachtet man nur die Atemstörungen von mindestens 10 s Dauer (s. Tabelle 3.8), so wird deutlich, dass die Veränderungen der zerebralen Oxygenierung in den meisten Fällen einem

bestimmten Reaktionsmuster folgen. Mit Ausnahme von Patient 4 traten bei allen Patienten einzelne Atemstörungen von mindestens 10 s Dauer auf, die nicht mit einer peripheren Sauerstoffentsättigung einher gingen. Diese sind in die folgende Auswertung miteinbezogen worden.

Auch hier konnte bei 7 von 9 Patienten ein einheitliches Reaktionsmuster beschrieben werden. Bei diesen Patienten führten zentrale Apnoen und zentrale Hypopnoen von mindestens 10 s Dauer fast stets zum Abfall des O₂Hb und des TOI bei gleichzeitigem Anstieg des HHb.

Bei den Patienten 2 und 4 ging jedes zentrale Ereignis mit dieser Veränderung der zerebralen Parameter einher (100 %). Bei Patient 1 zeigte sich in 98,2 % (in 109 von 111 Fällen) dieses Reaktionsmuster. Zu 93,8 % (bei 15 von 16 Ereignissen) trat diese Reaktion bei Patient 3 auf und in 93,1 % (in 41 von 44 Fällen) bei Patient 7. Für Patient 5 lag die Häufigkeit dieses Reaktionsmusters bei 80,4 % (40 von 61 Fällen) und für Patient 8 bei 74,2 % (69 von 93 Ereignissen). Wiederum konnte dieses Reaktionsmuster nicht als typische Veränderung der zerebralen Parameter für Patient 6 und 9 bestimmt werden. Patient 6 zeigte in 40 % der Fälle (2 von 5 Fällen) einen Abfall aller zerebraler Parameter.

Dagegen trat bei Patient 9 mit 36,9 % (in 7 von 19 Fällen) am häufigsten ein Anstieg aller Parameter auf (vgl. Abb. 3.8 Reihe 8).



	Reihe 1	Reihe 2	Reihe 3	Reihe 4	Reihe 5	Reihe 6	Reihe 7	Reihe 8
O ₂ Hb	Abfall	Anstieg	Anstieg	Anstieg	Abfall	Anstieg	Abfall	Abfall
HHb	Anstieg	Abfall	Anstieg	Abfall	Anstieg	Anstieg	Abfall	Abfall
TOI	Abfall	Anstieg	Abfall	Abfall	Anstieg	Anstieg	Anstieg	Abfall

Abbildung 3.8: Häufigkeit zerebraler Reaktionsmuster während zA und zH von mindestens 10 s Dauer
Auswahl der Ereignisse (zA + zH) von mindestens 10 s Dauer. Die Abbildung zeigt die hierfür berechnete Häufigkeitsverteilung zerebraler Reaktionsmuster (Reihe 1 – 8) für jeden Patienten.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass zentrale Atemstörungen zu unterschiedlichen zerebralen Veränderungen führen können. Jedoch lässt sich erkennen, dass sich für die meisten Patienten ein typisches Reaktionsmuster bestimmen lässt.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich in 88 % (8 von 9 Fällen) als führendes Reaktionsmuster:

- Abfall des oxygenierten Hämoglobins
- Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins
- Abfall des Gewebeoxygenierungsindex

Noch deutlicher wurde dies für zA und zH mit Entsättigung bzw. ab 10 s Dauer. Für diese Ereignisse ließ sich fast ausschließlich die o.g. Veränderungen der zerebralen Oxygenierung erkennen.

Bei zwei Patienten (6 und 9) war diese Reaktion während zentraler Atemstörungen nicht nachweisbar.

Wohingegen es bei Patient 6 während zA und zH tendenziell ebenfalls eher zu einem Abfall der zerebralen Parameter kam, zeigte Patient 9 eher einen Anstieg der zerebralen Parameter während zA und zH, jedoch ließ sich für beide Patienten kein typisches Reaktionsmuster bestimmen.

3.3.2 Ausmaß zerebraler Veränderungen

Um das Ausmaß der Veränderungen zerebraler Oxygenierung während zentraler Atemstörungen quantifizieren zu können, erfolgte die Auswertung mittels deskriptiver Statistik. Betrachtet wurden die maximal und die durchschnittlich aufgetretenen Schwankungen. Dies wurde zum einen für zentrale Ereignisse ohne bzw. mit peripherer Entsättigung, zum anderen für Atemstörungen unter 10 s bzw. ab 10 s Dauer durchgeführt. Zusätzlich wurde in diesem Abschnitt eine getrennte Betrachtung zentraler Apnoen und zentraler Hypopnoen vorgenommen, da zH durchschnittlich eine wesentlich längere Dauer haben als zA. Mit dieser Unterteilung sollen mögliche Unterschiede im Ausmaß zerebraler Schwankungen berücksichtigt werden.

Als Vergleich dient eine Phase ruhigen Schlafs von 150 s Dauer.

Δ TOI

Veränderung des TOI während ruhigen Schlafs

Es wurden 150 aufeinander folgende Werte des Gewebeoxygenierungsindex ausgewertet. Die maximal aufgetretenen Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex (TOI) in dieser Phase zeigt die Spalte Δ TOI in % in Tab. 3.4 an. Die gemessenen Veränderungen lagen in einem individuell unterschiedlichen Schwankungsbereich. Bei 5 von 9 Patienten betrug Δ TOI 1,9 % bis 2,7 %. Bei 3 Patienten wurden Veränderungen des TOI zwischen 3,1 % – 4,1 % registriert. Nur bei einem Patienten wurden Veränderungen > 5 % gemessen.

Des Weiteren wurde der Mittelwert mit Standardabweichung über diese Zeitspanne berechnet. Es zeigte sich, dass die Gewebeoxygenierung in einem individuell unterschiedlichen Bereich lag, nämlich mit Werten zwischen 54 % und 66 %. Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streubreite der Werte um den Mittelwert. Sie lag, außer bei Patient 9, zwischen 0,421 und 0,745.

Bei Patient 9 waren sowohl die Differenz als auch die Standardabweichung deutlich über den Werten der anderen Patienten.

Ruhiger Schlaf

Patient	Δ TOI in %	Mittelwert	\pm SA
1	2	63,059	0,421
2	1,9	62,294	0,421
3	3,1	66,447	0,660
4	2,4	54,111	0,482
5	4,1	66,968	0,696
6	2,7	53,700	0,550
7	2	61,435	0,411
8	3,3	54,694	0,745
9	6,9	66,529	1,287
Mittelwert	3,16	61,026	
\pm SA	1,58	5,505	

Tab. 3.4: Veränderung des TOI während 150 s ruhigen Schlafs

Δ TOI in % wurde aus den maximal und minimal registrierten Werten dieser Phasen berechnet und zeigt den maximalen Schwankungsbereich der Gewebeoxygenierung in dieser Zeit an. Der Mittelwert über die Zeit mit Standardabweichung gibt die Streubreite der Werte an.

Veränderung des TOI während zentraler Apnoen ohne bzw. mit Entsättigung

Die zentralen Apnoen wurden unterteilt in zentrale Apnoen ohne Entsättigung, bei denen die peripher gemessene Sauerstoffsättigung konstant blieb und in zentrale Apnoen, die mit einer peripheren Entsättigung von mindestens 4 % einher gingen. Abb. 3.9 zeigt für jeden Patienten getrennt betrachtet zum einen die maximal registrierten Veränderungen des

Gewebeoxygenierungsindex während zentraler Apnoen (vgl. Reihe 1 und 2), als auch die Veränderungen, die im Mittel auftraten (vgl. Reihe 3).

Während zA ohne periphere Sauerstoffentsättigung konnte bei 8 von 9 Patienten sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall des TOI beobachtet werden. Für Patient 4 wurde eine zA ohne Entsättigung ausgewertet, die zu einem Abfall des Gewebeoxygenierungsindex führte.

Für zA mit peripherer Sauerstoffentsättigung wurden bei 7 von 9 Patienten Anstiege und Abfälle des TOI registriert. Bei Patient 4 war jede zA mit Entsättigung mit einem Abfall des TOI assoziiert. Für Patient 9 wurde eine zA mit Entsättigung ausgewertet, die mit einem Abfall des TOI einher ging.

Betrachtet man die maximal gemessenen Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex während zentraler Apnoen ließ sich feststellen, dass bei zA ohne Entsättigung der Unterschied zwischen maximalem Anstieg und Abfall des TOI weniger stark ausgeprägt war als bei zA mit Entsättigung. Eine Ausnahme hiervon bildete Patient 6.

Durchschnittlich zeigte sich, dass zA zu einem Abfall des TOI führten (vgl. Abb. 3.9 Reihe 3). Bei dem Vergleich zA, die nicht von einer peripheren Entsättigung begleitet waren, mit zA, die zu einer peripheren Entsättigung führten, waren die Abfälle des TOI durchschnittlich doppelt so stark bei gleichzeitiger peripherer Entsättigung.

Eine Ausnahme bildete Patient 9, bei dem überwiegend ein Anstieg des TOI während zA ohne Entsättigung registriert wurde, wohingegen zA mit Entsättigung zu einem Abfall des Gewebeoxygenierungsindex führten.

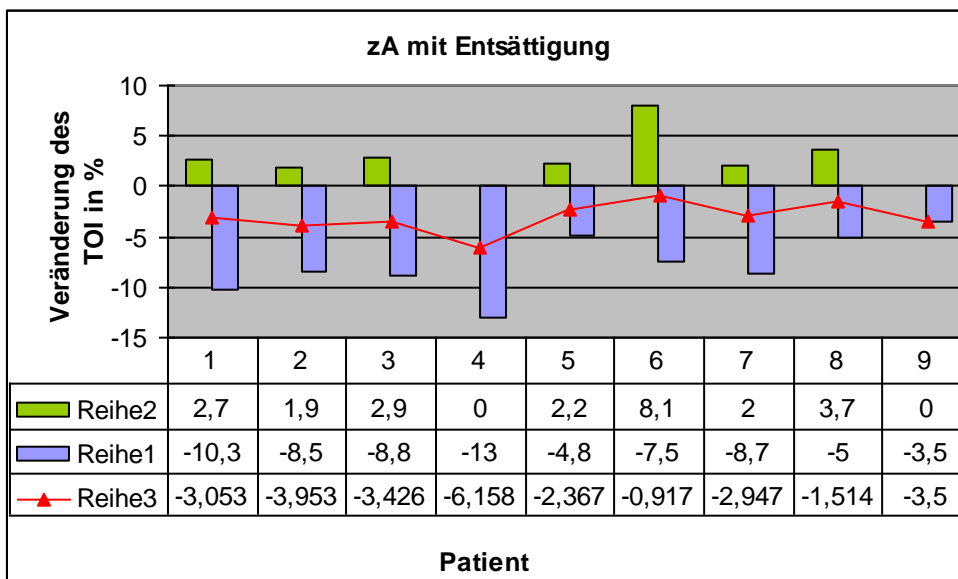
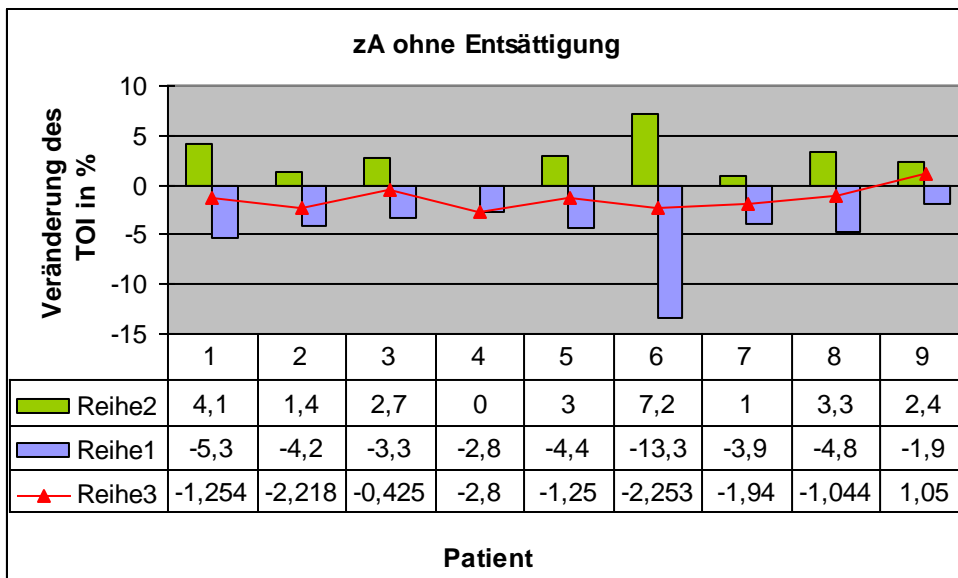


Abb. 3.9: Vergleich registrierter Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindexes (Δ TOI) während zentraler Apnoen ohne Entsättigung bzw. zentraler Apnoen mit Entsättigung

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindexes (Δ TOI) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des TOI während zA unter 10 s bzw. ab 10 s Dauer

Die Veränderung des Gewebeoxygenierungsindexes während zentraler Apnoen wurden getrennt betrachtet für zentrale Apnoen von weniger 10 s Dauer und zentrale Apnoen von mindestens 10 s Dauer. Abbildung 3.10 zeigt für jeden Patienten maximal registrierte Veränderungen des TOI (vgl. Reihe 1 und 2), sowie den Mittelwert (vgl. Reihe 3).

Bei 8 von 9 Patienten wurden während zentraler Apnoen unter 10 s unterschiedliche Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex gemessen. Zentrale Apnoen waren sowohl von einem Anstieg als auch von einem Abfall des TOI begleitet. Nur bei Patient 4 war jede zentrale Apnoe stets mit einem Abfall des TOI assoziiert.

Bei der Auswertung aller zA ab einer Dauer von 10 s war bei 4 von 9 Patienten jede zA stets mit einem Abfall des Gewebeoxygenierungsindex vergesellschaftet. Bei 5 von 9 Patienten ließ sich bei zA ab 10 s sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall des TOI erkennen.

Bei Betrachtung der maximal aufgetretenen Veränderungen zeigte sich meist ein stärkeres Absinken der Gewebeoxygenierung, welches am deutlichsten bei zA ab 10 s war. Die maximal registrierten Anstiege des TOI waren weniger stark ausgeprägt.

Bei Vergleich der durchschnittlichen Veränderungen (vgl. Abb. 3.10 Reihe 3) zeigte sich, bei 7 von 9 Patienten, dass zA ab 10 s Dauer zu einem deutlich stärkeren Abfall des Gewebeoxygenierungsindex führten als zA von kürzerer Dauer. Bei Patient 8 wurde im Durchschnitt kaum ein Unterschied zwischen Apnoen unter 10 s (Mittelwert 1,026 %) und Apnoen ab 10 s (Mittelwert 1,597 %) ersichtlich. Bei Patient 6 ließ sich kein Unterschied der Veränderungen des TOI in Bezug auf die Dauer der Apnoe erkennen.

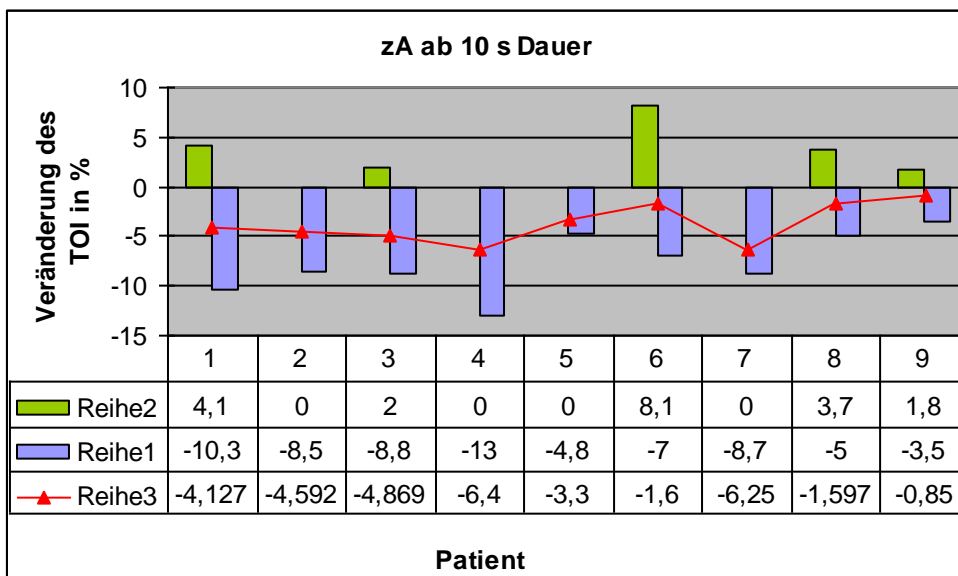
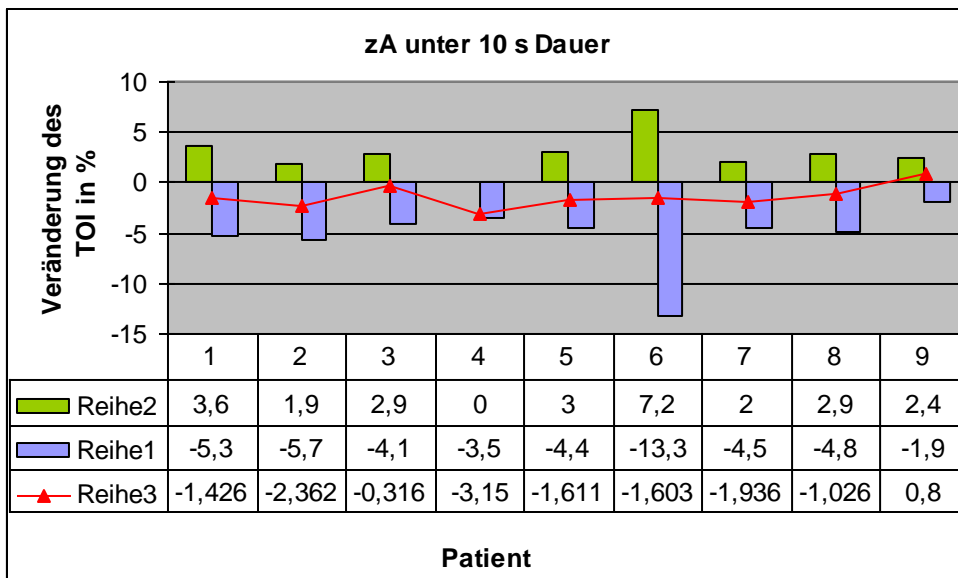


Abb 3.10: Vergleich registrierter Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex (Δ TOI) während zentraler Apnoen unter 10 s Dauer bzw. ab 10 s Dauer

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex (Δ TOI) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des TOI während zentraler Hypopnoen ohne bzw. mit Entsättigung

Die Unterteilung in zentrale Hypopnoen ohne Entsättigung und zentrale Hypopnoen mit Entsättigung zeigt Abbildung 3.11. Für die Patienten 3 und 4 wurden keine zH ausgewertet. Bei Patient 6 ging keine zH mit peripherer Entsättigung in die Auswertung ein.

In 3 von 7 Fällen war jede zH mit einem Abfall des Gewebeoxygenierungsindex assoziiert. In den anderen Fällen traten während zH sowohl Anstiege als auch Abfälle des TOI auf.

Sowohl bei zH ohne Entsättigung als auch bei zH mit Entsättigung wurde bei 6 von 7 Patienten je ein größerer maximaler Abfall des Gewebeoxygenierungsindex erreicht als ein maximaler Anstieg.

Außer bei Patient 9 zeigte sich durchschnittlich ein Absinken des TOI während zH. Dieser war während zH mit Entsättigung bei 5 von 6 Patienten im Mittel stärker ausgeprägt als bei zH ohne Entsättigung.

Ausnahme hiervon stellt Patient 9 dar. Bei diesem war der maximale Anstieg größer als der maximale Abfall und auch durchschnittlich ergab sich bei diesem Patienten ein Anstieg des TOI sowohl während zH ohne Entsättigung (Mittelwert 2,023 %) als auch während zH mit Entsättigung (Mittelwert 1,373 %).

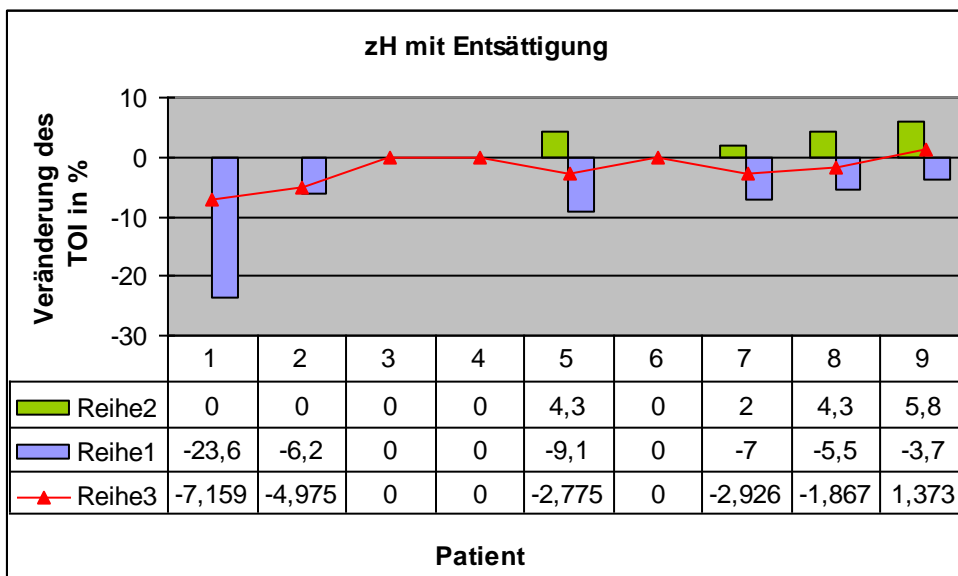
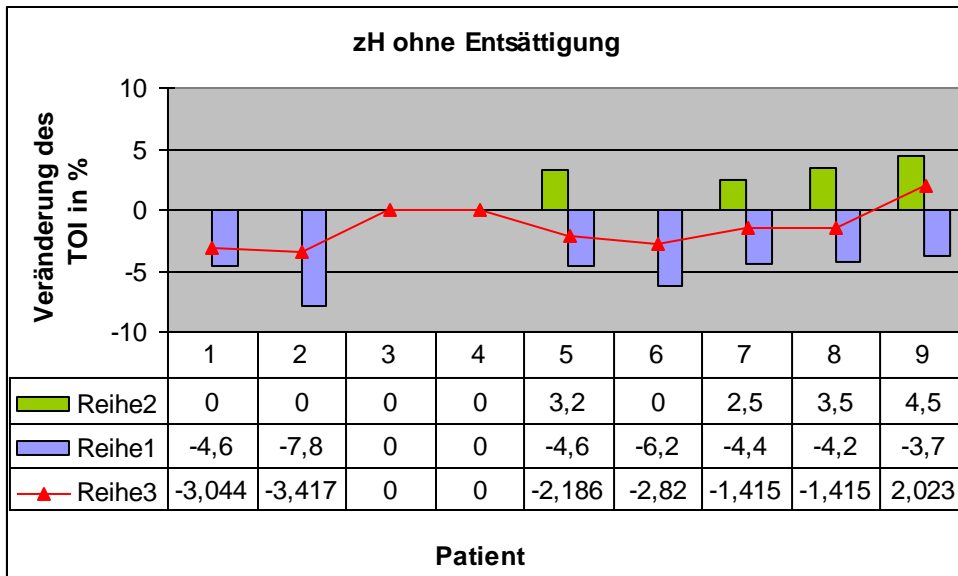


Abb 3.11: Vergleich registrierter Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex (Δ TOI) während zentraler Hypopnoen ohne Entsättigung bzw. zentraler Hypopnoen mit Entsättigung

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex (Δ TOI) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des TOI während zH unter 10 s bzw. ab 10 s Dauer

Abbildung 3.12 stellt die maximal aufgetretenen Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex und den Mittelwert aus allen Veränderungen getrennt für zH bis 10 s Dauer und zH ab 10 s Dauer dar.

Für zH kürzer 10 s wurde bei 4 von 7 Patienten und für zH ab 10 s bei 3 von 7 Patienten während jeder ausgewerteten zentralen Hypopnoe ein Absinken des Gewebeoxy-

genierungsindex registriert. Die anderen Patienten zeigten Anstiege und Abfälle des TOI. Außer bei Patient 9 lag der maximal gemessene Abfall, der während einer zH auftrat, über dem maximalen Anstieg.

Bei Auswertung der maximal aufgetretenen Veränderungen des TOI während zH ließ sich feststellen, dass bei zH ab 10 s Dauer deutlich stärkere maximale Abfälle des TOI registriert wurden.

Durchschnittlich führten zH zu einem Abfall des TOI, außer bei Patient 9 (vgl. Abb. 3.12 Reihe 3). Bei 4 Patienten war der durchschnittliche Abfall des TOI bei zH von mindestens 10 s Dauer deutlicher ausgeprägt als bei zH unter 10 s Dauer.

Für Patient 5 ließen sich keine erheblichen Unterschiede erkennen und bei Patient 6 wurden bei zH unter 10 s Dauer im Mittel ein Abfall des TOI von 3,467 % registriert, bei zH ab 10 s Dauer jedoch ein geringerer Abfall von durchschnittlich 1,85 %.

Ausschließlich bei Patient 9 war durchschnittlich ein Anstieg des Gewebeoxygenierungsindex während zentraler Hypopnoen ermittelt worden.

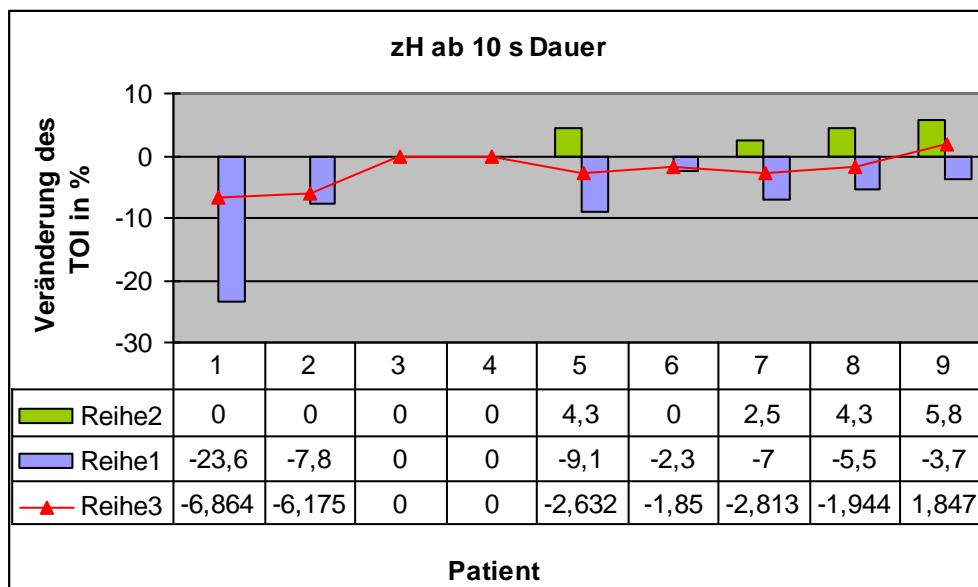
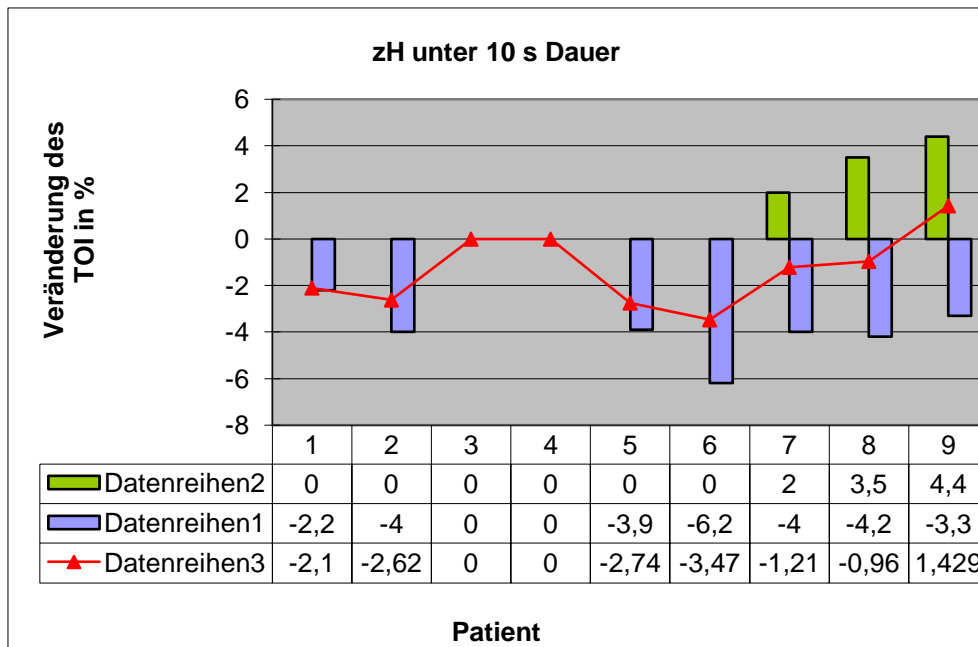


Abb. 3.12: Vergleich registrierter Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex (Δ TOI) während zentraler Hypopnoen unter 10 s bzw. zentraler Hypopnoen ab 10 s Dauer

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex (Δ TOI) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

ΔO_2Hb

Veränderung des O_2Hb während ruhigen Schlafs

Für eine Zeitspanne von 150 s ruhigen Schlafs wurden die Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins betrachtet. Die in Tabelle 3.6 dargestellte Veränderung des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb in μM) wurde aus Minimum und Maximum des O_2Hb berechnet. Während ruhigen Schlafs traten nur bei Patient 9 größere Veränderungen auf (ΔO_2Hb : 4,4 μM). Im Mittel wurde ΔO_2Hb von 2,106 μM ermittelt und lag für die einzelnen Patienten zwischen 1,54 – 2,84 μM .

Der Mittelwert über diese Zeitspanne zeigte starke individuelle Unterschiede, die durch die Messmethode bedingt sind und keinen Vergleich untereinander zulassen. Die Standardabweichung war bei allen Patienten < 1 (0,212 – 0,944).

Ruhiger Schlaf

Pat.Nr.	ΔO_2Hb in μM	Mittelwert	$\pm SA$
1	2,84	-11,409	0,682
2	1,54	-1,450	0,305
3	1,95	-3,785	0,433
4	1,09	8,832	0,212
5	2,29	16,819	0,535
6	1,12	-34,845	0,179
7	1,88	7,112	0,390
8	1,83	1,927	0,408
9	4,41	12,822	0,944
Mittelwert	2,106		
$\pm SA$	1,022		

Tab. 3.5: Veränderung des O_2Hb während 150 s ruhigen Schlafs

ΔO_2Hb wurde aus den maximal und minimal registrierten Werten dieser Phasen berechnet und zeigt den maximalen Schwankungsbereich des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) in dieser Zeit an.

Der Mittelwert ($\pm SA$) über die Zeit beschreibt die Streubreite der Werte.

Veränderung des O_2Hb während zentraler Apnoen ohne bzw. mit Entsättigung

Die getrennte Betrachtung der Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb), die während zentraler Apnoen ohne Entsättigung vorkamen, im Vergleich mit denen, die während zentraler Apnoen mit Entsättigung auftraten zeigt Abbildung 3.13.

Es wurden während zentraler Apnoen sowohl Anstiege als auch Abfälle des O_2Hb gemessen. Während zA ohne Entsättigung wurde bei 8 von 9 Patienten sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall des O_2Hb registriert. Für Patient 4 wurde eine zA ohne Entsättigung ausgewertet, die

zu einem Abfall des O₂Hb führte. Für zA mit peripher aufgetretener Entsättigung wurden bei 7 von 9 Patienten Anstiege und Abfälle des O₂Hb aufgezeigt. Bei Patient 4 war jede zA mit Entsättigung stets mit einem Abfall des O₂Hb assoziiert. Für Patient 9 wurde eine zA mit Entsättigung ausgewertet, die mit einem Abfall des O₂Hb einher ging.

Die maximal gemessenen Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins zeigten deutlich stärkere Abfälle als Anstiege. Dieser Unterschied wurde bei zA mit Entsättigung noch deutlicher. Eine Ausnahme zeigte sich bei Patient 6, hier lag der maximale Anstieg über dem maximalen Abfall des O₂Hb. Auch unterschieden sich die Mittelwerte der registrierten Veränderungen in diesem Fall kaum voneinander.

Durchschnittlich kam es bei 8 von 9 Patienten während zA ohne Entsättigung zum Absinken des O₂Hb. Einzig für Patient 9 wurde durchschnittlich ein Anstieg des O₂Hb berechnet (vgl. Abb. 3.13 Reihe 3). Bei zA mit peripherer Entsättigung wurde im Mittel für jeden Patienten ein Abfall des O₂Hb aufgezeigt welcher jeweils deutlich unter den berechneten Mittelwerten für zA ohne Entsättigung lag.

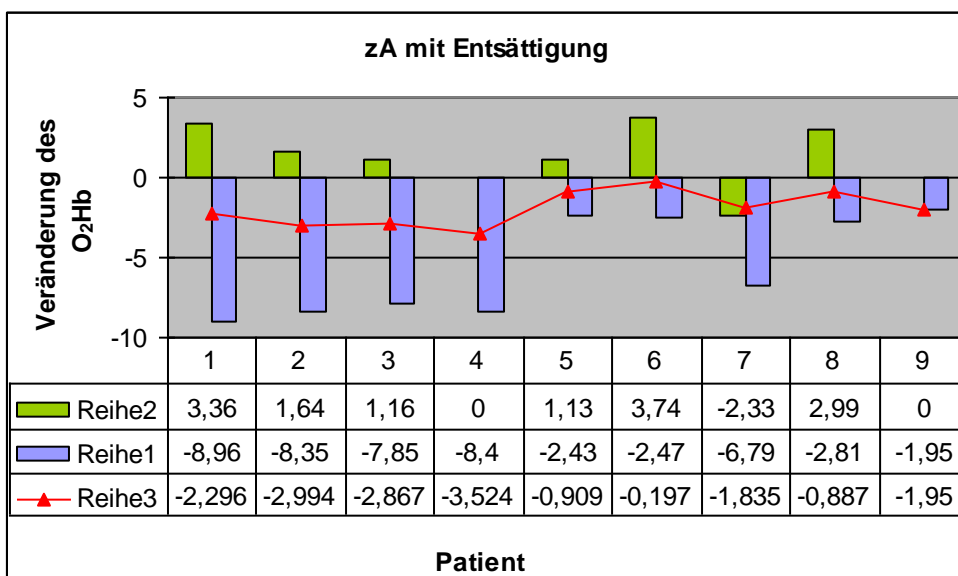
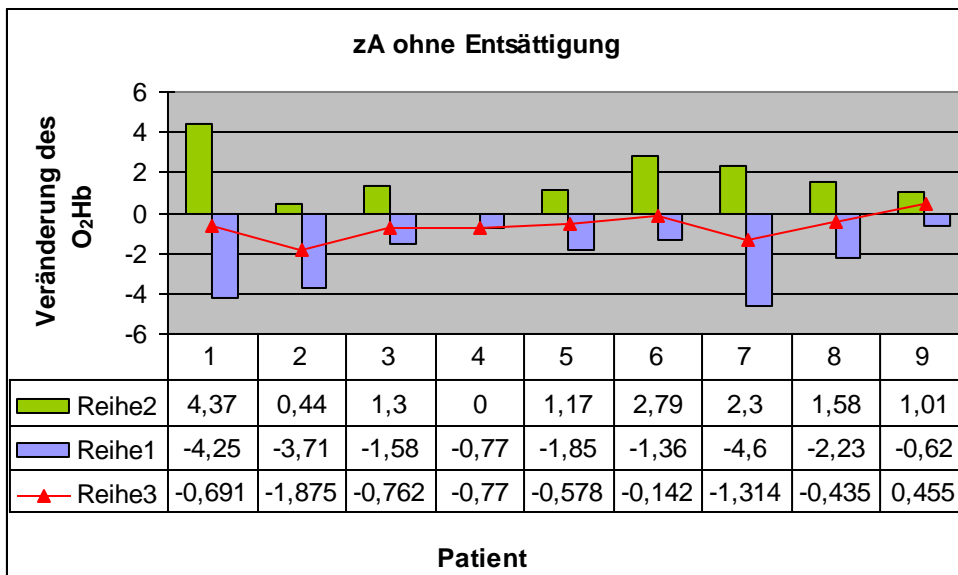


Abb. 3.13: Vergleich registrierter Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb) während zentraler Apnoen ohne Entsättigung bzw. zentraler Apnoen mit Entsättigung

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des O₂Hb während zA unter 10 s bzw. ab 10 s Dauer

Zentrale Apnoen wurden getrennt nach ihrer Dauer in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe in Abbildung 3.14 sind alle zentralen Apnoen bis 10 s Dauer dargestellt, in der zweiten alle zentralen Apnoen ab einer Dauer von 10 s.

Wie Abbildung 3.14 zeigt, wurden bei zentralen Apnoen unter 10 s bei 7 von 9 Patienten unterschiedliche Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins bestimmt. Sowohl ein Anstieg und auch ein Absinken des O₂Hb wurden registriert. Bei Patient 4 war jede zA unter 10 s Dauer von einem Abfall des O₂Hb begleitet, wohingegen bei Patient 9 jede zA unter 10 s Dauer zu einem Anstieg des O₂Hb führte.

Jedoch wurden bei zA ab 10 s Dauer nur bei 3 von 9 Patienten beide Reaktionen gefunden. Wie in Abbildung 3.14 dargestellt, war bei 6 von 9 Patienten jede zA ab 10 s Dauer stets mit einem Abfall des O₂Hb assoziiert. Außer bei Patient 6 lag der maximal gemessene Abfall des O₂Hb während einer zA deutlich über dem maximal gemessenen Anstieg.

Durchschnittlich konnte bei 8 von 9 Patienten ein Abfall des O₂Hb berechnet werden. Wie Abbildung 3.14 zeigt, führten zA ab 10 s Dauer im Mittel zu einem deutlich stärkeren Abfall des O₂Hb. Ausnahmen bilden Patient 9, bei dem sich bei der Auswertung der zA unter 10 s Dauer im Mittel ein Anstieg des O₂Hb zeigte, sowie Patient 6, bei dem sich bei zA ab 10 s Dauer im Mittel ein Anstieg des O₂Hb zeigte.

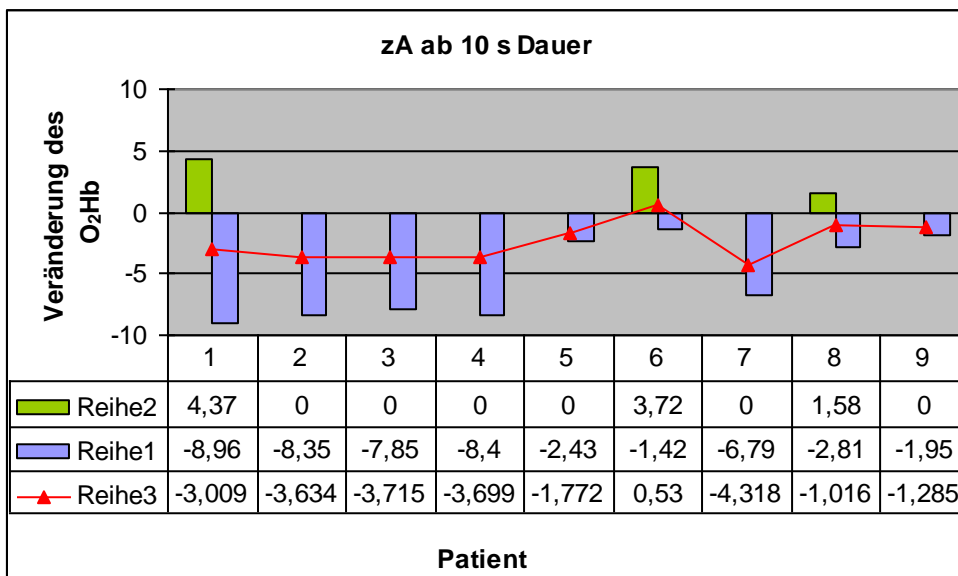
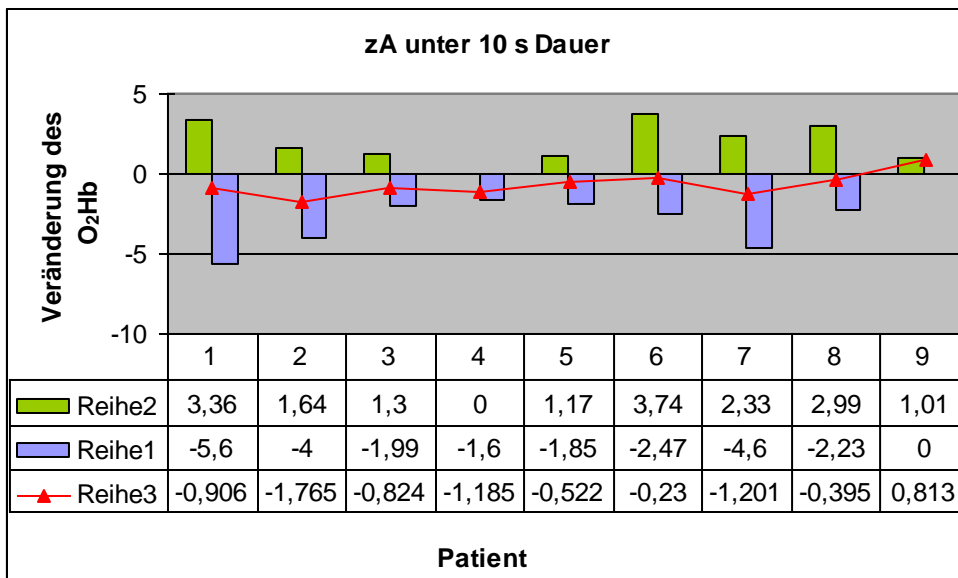


Abb. 3.14: Vergleich registrierter Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) während zentraler Apnoen unter 10 s bzw. zentraler Apnoen ab 10 s

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des O_2Hb während zentraler Hypopnoen ohne bzw. mit Entsättigung

Abbildung 3.15 zeigt die maximal aufgetretenen Veränderungen während zentraler Hypopnoen, den maximalen Anstieg sowie den maximalen Abfall des oxygenierten Hämoglobins je für zH, die nicht mit peripherer Entsättigung einher gingen und zH, die zu einer peripheren Entsättigung führten. Für Patient 3 und 4 wurden keine zH ausgewertet sowie für Patient 6 keine zH mit Entsättigung.

Es wird ersichtlich, dass es bei Patient 1 und 2 während zH stets zu einem Abfall des oxygenierten Hämoglobins kam. Bei den anderen Patienten fanden sich sowohl Anstiege als auch Abfälle des O₂Hb (vgl. Abb. 3.15 Reihe 1 und 2).

Insgesamt lagen die maximal aufgetretenen Abfälle deutlich über den maximal aufgetretenen Anstiegen des O₂Hb, außer bei Patient 8. Das stärkste Absinken wurde für alle Patienten während zH mit peripherer Entsättigung ausgewertet.

Die angegebenen Mittelwerte (vgl. Abb. 3.15 Reihe 3) für jeden Patienten zeigen, dass zentrale Hypopnoen tendenziell von einem Abfall des oxygenierten Hämoglobins begleitet werden, der bei zH mit Entsättigung stärker ausgeprägt ist. Eine Ausnahme dazu stellt Patient 9 dar, bei dem sich ein größerer maximaler Anstieg des O₂Hb für zH mit Entsättigung zeigte und bei dem es auch bei Betrachtung aller ausgewerteten zH im Mittel zu einem Anstieg des O₂Hb kam.

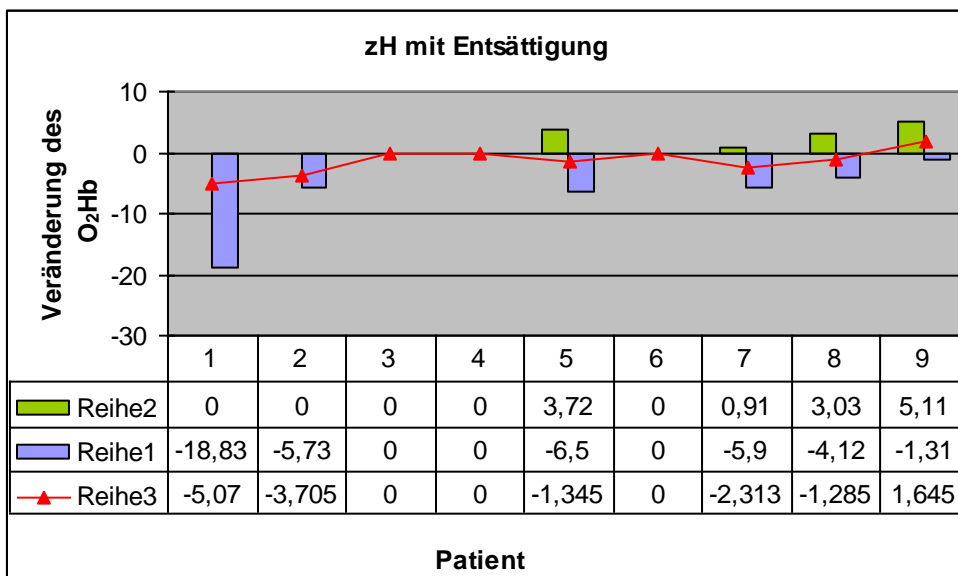
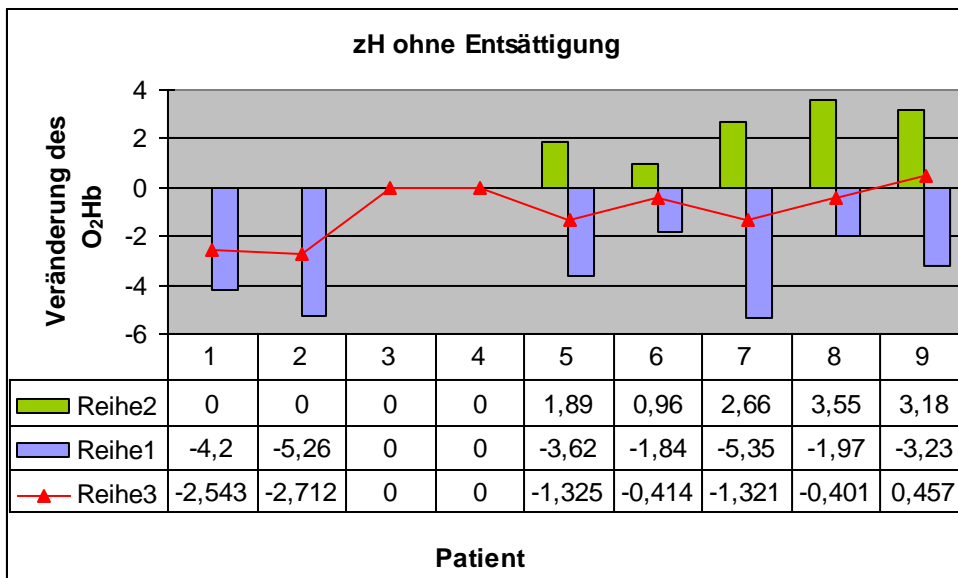


Abb. 3.15: Vergleich registrierter Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb) während zentraler Hypopnoen ohne Entsättigung bzw. zentraler Hypopnoen mit Entsättigung

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des O_2Hb während zH unter 10 s bzw. ab 10 s Dauer

Die Unterteilung zentraler Hypopnoen nach ihrer Dauer unter 10 s im Vergleich zu zH ab 10 s zeigt Abbildung 3.16.

Zentrale Hypopnoen unter 10 s waren bei 3 von 7 Patienten und zH ab 10 s bei 2 von 6 Patienten stets mit einem Abfall des O_2Hb assoziiert. In den anderen Fällen traten sowohl

Anstiege als auch Abfälle des O₂Hb während zH auf. Außer bei Patient 9 lag der maximal gemessene Abfall des O₂Hb über dem maximal gemessenen Anstieg des O₂Hb.

Im Durchschnitt waren zH mit einem Abfall des O₂Hb assoziiert, der ausgeprägter bei zH ab 10 s Dauer war. Nur bei Patient 9 wurde durchschnittlich ein Anstieg des O₂Hb bei zH registriert.

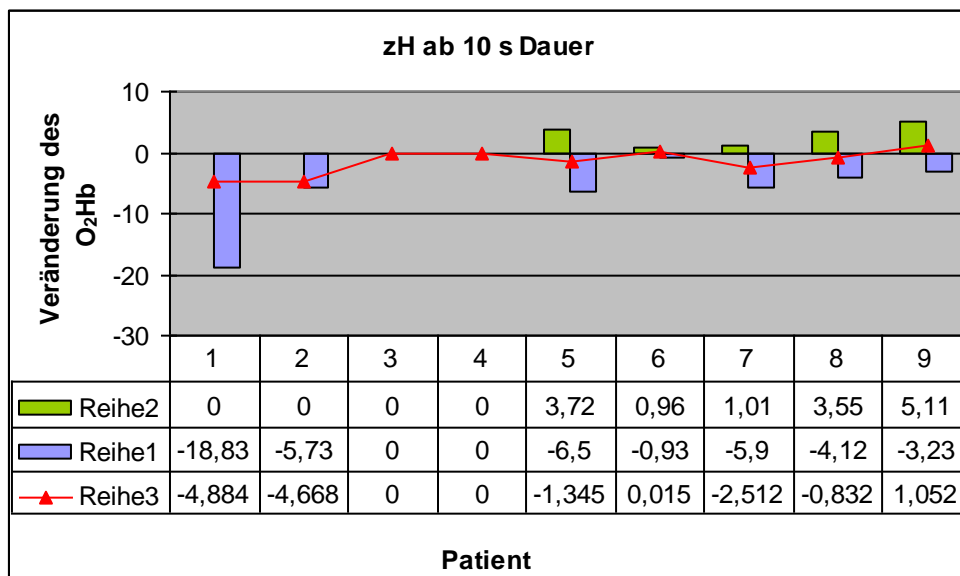
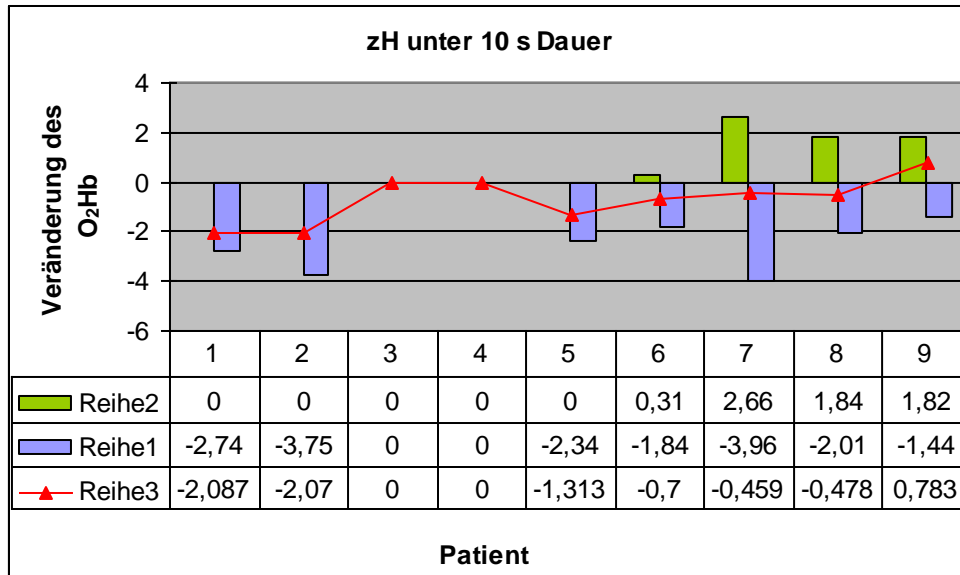


Abb. 3.16: Vergleich registrierter Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (O₂Hb) während zentraler Hypopnoen unter 10 s bzw. zentraler Hypopnoen ab 10 s Dauer

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins (Δ O₂Hb) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

ΔHHb

Veränderung des HHb während ruhigen Schlafs

Die maximal aufgetretenen Veränderungen, sowie der Mittelwert mit Standardabweichung wurden über eine Zeitspanne von 150 s berechnet (siehe Tab. 3.17). Während dieser Zeitspanne ruhigen Schlafs wurde durchschnittlich eine Veränderung des HHb von 1,427 uM gemessen (0,7 – 2,61 uM). Wie in unten stehender Tabelle dargestellt, befanden sich die Mittelwerte auf unterschiedlichem Niveau. Die berechneten Standardabweichungen lagen zwischen 0,126 und 0,497.

150 s ruhiger Schlaf

Pat.Nr.	Δ HHb in uM	Mittelwert	\pm SA
1	1,67	-5,134	0,373
2	1,09	-0,185	0,196
3	1,41	-3,834	0,306
4	0,7	3,77	0,126
5	1,19	1,236	0,24
6	0,72	-16,627	0,143
7	0,95	4,719	0,178
8	1,46	-1,432	0,302
9	2,61	0,948	0,497
Mittelwert	1,427		
\pm SA	0,588		

Tab. 3.6 Veränderung des HHb während 150 s ruhigen Schlafs

ΔHHb in uM wurde aus den maximal und minimal registrierten Werten dieser Phasen berechnet und zeigt den maximalen Schwankungsbereich des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) in dieser Zeit an.

Der Mittelwert über die Zeit mit Standardabweichung beschreibt die Streubreite der Werte.

Veränderung des HHb während zentraler Apnoen ohne bzw. mit Entsättigung

Es wurden die maximal aufgetretenen Veränderungen des HHb berechnet, zum einen für zA ohne periphere Entsättigung und zum anderen für zA mit peripherer Entsättigung. Bei 7 von 9 Patienten konnte gezeigt werden, dass zA sowohl von einem Anstieg, als auch von einem Abfall des deoxygenierten Hämoglobins begleitet waren. In 2 von 9 Fällen zeigte sich ein einheitliches Reaktionsmuster (für zA ohne Entsättigung Patient 4 und 7, bei zA mit Entsättigung Patient 4 und 9). In diesen Fällen waren alle ausgewerteten zA mit einem Anstieg des HHb vergesellschaftet.

Bei zA lag der maximale Anstieg über dem maximal registrierten Abfall. Jedoch war dieser bei zA, die zu einer peripheren Entsättigung führten, deutlich stärker.

Betrachtet man die Veränderungen während aller zA, ergab sich im Mittel bei 8 von 9 Patienten ein Anstieg des HHb. Einzig Patient 3 zeigte bei zA ohne Entsättigung, und Patient 6 bei zA mit Entsättigung, durchschnittlich einen Abfall des HHb.

Vergleicht man die Mittelwerte, so ließ sich durchschnittlich bei zentralen Apnoen mit Entsättigung ein stärkerer Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins finden im Vergleich zu zA ohne Entsättigung.

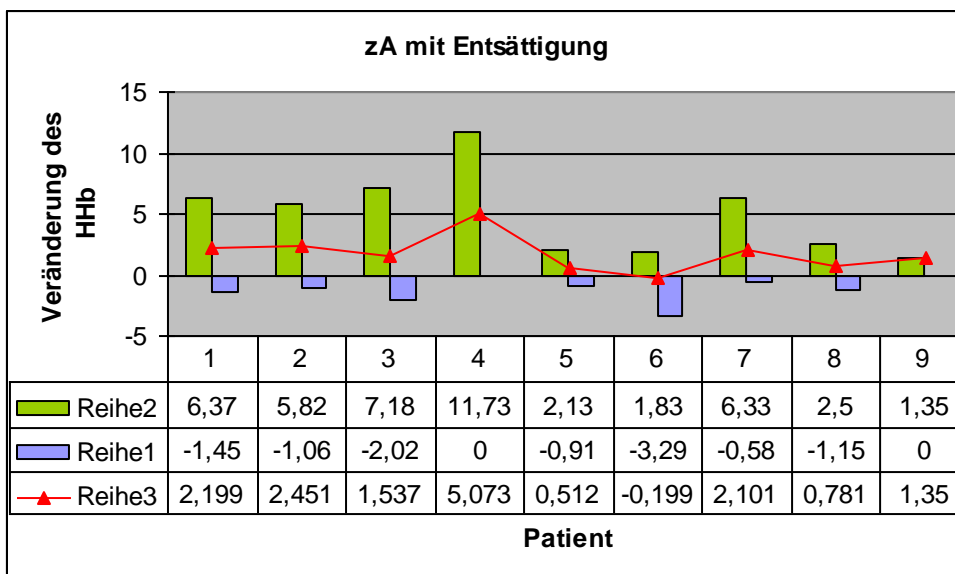
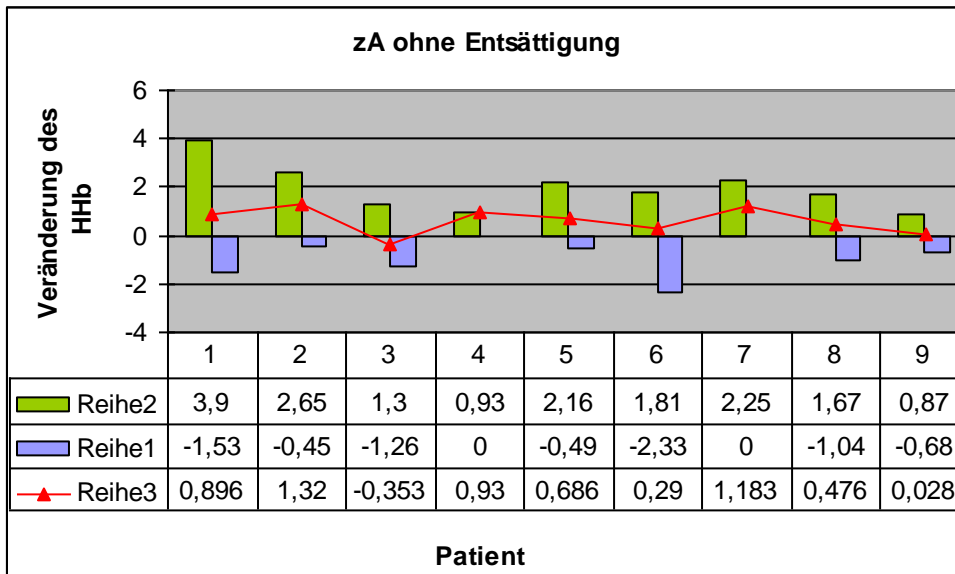


Abb. 3.17: Vergleich registrierter Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) während zentraler Apnoen ohne Entsättigung bzw. zentraler Apnoen mit Entsättigung

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des HHb während zA unter 10 s bzw. ab 10 s Dauer

Die getrennte Betrachtung zentraler Apnoen unter 10 s bzw. ab einer Dauer von 10 s bezüglich maximaler und durchschnittlicher Veränderungen zeigt Abbildung 3.18.

Betrachtet man zunächst nur die zentralen Apnoen unter 10 s Dauer, so lässt sich bei 8 von 9 Patienten kein einheitliches Reaktionsmuster erkennen. Nur bei Patient 4 war jede zA unter 10 s Dauer mit einem Anstieg des HHb assoziiert. Dagegen ließ sich für zA ab 10 s Dauer bei 4 von 9 Patienten ein einheitliches Reaktionsmuster erkennen. In diesen Fällen trat während zA ab 10 s Dauer stets ein Anstieg des HHb auf.

Betrachtet man das Ausmaß der maximal aufgetretenen Veränderungen, so zeigte sich bei zA unter 10 s Dauer insgesamt ein stärkerer Anstieg des HHb als ein Abfall. Dies wird bei Betrachtung der zA ab 10 s Dauer noch deutlicher sichtbar.

Die Berechnung der Mittelwerte der aufgetretenen Veränderungen des HHb zeigte, dass bei zA unter 10 s Dauer in 7 von 9 Fällen und bei zA ab 10 s in 8 von 9 Fällen zentrale Apnoen durchschnittlich von einem Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins begleitet waren. Insgesamt wurde bei zA ab 10 s Dauer ein stärkerer Anstieg des HHb registriert als bei zA unter 10 s.

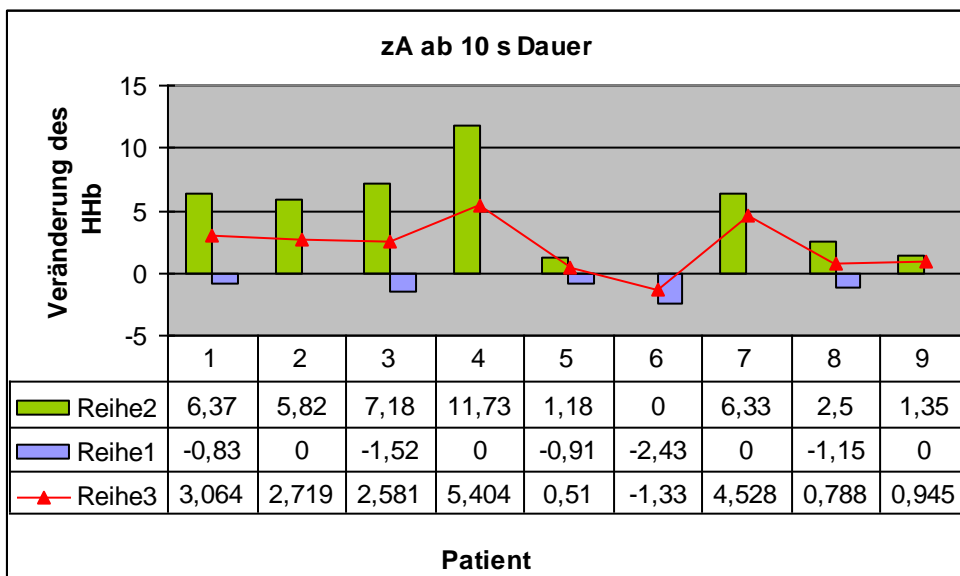
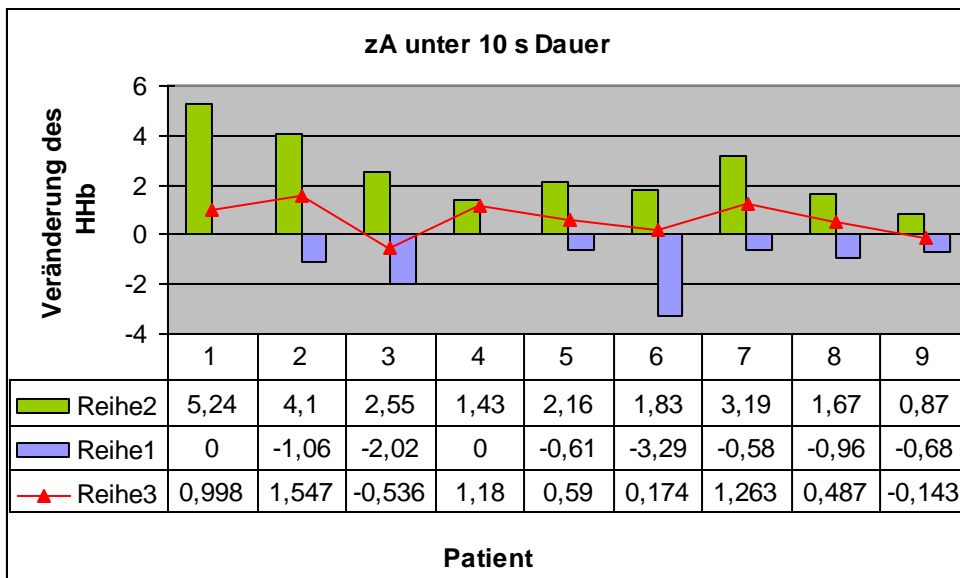


Abb. 3.18: Vergleich registrierter Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) während zentraler Apnoen unter 10 s bzw. zentraler Apnoen ab 10 s

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des HHb während zentraler Hypopnoen ohne bzw. mit Entsättigung

Abbildung 3.19 stellt die getrennte Betrachtung der Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins (HHb) sowohl während zentraler Hypopnoen ohne bzw. mit peripherer Entsättigung dar.

Für Patient 3 und 4 wurden keine zentralen Hypopnoen ausgewertet und bei Patient 6 ging keine zH mit Entsättigung in die Auswertung mit ein.

Bei 3 von 7 Patienten stieg das deoxygenierte Hämoglobin während jeder zentralen Hypopnoe ohne Entsättigung. Bei zH mit Entsättigung zeigte sich dieses einheitliche Reaktionsmuster bei 2 von 6 Patienten. Die maximal aufgetretenen Anstiege des HHb waren in allen Fällen höher als die maximal registrierten Abfälle. Zudem zeigte sich, dass es während zH mit peripherer Entsättigung zu deutlich stärkeren Anstiegen des HHb kam.

Insgesamt wird bei Betrachtung der berechneten Mittelwerte deutlich, dass es bei allen Patienten im Durchschnitt zum Anstieg des HHb bei zH kam. Die berechneten Mittelwerte sind für zH mit Entsättigung höher als für zH ohne Entsättigung. Somit lässt sich erkennen, dass die Anstiege des HHb während zH mit Entsättigung durchschnittlich stärker waren als die Anstiege während zH ohne Entsättigung.

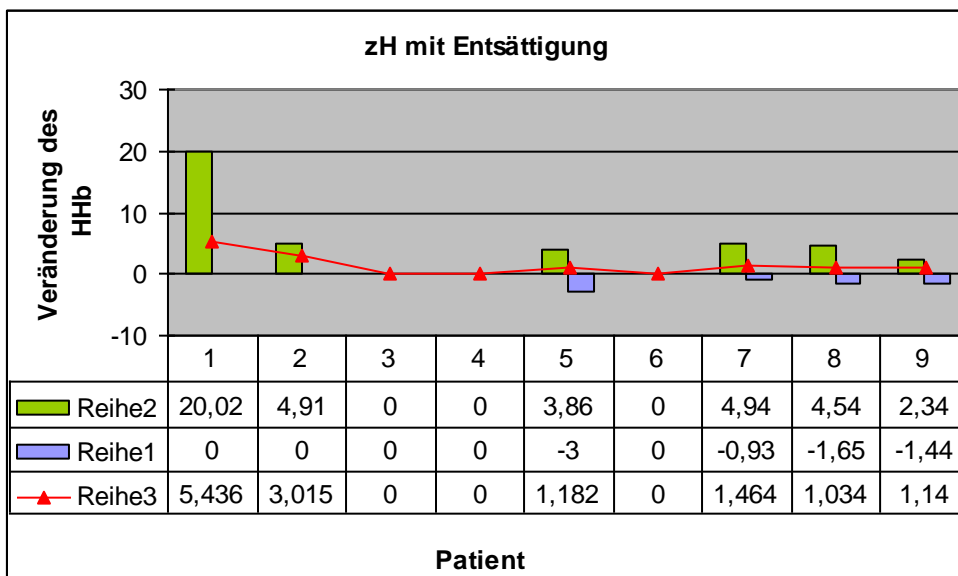
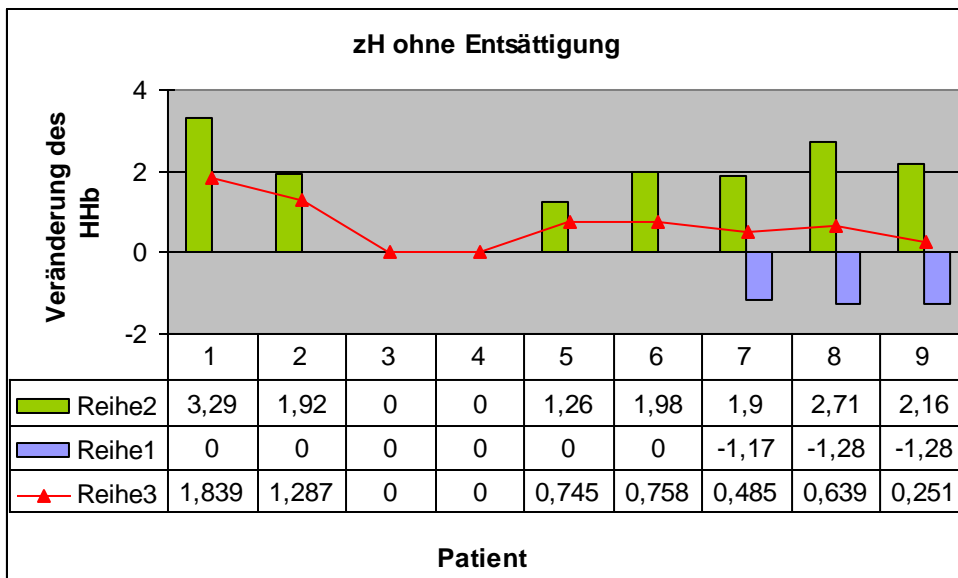


Abb. 3.19: Vergleich registrierter Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) während zentraler Hypopnoen ohne Entsättigung bzw. zentraler Hypopnoen mit Entsättigung

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Veränderung des HHb während zH unter 10 s und zH ab 10 s Dauer

Zentrale Hypopnoen wurden unterteilt nach ihrer Dauer, unter 10 s und ab 10 s.

Die maximalen und mittleren Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins wurden für beide Gruppen getrennt betrachtet und in Abb. 3.20 dargestellt.

Für Patient 3 und 4 wurden keine zH ausgewertet.

Für zH unter 10 s Dauer wurde bei 4 von 7 Patienten und für zH ab 10 s Dauer bei 3 von 7 Patienten stets ein Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins gemessen. In den übrigen Fällen wurde sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall berechnet. Die registrierten Abfälle des HHb waren jedoch in beiden Gruppen bei allen Patienten jeweils niedriger als die registrierten maximalen Anstiege.

Im Mittel wurde für alle Patienten bei zH ein Anstieg des HHb registriert. Zudem ließ sich erkennen, dass zH ab 10 s Dauer im Durchschnitt zu deutlich stärkeren Anstiegen des HHb führten als zH unter 10 s Dauer.

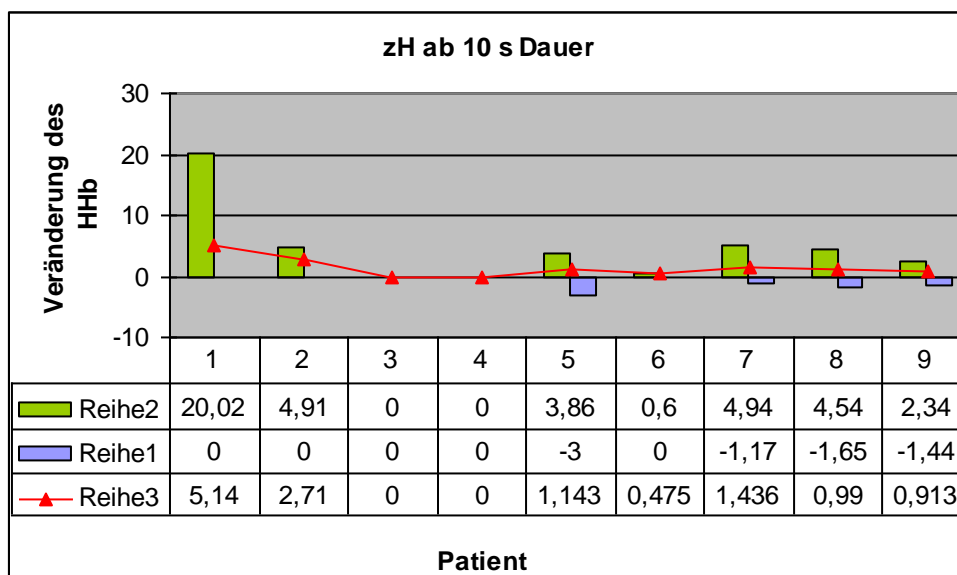
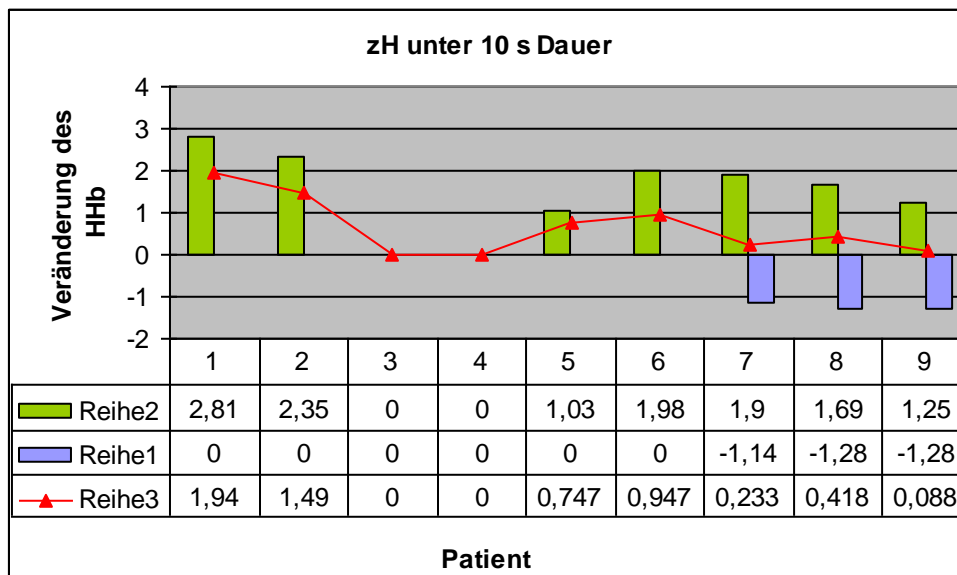


Abb. 3.20: Vergleich registrierter Veränderungen des deoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb) während zentraler Hypopnoen unter 10 s bzw. zentraler Hypopnoen ab 10 s Dauer

Die Abbildung zeigt für jeden Patienten die maximal registrierten Veränderungen des oxygenierten Hämoglobins ($\Delta\text{O}_2\text{Hb}$) mit max. Abfall = Reihe 1 und max. Anstieg = Reihe 2 sowie dem Mittelwert = Reihe 3.

Somit zeigte sich, wie auch im Abschnitt „Reaktionsmuster“ beschrieben, dass zwar unterschiedliche Veränderungen der zerebralen Durchblutung bei zentralen Ereignissen auftreten können, jedoch ein typisches Reaktionsmuster vorherrscht. Anhand der maximal gemessenen Veränderungen und der berechneten Mittelwerte wurde deutlich, dass zentrale Atemstörungen meist von einem Abfall des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb), einem Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins (HHb) und Abfall des Gewebeoxygenierungsindex begleitet wurden.

Zudem ging aus den Ergebnissen hervor, dass während zentraler Atemstörungen mit Entsättigung bzw. ab einer Länge von 10 s deutlich stärkere Veränderungen der zerebralen Parameter auftraten.

Wie bereits im Abschnitt Reaktionsmuster beschrieben, stellt Patient 9 eine Ausnahme zu den oben genannten Ergebnissen dar, da sich bei diesem Patient kein eindeutiges Reaktionsmuster erkennen ließ.

Korrelation und Regression

Korrelationskoeffizient nach Spearman

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Veränderungen der zerebralen Parameter mit polysomnographisch erfassten Werten korrelieren.

Um die Stärke des Zusammenhangs zu quantifizieren, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen zerebralen Parametern (ΔTOI , ΔO_2Hb und ΔHHb), der Dauer, der peripheren Entsättigung und dem Schlafstadium berechnet.

Korrelation mit der Dauer eines Ereignisses

Die Hypothese, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer eines Ereignisses und Veränderungen zerebraler Parameter, der peripheren Entsättigung, oder dem Schlafstadium gibt, wurde mit dem Test nach Spearman überprüft.

Zudem gibt der Spearmankorrelationskoeffizient an, ob es sich um einen gleichgerichteten oder entgegengesetzten Zusammenhang zwischen den Variablen handelt.

Für die Variable Dauer wurde bei den Patienten 1 bis 8 ein negativer Korrelationskoeffizient mit der Veränderung des Gewebeoxygenierungsindex und des oxygenierten Hämoglobins

berechnet. Das bedeutet, dass es mit zunehmender Dauer zu einem zunehmenden Abfall dieser Werte kommt. Im Bezug auf die die Veränderung des deoxygenierten Hämoglobins ergab sich eine positive Korrelation. Somit korreliert ein Anstieg des HHb mit einem Anstieg der Dauer.

Eine Ausnahme hiervon wurde für Patient 9 berechnet, bei dem sich diese Korrelationen nur für zA zeigten. Bei Betrachtung aller Ereignisse bzw. nur zentraler Hypopnoen wurden für die zerebralen Parameter jeweils positive Korrelationskoeffizienten errechnet.

Ein signifikanter Zusammenhang der Variablen wurde für $p < 0,05$ bestimmt. Zwischen der Dauer eines Ereignisses und dem Ausmaß der Veränderung der zerebralen Parameter (O_2Hb , HHb und TOI) fand sich in 7 von 9 Fällen ein starker Zusammenhang. Bei getrennter Betrachtung zA und zH ergab sich für zA in 6 von 9 Fällen ein signifikanter Zusammenhang mit der Veränderung des Gewebeoxygenierungsindex und jeweils in 5 von 9 Fällen für die Veränderung des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins. Für zH zeigte der Test bei 6 von 7 Patienten für ΔTOI , ΔO_2Hb und bei 4 von 7 Patienten für ΔHHb Signifikanz.

Die Berechnung der Korrelation wurde auch zwischen Dauer und peripherem Sättigungsabfall ermittelt. Hierbei lag bei 8 von 9 Patienten Signifikanz vor, für zA ebenfalls bei 8 von 9 Patienten und bei zH bei 5 von 6 Patienten. Somit korreliert die Dauer eines zentralen Ereignisses mit dem Ausmaß des peripher gemessenen Sauerstoffabfalls.

Das Schlafstadium wies nur in 2 von 7 Fällen bei allen Ereignissen, in 3 von 7 Fällen bei zA und 1 von 7 Fällen bei zH Signifikanz auf.

Alle Ereignisse

Pat-Nr	ΔTOI	ΔO_2Hb	ΔHHb	Entsättigung	Schlafstadium
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0,004	0,006
3	0	0	0	0	.
4	0,005	0,005	0	0,009	.
5	0,011	0,001	0	0	0,108
6	0,127	0,498	0,501	0,073	0,307
7	0	0	0,097	0	0,095
8	0	0	0	0	0,908
9	0,051	0,062	0,021	0	0,459

Tabelle 3.7: Korrelation aller Ereignisse mit der Dauer eines Ereignisses

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen Dauer einer Atemstörung und Veränderung zerebraler Parameter (ΔTOI , ΔO_2Hb und ΔHHb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Zentrale Apnoen

Pat-Nr	ΔTOI	$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$	ΔHHb	Entsättigung	Schlafstadium
1	0	0	0	0	0,009
2	0	0	0	0,007	0,006
3	0	0	0	0	.
4	0,005	0,005	0	0,009	.
5	0,094	0,07	0,132	0,011	0,931
6	0,171	0,507	0,503	0,017	0,16
7	0,128	0,009	0,139	0,011	0,894
8	0	0	0	0	0,947
9	0,219	0,089	0,089	0,165	0,044

Tabelle 3.8: Korrelation zA mit der Dauer eines Ereignisses

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen Dauer einer Atemstörung und Veränderung zerebraler Parameter (ΔTOI , $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Zentrale Hypopnoen

Pat-Nr	ΔTOI	$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$	ΔHHb	Entsättigung	Schlafstadium
1	0	0	0	0	0
2	0,025	0,035	0,297	0,109	0,641
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	0,029	0,02	0	0,004	0,378
6	0,873	0,747	0,873	-	0,638
7	0	0	0,001	0	0,054
8	0	0,002	0	0	0,534
9	0,045	0,037	0,079	0,001	0,119

Tabelle 3.9: Korrelation zH mit der Dauer eines Ereignisses

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen der Dauer einer Atemstörung und zerebraler Parameter (ΔTOI , $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Korrelation mit dem peripheren Sauerstoffabfall

Um den Zusammenhang zwischen peripherem Sauerstoffabfall und Veränderungen der zerebralen Parameter (ΔTOI , $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb), Dauer und Schlafstadium zu untersuchen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt.

Für die Patienten 1 - 5 und 8 wurde ein negativer Korrelationskoeffizient für die Variable Entsättigung und die zerebralen Parameter ΔTOI und $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ berechnet. Somit korreliert das Ausmaß des peripheren Sauerstoffabfalls mit dem Abfall dieser Parameter. Für ΔHHb ergab sich ein positiver Korrelationskoeffizient. Bei Patient 6 korreliert die periphere Entsättigung

während einer Apnoe mit einem Anstieg des Gewebeoxygenierungsindex und einem Abfall des oxygenierten bzw. deoxygenierten Hämoglobins. Für Patient 9 wurde ein positiver Korrelationskoeffizient für die Variablen peripherer Sauerstoffabfall und $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ bzw. peripherer Sauerstoffabfall und ΔHHb und eine negative Korrelation für ΔTOI berechnet.

In den Tabellen 3.10 bis 3.12 ist die Signifikanz der berechneten Korrelation für $p < 0,05$ dargestellt.

Signifikanz wurde bei Betrachtung aller ausgewerteten Atemstörungen in 7 von 9 Fällen zwischen Entsättigung und ΔTOI bzw. zwischen Entsättigung und $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ ermittelt. Für ΔHHb lag bei 8 von 9 Patienten ein signifikanter Zusammenhang vor.

Zwischen Schlafstadium und peripherem Sauerstoffabfall wurde in 5 von 7 Fällen Signifikanz berechnet.

Die isolierte Auswertung der zA ergab für alle zerebralen Parameter (ΔTOI , $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb) bei 5 von 9 Patienten Signifikanz und für das Schlafstadium bei 4 von 7.

Bei der Betrachtung zH fand sich bei 3 von 6 Patienten für ΔTOI , bei 4 von 6 Patienten für $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und bei 6 von 6 Patienten für ΔHHb $p < 0,05$. Zwischen Schlafstadium und Entsättigung ergab sich bei allen Patienten (6 von 6) ein signifikanter Zusammenhang.

Alle Ereignisse

Pat-Nr	ΔTOI	$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$	ΔHHb	Dauer	Schlafstadium
1	0	0	0	0	0
2	0	0,002	0	0,004	0,019
3	0	0	0	0	-
4	0	0,001	0,004	0,009	-
5	0,002	0,005	0	0	0
6	0,935	0,238	0,377	0,073	0,055
7	0	0	0,019	0	0
8	0,009	0	0,001	0	0
9	0,506	0,358	0,002	0	0,185

Tabelle 3.10: Korrelation aller Ereignisse mit peripherem Sauerstoffabfall

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen peripherem Sauerstoffabfall und Veränderung zerebraler Parameter (ΔTOI , $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Zentrale Apnoen

Pat-Nr	Δ TOI	Δ O ₂ Hb	Δ HHb	Dauer	Schlafstadium
1	0	0	0	0	0
2	0	0,001	0	0,007	0,498
3	0	0	0	0	-
4	0	0,001	0,004	0,009	-
5	0,132	0,096	0,971	0,011	0
6	0,986	0,187	0,456	0,017	0,683
7	0,081	0,125	0,08	0,011	0,18
8	0,033	0,001	0,002	0	0
9	0,182	0,182	0,182	0,165	0

Tabelle 3.11: Korrelation zentraler Apnoen mit peripherem Sauerstoffabfall

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen peripherem Sauerstoffabfall und Veränderung zerebraler Parameter (Δ TOI, Δ O₂Hb und Δ HHb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Zentrale Hypopnoen

Pat-Nr	Δ TOI	Δ O ₂ Hb	Δ HHb	Dauer	Schlafstadium
1	0	0	0	0	0
2	0,314	0,426	0,002	0,109	0
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	0,005	0,029	0	0,004	0
6	-	-	-	-	-
7	0,003	0,005	0,023	0	0
8	0,109	0	0,048	0	0
9	0,727	0,183	0,011	0,001	0,007

Tabelle 3.12: Korrelation zentraler Hypopnoen mit peripherem Sauerstoffabfall

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen peripherem Sauerstoffabfall und Veränderung zerebraler Parameter (Δ TOI, Δ O₂Hb und Δ HHb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Korrelation mit dem Schlafstadium

Die Untersuchung der Korrelation zwischen Schlafstadium und zerebralen Veränderungen war je bei 2 von 7 Patienten für Δ TOI, Δ O₂Hb und Δ HHb signifikant.

Die getrennte Betrachtung zA ergab für Δ TOI und Δ HHb in keinem Fall einen signifikanten Zusammenhang und für Δ O₂Hb nur in einem Fall (1/7).

Bei den zH korrelierte nur bei Patient 1 das Schlafstadium signifikant mit den zerebralen Veränderungen.

In Bezug auf die periphere Entsättigung zeigte sich für alle zentralen Ereignisse in 5 von 7 Fällen Signifikanz.

Alle Ereignisse

Pat-Nr	Δ TOI	Δ O ₂ Hb	Δ Hb	Dauer	Entsättigung
1	0	0	0	0	0
2	0,428	0,025	0,803	0,006	0,019
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	0,22	0,645	0,01	0,108	0
6	0,048	0,044	0,404	0,307	0,055
7	0,094	0,364	0,189	0,095	0
8	0,879	0,116	0,512	0,908	0
9	0,611	0,093	0,615	0,459	0,185

Tabelle 3.13: Korrelation aller Ereignisse mit dem Schlafstadium

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen peripherem Sauerstoffabfall und Veränderung zerebraler Parameter (Δ TOI, Δ O₂Hb und Δ Hb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Zentrale Apnoen

Pat-Nr	Δ TOI	Δ O ₂ Hb	Δ Hb	Dauer	Entsättigung
1	0,698	0,26	0,199	0,009	0
2	0,494	0,04	0,829	0,006	0,498
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	0,724	0,342	0,089	0,931	0
6	0,093	0,107	0,516	0,16	0,683
7	0,527	0,586	0,506	0,894	0,18
8	0,649	0,856	0,652	0,947	0
9	0,308	0,058	0,308	0,044	0

Tabelle 3.14: Korrelation zentraler Apnoen mit dem Schlafstadium

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen peripherem Sauerstoffabfall und Veränderungen zerebraler Parameter (Δ TOI, Δ O₂Hb und Δ Hb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Zentrale Hypopnoen

Pat-Nr	Δ TOI	Δ O ₂ Hb	Δ HHb	Dauer	Entsättigung
1	0	0	0,001	0	0
2	0,442	0,502	0,216	0,641	0
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	0,392	0,6	0,171	0,378	0
6	0,058	0,308	0,638	0,638	.
7	0,113	0,497	0,195	0,054	0
8	0,369	0,058	0,132	0,534	0
9	0,638	0,185	0,872	0,119	0,007

Tabelle 3.15: Korrelation zentraler Hypopnoen mit dem Schlafstadium

Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen peripherem Sauerstoffabfall und Veränderung zerebraler Parameter (Δ TOI, Δ O₂Hb und Δ HHb) sowie zwischen peripherer Entsättigung und Schlafstadium. Für $p < 0,05$ (fett gedruckte Werte) ergibt sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer eines Ereignisses.

Insgesamt ließ sich mit der Korrelation nach Spearman ein signifikanter Zusammenhang für die Variablen Ereignisdauer und periphere Sauerstoffentsättigung berechnen.

Bei Betrachtung aller Ereignisse ergab sich in 66,6 % (Patient 1; 2; 3; 4; 5; 8) ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer einer Atemstörung und dem Ausmaß der zerebralen Oxygenierungsänderung (Abfall des O₂Hb, Anstieg des HHb und Abfall des TOI). Für Patient 7 zeigte sich dies für den Gewebeoxygenierungsindex und das oxygenierte Hämoglobin, jedoch nicht für das desoxygenierte Hämoglobin.

In 77,7 % wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Variablen Entsättigung mit den oben genannten Veränderungen der zerebralen Parameter beschrieben.

Bei Patient 9 fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer einer Atemstörung bzw. peripherer Entsättigung und Anstieg des HHb.

Nur bei Patient 6 konnte kein signifikanter Zusammenhang berechnet werden.

Zudem wurde gezeigt, dass die Variablen Dauer und Entsättigung in allen Fällen einen starken Zusammenhang aufwiesen.

Das Schlafstadium korrelierte nur bei Patient 1 signifikant mit den Variablen Δ TOI, Δ O₂Hb und Δ HHb. Somit lässt sich kein Zusammenhang zwischen Schlafstadium und Veränderung zerebraler Parameter erkennen. Jedoch zeigte sich in 5 von 7 Fällen eine Korrelation mit der peripheren Entsättigung.

Regressionsanalyse

Im vorhergehenden Abschnitt wurde mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman die Stärke des Zusammenhangs von Veränderungen der zerebralen Oxygenierung und peripher messbarer Parameter bestimmt. Hierbei konnte ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der zerebralen Parameter mit der Dauer und der Entsättigung gezeigt werden. Um nun zu überprüfen, ob diese peripher messbaren Parameter als Prädiktoren für die Veränderung der zerebralen Oxygenierung herangezogen werden können, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Diese erlaubt die Beschreibung der Art des Zusammenhangs und ermöglicht darüber hinaus eine Voraussage.

Als unabhängige Variablen wurden wiederum für jeden Patienten Sauerstoffsättigungsabfall, Dauer einer Atemstörung und Schlafstadium betrachtet.

Einfluss der Dauer einer Apnoe auf zerebrale Parameter

Betrachtet wurden zunächst alle Ereignisse (zA und zH). In 6 von 9 Fällen wurde ein signifikanter Einfluss der Dauer einer Apnoe auf die Änderung des Gewebeoxygenierungsindex bestimmt. Für das oxygenierte Hämoglobin trat bei 7 von 9 Patienten Signifikanz auf und für das deoxygenierte Hämoglobin bei 6 von 9 Patienten.

Auch hier wurde eine weitere Unterteilung in zA und zH vorgenommen und für diese zwei Gruppen getrennt die Signifikanz berechnet. Für die Gruppe zentrale Apnoen ergab sich bei 5 von 9 Patienten ein signifikanter Einfluss der Dauer auf ΔTOI , $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb .

Für die Gruppe zentrale Hypopnoen dagegen wurde für alle Parameter jeweils bei 3 von 7 Signifikanz ermittelt.

Insgesamt wurde somit ein signifikanter Einfluss der Dauer einer Apnoe auf die Veränderungen der zerebralen Oxygenierung nachgewiesen.

Pat.	ΔTOI	$\Delta\text{O}_2\text{Hb}$	ΔHHb
1	0	0	0
2	0,001	0	0
3	0	0,005	0
4	0,036	0,009	0,001
5	0,35	0,304	0,001
6	0,219	0,933	0,489
7	0,077	0,001	0,767
8	0,002	0,011	0
9	0,005	0,049	0,808

Tabelle 3.16: Einfluss der unabhängigen Variable Dauer auf zerebrale Parameter während zentraler Atemstörungen Die Tabelle zeigt die berechneten p-Werte wobei Signifikanz für $p < 0,05$ vorliegt.

Einfluss der peripheren Sauerstoffsättigung auf zerebrale Parameter

In Bezug auf alle ausgewerteten Ereignisse, zeigte die Variable Entsättigung bei 5 von 9 Patienten einen signifikanten Einfluss auf Δ TOI. Für Δ O₂Hb lag nur in 2 von 9 Fällen Signifikanz vor und bei Δ HHb bei 4 von 9 Patienten.

Für die Auswertung der zentralen Apnoen wurde für die drei zerebralen Parameter je in 2 von 9 Fällen ein signifikanter Einfluss berechnet.

Bei den zentralen Hypopnoen ergab sich eine Signifikanz in 3 von 7 Fällen für Δ TOI und jeweils bei 2 von 7 Fällen für Δ O₂Hb und Δ HHb.

Pat.Nr.	Δ TOI	Δ O ₂ Hb	Δ HHb
1	0	0	0
2	0	0,49	0
3	0,328	0,07	0,108
4	0,141	0,167	0,189
5	0,046	0,241	0,379
6	0,508	0,689	0,302
7	0,01	0,056	0,005
8	0,97	0,012	0,541
9	0,005	0,449	0,037

Tabelle 3.17: Einfluss der unabhängigen Variable Entsättigung auf zerebrale Parameter während zentraler Atemstörungen

Die Tabelle zeigt die berechneten p-Werte wobei Signifikanz für $p < 0,05$ vorliegt.

Einfluss des Schlafstadiums auf zerebrale Parameter

Das Schlafstadium zeigte in Bezug auf Δ TOI und Δ O₂Hb nur je bei einem Patienten einen signifikanten Einfluss und auf Δ HHb bei keinem Patienten.

Auch bei isolierter Betrachtung der zentralen Apnoen lag nur bei 1 von 7 Fällen Signifikanz für Δ TOI und Δ O₂Hb vor und für Δ HHb in keinem der Fälle.

In der Gruppe der zentralen Hypopnoen wurde für alle drei Parameter bei keinem der Patienten ein signifikanter Zusammenhang ermittelt.

Pat.Nr.	Δ TOI	Δ O ₂ Hb	Δ HHb
1	0,004	0,235	0,974
2	0,288	0,77	0,104
3	-	-	-
4	-	-	-
5	0,859	0,653	0,217
6	0,114	0,031	0,229
7	0,414	0,96	0,294
8	0,594	0,242	0,453
9	0,95	0,055	0,519

Tabelle 3.18: Einfluss der unabhängigen Variable Schlafstadium auf zerebrale Parameter während zentraler Atemstörungen

Die Tabelle zeigt die berechneten p-Werte wobei Signifikanz für $p < 0,05$ vorliegt.

Modellzusammenfassung

In der Modellzusammenfassung soll die Güte des Modells beschrieben werden. Hierfür wird das Verhältnis von erklärter Streuung zur Gesamtstreuung dargestellt. Als Gütemaß für die durchgeführte Regression wird der R-Quadrat-Wert herangezogen.

Dieser Wert gibt eine Aussage, wie gut die unabhängigen Variablen (Dauer, Entsättigung und Schlafstadium) die abhängigen Variablen Δ TOI, Δ O₂Hb und Δ HHb erklären. Für R-Quadrat $> 0,5$ zeigt die Regressionsanalyse eine gute Beschreibung des Zusammenhangs der Variablen. Die Werte für R-Quadrat zeigt Tabelle 3.35.

Pat-Nr	Δ TOI	Δ O ₂ Hb	Δ HHb
1	0,694	0,609	0,719
2	0,371	0,564	0,538
3	0,614	0,619	0,728
4	0,794	0,845	0,897
5	0,087	0,044	0,223
6	0,112	0,121	0,084
7	0,264	0,215	0,118
8	0,063	0,128	0,149
9	0,333	0,26	0,25

Tabelle 3.19: Modellzusammenfassung

Die Tabelle zeigt die Werte für R-Quadrat, als Gütemaß für die durchgeführte Regressionsanalyse. Für R-Quadrat $> 0,5$ liegt ein aussagekräftige Analyse vor.

Mittels Regressionsanalyse ließ sich ein signifikanter Einfluss der Dauer einer Apnoe auf die in dieser Zeit auftretenden zerebralen Veränderungen in 55,5 % nachweisen (bei 5 von 9 Patienten).

Dieser Test zeigt, dass vor allem lange Atemstörungen zu zerebraler Deoxygenierung führen können. Somit scheint die Dauer als Prädiktor für zerebrale Entsättigung geeignet, auch wenn

dies nicht auf jede einzelne Atemstörung zutraf. Dennoch sollte die Bedeutung dieser Einflussgröße in die Bewertung der Atemstörung miteinbezogen werden.

Für die Variable Entsättigung fand sich nur bei einem Patienten ein signifikanter Zusammenhang mit der Veränderung aller zerebralen Parameter. Die übrigen Patienten zeigten für einzelne zerebrale Parameter einen signifikanten Zusammenhang.

Somit scheint dem Ausmaß des peripheren Sättigungsabfalls eine begrenzte Voraussagekraft für zerebrale Deoxygenierung zurechenbar, jedoch ist sie ein durchaus wichtiger Faktor bei der Beurteilung zerebraler Atemstörungen.

4 Diskussion

Ziel der Studie war es, die Auswirkungen zentraler Atemstörungen auf die zerebrale Oxygenierung zu untersuchen und Einflussgrößen zu detektieren, um eine bessere Einschätzung schlafbezogener Atemstörungen mit ihren möglichen Folgen für den Krankheitsverlauf zu gewinnen.

Zentrale Atemstörungen sind bezogen auf alle schlafbezogenen Atemstörungen (SBA) eher selten. Bisher sind die Genese und mögliche Folgen in der Literatur noch umstritten. Während sie bei Frühgeborenen (Miller and Martin, 1992) und Säuglingen noch relativ häufig auftreten, kommt es zu einem sukzessiven Rückgang der registrierten Anzahl zentraler Apnoen (zA) im Schlaf bis zum Ende des ersten Lebensjahres (Schlüter *et al.*, 2001). Möglicherweise sind sie auf die zerebrale Unreife des Hirnstamms mit dem Atemregulationszentrum zurückzuführen (Darnall *et al.*, 2006). Danach treten bei gesunden Probanden nur noch selten zA auf. Jedoch stellen sie, wie bereits in vorangegangenen Untersuchungen gezeigt werden konnte, bei Patienten mit Meningomyelozele (MMC) und Chiari-II-Malformation keine Seltenheit dar (Waters *et al.*, 1998; Ward *et al.*, 1986; Botelho *et al.*, 2003; Kirk *et al.*, 1999; Dauvilliers *et al.*, 2007; Cochrane *et al.*, 1990; Henriques Filho and Pratesi, 2009).

Frühere Untersuchungen der Universitätskinderklinik Würzburg und anderer Arbeitsgruppen zeigten, dass zA bei Kindern mit MMC und Chiari-II-Malformation sehr häufig zu peripherer Sauerstoffentsättigung führen (Waters *et al.*, 1998; Kirk *et al.*, 1999; Wenzel, 2005; Schropp C, 2004). Auffällig war außerdem, dass oft bereits Atempausen von wenigen Sekunden Dauer zu erheblichen peripheren Sauerstoffabfällen führen können. Deshalb beschäftigt sich diese Studie gezielt mit den Auswirkungen zentraler Atemstörungen bei Kindern mit Chiari-II-Malformation auf die zerebrale Oxygenierung.

4.1 NIRS Ergebnisse

Um genaue Aussagen über Veränderungen zerebraler Oxygenierung während zentraler Atemstörungen machen zu können, wurden die Atemstörungen in Untergruppen unterteilt und verschiedene Auswertungen vorgenommen.

Reaktionsmuster zerebraler Durchblutungsänderungen

Da das Gehirn sehr sensibel auf Hypoxie reagiert, wird mittels Autoregulation die zerebrale Sauerstoffversorgung auf möglichst konstantem Niveau gehalten, um somit Schäden durch Anoxie zu vermeiden. Das Gehirn reagiert auf Hyperkapnie mit Vasodilatation, was zu einer Zunahme des zerebralen Blutvolumens führt und somit die Sauerstoffzufuhr konstant hält. Anhaltende Hyperkapnie über eine Stunde führt zu einem persistierenden Anstieg des zerebralen Blutflusses, wohingegen es im peripheren Gewebe, wie Haut oder Muskeln, nach einem initialen Anstieg des Blutflusses zu einem kontinuierlichen Rückgang auf das Ausgangsniveau kommt (Vantanajal *et al.*, 2007).

Tritt im Rahmen von Hypoventilation oder Apnoe ein Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung auf, kann die zerebrale Sauerstoffversorgung durch einen gleichzeitigen Anstieg des zerebralen Blutflusses konstant gehalten werden.

Wiederkehrende Episoden von Hypoxie im Rahmen von Apnoen im Schlaf oder willentlich, führen bei gesunden Probanden zu einer typischen Reaktion des Gehirns mit Anstieg des oxygenierten Hämoglobins, Abfall des deoxygenierten Hämoglobins und Anstieg des Gesamthämoglobins (Olopade *et al.*, 2007).

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv fand sich jedoch ein anderes Reaktionsmuster als typische Reaktion auf zentrale schlafbezogene Atemstörungen (zSBA). Wir fanden in 88 % einen Abfall des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb), einen Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins (HHb), bei Abfall des Gewebeoxygenierungsindex (TOI), als typische Reaktion des Gehirns auf Hypoxie.

Noch deutlicher zeigte sich dieses Muster als typische Reaktion bei getrennter Betrachtung der Atemstörungen, die mit einer peripheren Entsättigung einher gingen, bzw. mindestens 10 s andauerten.

Nur bei einem Kind zeigte sich nicht dieses Reaktionsmuster sondern ein Anstieg des oxygenierten Hämoglobins bei gleichzeitigem Anstieg oder Abfall des deoxygenierten Hämoglobins.

Als erste beschrieben Urelsberger et al. in ihrer Arbeit „Zerebral Blood Volume and Zerebral Oxygenation during Periodic Breathing in Term Infants“ zerebrale zyklische Deoxygenierung und Reoxygenierung während periodischer Atmung. Sie beschreiben bei 10 Kindern mit 30 Zyklen periodischer Atmung ein einheitliches Reaktionsmuster. Der Hämoglobin-oxygenierungsindex wurde als Differenz von HHb und O₂Hb berechnet. Dieser fiel direkt nach Beginn der Atempause durchschnittlich ca. 3,45 µM, um während normaler Atmung wieder auf Ausgangsniveau anzusteigen (Urlesberger *et al.*, 1998).

Andere Studien beschäftigten sich vor allem mit den Veränderungen des Gesamthämoglobins (cHb) während SBA. Jenni et al. beschrieben vier verschiedene zerebrale Reaktionen bei Frühgeborenen während zentraler, obstruktiver und gemischter Apnoen: keine Veränderung in 28 %, einen Abfall bei 35 %, einen Anstieg bei 12 % und eine Kombination aus beidem mit initialem Abfall gefolgt von einem Anstieg. Die stärksten Veränderungen wurden für obstruktive Apnoen beobachtet (Jenni *et al.*, 1996).

Dagegen fanden Urlesberger et al. nur drei Reaktionsmuster während Apnoen bei Frühgeborenen. Eine Kombination aus Abfall und Anstieg wurde nicht registriert (Urlesberger *et al.*, 1999). Jedoch wurde in jedem Fall eine zerebrale Deoxygenierung bei einer signifikanten Apnoe gefunden.

Die Arbeitsgruppe Hayakawa et al. untersuchten die Veränderungen zerebraler Oxygenierung während obstruktiver Schlafapnoen (oA). Gemessen wurde O₂Hb, HHb und cHb. Der Gewebeoxygenierungsindex wurde nicht bestimmt. Es zeigte sich für jede ausgewertete Apnoe ein Abfall des O₂Hb bei gleichzeitigem Anstieg des HHb und cHb. Die Autoren gehen davon aus, dass es während obstruktiver Apnoen zu einem Anstieg des zerebralen Blutvolumens kommt (Anstieg des Gesamthämoglobins). Dieser kann jedoch bei gleichbleibendem bzw. sinkendem O₂ Verbrauch die Sauerstoffzufuhr nicht konstant halten. (Hayakawa *et al.*, 1996).

Ein Vergleich der Ergebnisse o.g. Arbeiten mit unseren Ergebnissen ist schwer möglich, da in diesen die Veränderungen des cHb und damit die zerebrale Hämodynamik Schwerpunkt der Auswertung war. Außerdem unterscheiden sich die untersuchten Patientenkollektive in Bezug auf Alter und Atemstörung. Jedoch kann man erkennen, dass es sowohl während obstruktiver als auch zentraler Atemstörungen typischerweise zum Abfall des O₂Hb und Anstieg des HHb kommt. Diese Beobachtung wird auch in unseren Ergebnissen bestätigt.

Zwar war nicht jede der ausgewerteten zSBA mit dem o.g. Reaktionsmuster verbunden, doch bei Betrachtung ausschließlich der Ereignisse mit Entsättigung, bzw. ab einer Dauer von 10 s, tritt das beschriebene Reaktionsmuster noch deutlicher hervor. Somit lässt sich annehmen,

dass vor allem die Atemstörungen, die zu peripherem Sauerstoffabfall führen, bzw. länger anhalten, auch zu zerebraler Desaturation führen.

Wie bei Jenni et al. und Urlesberger et al. so wurden auch in dieser Studie unterschiedliche Reaktionen registriert. Jedoch konnte mit der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es zu typischen Veränderungen der zerebralen Parameter während zentraler schlafbezogener Atemstörungen kam. Zentrale Apnoen und Hypopnoen führten bei Kindern mit Chiari-II-Malformation meist zum Abfall des O₂Hb, Anstieg des HHb und Abfall des TOI und somit insgesamt zu zerebraler Desaturation. Ausnahme hiervon stellte ein Kind in dieser Studie dar (Pat. 9), bei dem sich kein typisches Reaktionsmuster erkennen ließ.

Veränderungen der zerebralen Oxygenierung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen zerebraler Parameter während jeder zA bzw. zH berechnet. Zusammenfassend zeigte sich das oben beschriebene Reaktionsmuster. Die getrennte Darstellung zentraler Apnoen/Hypopnoen ohne Entsättigung im Vergleich zu denen mit Entsättigung, bzw. unter 10 s mit denen ab 10 s Dauer, zeigte deutliche Unterschiede, die für zA und zH ähnlich stark ausgeprägt waren.

Zentrale Apnoen und Hypopnoen ohne periphere Sauerstoffentsättigung bzw. unter 10 s Dauer waren mit deutlich geringeren Schwankungen der zerebralen Parameter assoziiert. Der TOI fiel durchschnittlich um 1,5 % und das O₂Hb um 0,863 uM, wohingegen das HHb um 0,73 uM anstieg. Dagegen fiel der TOI während zA und zH mit Entsättigung bzw. ab 10 s Dauer durchschnittlich um 3,2 %, das O₂Hb um 2,1 uM und das HHb stieg um 2 uM an.

Die getrennte Betrachtung zA und zH zeigte nur geringe Unterschiede, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. Auf Grund dieser Beobachtung muss davon ausgegangen werden, dass sowohl Atempausen als auch Hypoventilationen in gleichem Maß Auswirkungen auf die zerebrale Oxygenierung haben und demzufolge eine gleichwertige Bedeutung bei der Einschätzung des Schweregrades einer Atemstörung einnehmen.

Ab wann zerebrale Sauerstoffabfälle als relevant bzw. als schädlich für das Gehirn eingestuft werden müssen, bleibt anhand der NIRS-Daten weiterhin schwer beurteilbar. Auch wenn im Durchschnitt die aufgetretenen Veränderungen der zerebralen Parameter während zA und zH gemittelt über alle Ereignisse nur geringfügig stärker waren als in ruhigen Schlafphasen, traten doch erhebliche maximale Veränderungen auf. Während zA und zH wurden sehr starke zerebrale Desaturationen registriert, die bei Atemstörungen mit peripherer Entsättigung bzw. ab 10 s Dauer deutlicher ausgeprägt waren. Der TOI fiel während einer Atemstörung um bis zu 23 % ab. Jedoch zeigte sich während keiner Atemstörung ein so starker Anstieg des TOI.

In gleicher Weise verhält es sich beim O₂Hb und HHb. Es zeigte sich, dass nicht jede zSBA mit sehr starker zerebraler Desaturation assoziiert war, jedoch ggf. zu erheblichen Veränderungen des zerebralen Sauerstoffangebotes führte. Hingegen trat während keiner in dieser Studie ausgewerteten zSBA ein vergleichbarer Anstieg der zerebralen Oxygenierung auf.

Da zentrale Atemstörungen ein seltenes Krankheitsbild darstellen, ist dies die erste Studie, die sich mit Veränderungen der zerebralen Oxygenierung während zentraler Atemstörungen bei Kindern mit Chiari-II-Malformation mittels NIRS beschäftigt. Die SRS ist eine neue Methode, mit der absolute Werte der zerebralen Gewebeoxygenierung gemessen werden können. Bisher gibt es daher nur wenige Vergleichsdaten, die sich allerdings auf obstruktive Atemstörungen beziehen.

Erstmals gelang es Urlesberger et al. zyklische zerebrale Deoxygenierung und Reoxygenierung während Phasen periodischer Atmung bei Säuglingen zu beschreiben (Urlesberger *et al.*, 2000). Der Hämoglobinoxygenierungsindex wurde als Differenz des HHb und des O₂Hb berechnet und fiel durchschnittlich um 3,45 uM während respiratorischer Atemstörungen. Explizite Angaben über das Ausmaß der Veränderungen des O₂Hb und des HHb fehlen. In der vorliegenden Studie zeigte sich durchschnittlich ein Abfall der Gewebeoxygenierung um 3,2 %. Ein direkter Vergleich der Werte ist jedoch nicht möglich, da der TOI mittels SRS berechnet wurde.

Valipour et al. beschäftigten sich in ihrer Arbeit mit den Veränderungen des Gewebeoxygenierungsindex während obstruktiver Apnoen. Hierfür untersuchten sie 13 männliche Probanden mit bekannter OSA. Durchschnittlich traten während oA TOI-Abfälle zwischen 1,4 – 6,8 % auf. Dies entspricht den Ergebnissen dieser Studie für TOI-Abfälle während zA und zH mit Entsättigung bzw. ab einer Dauer von 10 s (Valipour *et al.*, 2002).

Als Vergleichsphase wurden die Schwankungen der NIRS-Parameter während 150 s ruhigen Schlafs berechnet.

Valipour et al. fanden einen Schwankungsbereich des TOIs während 150 s ruhigen Schlafs von 1,2 %. Bei drei Patienten wurde die Phase durch Bewegungsartefakte beeinflusst und deshalb nicht einbezogen. Unsere Aufzeichnungen zeigten durchschnittlich Veränderungen von 3,16 %, wobei zwei Kinder Schwankungen von mehr als 4 % zeigten. Dieser Unterschied könnte darauf zurück zu führen sein, dass wir eine Phase ruhigen Schlafs ohne starke Körperbewegung auswählten, die normalem Schlaf entsprechen soll, jedoch keine absolute Bewegungslosigkeit forderten. Ob diese größeren Schwankungsbereiche des TOI während

normalen Schlafs Hinweise auf eine generelle Autoregulationsstörung liefern, muss in Erwägung gezogen werden.

Im Mittel lagen die Veränderungen während ruhigen Schlafs im vorliegenden Patientenkollektiv bei 2,10 uM für das O₂Hb und bei 1,427 uM für das HHb. Somit ließen sich gemittelt über alle zA und zH durchschnittlich ähnlich starke Schwankungen während zentraler Atemstörungen feststellen.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass diese Veränderungen meist in einem kürzeren Zeitrahmen auftraten. Dieser umfasste zentrale Apnoen von nur wenigen Sekunden Länge. Zudem zeigten sich während einzelner Atempausen erhebliche zerebrale Desaturationen.

Die Beurteilung ab wann zerebrale Desaturationen als signifikant gewertet werden müssen, bleibt unklar, da bisher keine Vergleichswerte für gesunde Kinder vorliegen. Es bedarf weiterer Studien zur Erstellung von Referenzwerten sowie um genauere Einblicke in die zerebrale Hämodynamik zu erlangen. Das Ausmaß der Schwankungen zerebraler Parameter zeigte individuelle Unterschiede, sowohl während Phasen ruhigen Schlafs, als auch während zSBA. Jedoch konnte gezeigt werden, dass zentrale Atemstörungen zu wiederholten teils erheblichen zerebralen Sauerstoffabfällen führen können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nicht ausschließlich jede zSBA, aber doch ein bedeutender Anteil der respiratorischen Ereignisse zu einer relevanten Veränderung der zerebralen Sauerstoffversorgung führten.

Zusammenhang zerebraler und peripherer Durchblutungsmessungen

Im Rahmen der deskriptiven Auswertung wurden zentrale Atemstörungen in Untergruppen nach peripherer Entsättigung und Dauer eingeteilt. Hierbei zeigte sich bereits, dass während respiratorischer Ereignisse, die zu peripherer Sauerstoffentsättigung führten, oder länger andauerten, durchschnittlich stärkere zerebrale Veränderungen auftraten.

Auch andere Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang SBA und peripherer Faktoren (Waters *et al.*, 1998; Kirk *et al.*, 1999).

Unsere Arbeit berücksichtigt drei Faktoren, die mittels Polysomnographie erfasst werden können: die Dauer einer Apnoe, die periphere Sauerstoffsättigung und das Schlafstadium.

Um zu überprüfen, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem dieser Parameter und der zerebralen Deoxygenierung besteht wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. In unserem Patientenkollektiv ergab sich in 78 % der Fälle ein starker negativer Zusammenhang zwischen Dauer einer Apnoe bzw. peripherer Entsättigung und Abfall des O₂Hb sowie Abfall

des TOIs und eine positive Korrelation mit dem Anstieg des HHb. Somit kommt es während langer Apnoen bzw. während Apnoen, die mit einem starken peripheren Sättigungsabfall einher gehen, zu einem stärkeren zerebralen Sauerstoffabfall als bei kurzen Apnoen bzw. Apnoen ohne periphere Entsättigung.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schlafstadium und Veränderungen der zerebralen Hämodynamik berechnet werden. Zwar traten wie oben beschrieben zSBA gehäuft während REM-Schlafphasen auf, jedoch waren zSBA in diesem Schlafstadium nicht mit ausgeprägteren zerebralen Sauerstoffabfällen assoziiert als in den anderen Schlafstadien.

Auch andere Arbeitsgruppen beschreiben einen Zusammenhang zwischen peripherer und zentraler Deoxygenierung (Yamamoto *et al.*, 2003; Watkin *et al.*, 1999; Urlesberger *et al.*, 1999). Hayakawa *et al.* berichten in der Auswertung obstruktiver Apnoen von einem signifikanten Zusammenhang zerebraler Deoxygenierung und Dauer der oA. Diese Veränderungen waren im REM-Schlaf stärker als im NREM (Hayakawa *et al.*, 1996).

Auch Valipour *et al.* beschreiben einen signifikanten Zusammenhang zwischen Abfall der peripheren Sättigung bzw. der Dauer obstruktiver Apnoen und Abfall des TOI. Auch hier wurden im REM-Schlaf stärkere Veränderungen gemessen (Valipour *et al.*, 2002). Ein Zusammenhang mit REM-Schlaf konnte in unserer Arbeit jedoch nicht bestätigt werden. Zwar zeigte sich ein Zusammenhang zwischen peripherer Entsättigung und dem Schlafstadium, jedoch nicht mit der Veränderung zerebraler Parameter. Es traten in allen Schlafstadien ähnlich starke Veränderungen der zerebralen Parameter auf.

Ob die Dauer einer Apnoe, sowie das Ausmaß der peripher gemessenen Entsättigung geeignete Parameter darstellen, die eine Vorraussage zentraler Oxygenierungsänderungen ermöglichen, wurde mittels Regressionsanalyse untersucht. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv konnte die Dauer einer Apnoe bei 67 – 78 % der Patienten als guter prädiktiver Wert für zerebrale Deoxygenierung ermittelt werden. Das Ausmaß des peripheren Sauerstoffabfalls jedoch nur bei 22 – 44 % der Patienten und das Schlafstadium in keinem Fall.

Insgesamt ist nach unseren Ergebnissen die Dauer einer zSBA ein guter prädiktiver Wert, der Schlussfolgerungen über zerebrale Oxygenierungsänderungen ermöglicht. Das Ausmaß der peripher mittels Pulsoximeter gemessenen Sauerstoffsättigung korreliert zwar signifikant mit Änderungen der zerebralen Sättigung, ist jedoch als prädiktiver Wert nur eingeschränkt aussagekräftig. Somit kann alleinig anhand der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung eine

zerebrale Desaturation nur bedingt vorausgesagt werden. In Bezug auf das Schlafstadium konnte in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Schlafstadium und zerebraler Desaturation berechnet werden und analog auch keine Signifikanz als Prädiktor.

Dagegen beschreibt Valipour et al., dass bei oA der Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung und REM-Schlafstadium als gute prädiktive Werte für den tiefsten Abfall des TOI berechnet wurden. Die Dauer der oA spiele dagegen eine untergeordnete Rolle (Valipour *et al.*, 2002).

Die teilweise entgegengesetzten Ergebnisse unserer Studie können zum einen dadurch erklärt werden, dass in unserer Studie neben zA auch zH von beträchtlicher Länge mit einbezogen wurden. Zum anderen muss berücksichtigt werden, dass bei Patient 3 und 4 kein REM-Schlafanteil in die Auswertung mit einging, und sich somit die schlafstadienabhängige Auswertung auf die Daten von 7 Patienten bezieht.

Sowohl zA als auch zH, die zu peripherer Entsättigung führen und von langer Dauer sind, gehen häufig auch mit zerebraler Entsättigung einher, wobei das Ausmaß zentraler Deoxygenierung mit dem Ausmaß peripherer Entsättigung bzw. Dauer einer Atempause steigt.

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, dass es zwar einen starken Zusammenhang zwischen der Länge einer Apnoe bzw. dem peripheren Sauerstoffabfall und zerebraler Deoxygenierung gibt, dass diese peripher messbaren Parameter jeweils alleinig jedoch nur eine eingeschränkte Voraussage über das Ausmaß zerebraler Entsättigung bei Kindern mit MMC, Chiari-II-Malfmormation und damit assoziierter zentraler Atemstörung erlauben.

Daraus wird ersichtlich, dass bei der Einteilung des Schweregrades einer zSBA sowohl die Dauer einer Apnoe als auch die peripher gemessene Sauerstoffsättigung miteinbezogen werden müssen und hilfreich sind schwere SBA zu detektieren.

Dass zSBA multifaktoriell bedingt sind, wurde in früheren Untersuchungen bereits beschrieben.

Schon Waters et al. untersuchten die Pathogenese schlafbezogener Atemstörungen bei Patienten mit MMC. In ihrer Arbeit beschreiben sie, dass das funktionelle spinale Lähmungsniveau, Hirnstammdeformitäten, Lungenfunktionsstörungen, Veränderungen der oberen Atemwege, sowie das Schlafstadium das Auftreten SBA mit bedingen (Waters *et al.*, 1998).

Die Arbeit von Dauvilliers et al. zeigt, dass das Alter der Patienten, Stimmbandparalyse und das Bild einer Chiari-II-Malformation als Prädiktoren des zentralen Apnoe-Index fungieren können (Dauvilliers *et al.*, 2007).

Auf Grund dieser Ergebnisse und unserer Ergebnisse muss angenommen werden, dass eine Vielzahl von Faktoren das Auftreten, sowie das Ausmaß SBA beeinflussen. In unserer Studie wurden nur einige dieser Faktoren berücksichtigt. Jedoch konnte herausgestellt werden, dass die Länge einer Apnoe und peripherer Sättigungsabfall bedeutende Rollen bei der Schwere der zSBA einnehmen und sowohl in der Diagnostik als auch in der Einschätzung des Schweregrades einen relativ hohen Stellenwert einnehmen. Diese Parameter sind eine Hilfestellung bei der Einschätzung des Schweregrades der zSBA. Jedoch zeigte diese Studie auch, dass deutliche individuelle Unterschiede vorliegen, sodass nur durch Messung zerebraler Parameter, wie in dieser Studie mittels NIRS erfolgt, eine genaue Aussage über die tatsächliche Auswirkung auf die zerebrale Sauerstoffsättigung getroffen werden kann.

Graphische Auswertung

Mit Hilfe der graphischen Darstellung kann schon während der Aufzeichnung ein Überblick über Veränderungen der zerebralen Parameter gewonnen werden. Zwar lassen sich genaue Werte nur unter Verwendung von Hilfsmitteln wie Cursor oder Differenzberechnung erkennen, jedoch ermöglicht diese Form der Darstellung Tendenzen schnell zu erfassen sowie die Zusammenhänge der einzelnen Parameter zu erkennen.

Im Ergebnisteil wurden exemplarisch verschiedene Reaktionsmuster auf zentrale Atemstörungen graphisch vorgestellt. Anhand dieser Beispiele lässt sich erkennen, dass es mit einer Latenz von 1 – 2 Sekunden nach Beginn einer zA oder zH zu Veränderungen der zerebralen Parameter kommt, die mit Einsetzen der Atmung relativ abrupt enden, um innerhalb von ca. 10 s wieder Ausgangsniveau zu erreichen. Ähnliche Ergebnisse beschreiben Urlesberger et al. bei der Untersuchung periodischer Atmung bei Säuglingen. Im Durchschnitt zeigen sie 0,74 s nach Beginn der Apnoe einen Abfall des Gesamthämoglobins, der bis ca. 0,74 s nach Ende der Apnoe anhält. Danach steigt der Wert wieder auf Ausgangsniveau (Urlesberger *et al.*, 2000).

Während Hayakawa et al. berichten, dass es zu Veränderungen der zerebralen Parameter ab dem zweiten Drittel obstruktiver Apnoen kommt, mit Maximalpunkt bei Wiedereinsetzen der Atmung (Hayakawa *et al.*, 1996), geben Valipour et al. das Erreichen des Tiefstpunktes des TOI bei 9,5 s ($\pm 2,8$) nach Ende der obstruktiven Atempause an (Valipour *et al.*, 2002).

Welche Faktoren zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen führen und ob die Art der Atemstörung Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der zerebralen Veränderung hat, ist aus den genannten Arbeiten nicht ersichtlich.

Zudem wurde in diesem Abschnitt exemplarisch eine Folge kurz hintereinander auftretender Atemstörungen dargestellt. Die Auswirkung schnell aufeinander folgender Atemstörungen auf die zerebrale Oxygenierung war nicht Gegenstand dieser Studie. Allerdings zeigt sich anhand dieses Beispiels, dass neben der Dauer einer Atemstörung evtl. auch die Frequenz einen Einfluss auf die zerebrale Sättigung haben kann. Folgt auf eine Atemstörung nach nur wenigen Sekunden bereits eine weitere, noch bevor die zerebralen Werte das Ausgangsniveau wieder erreicht haben, führt diese folgende Apnoe ggf. zu einem deutlich stärkeren Sättigungsabfall als alleinig durch die Dauer vorhersehbar. Um dieses genauer beurteilen zu können bedarf es weiterer Studien.

Ein weiterer Aspekt stellt ein Vergleich zwischen Schlaf ohne bzw. mit apparativer Atemhilfe dar. Es zeigte sich an einem kurzen ausgewerteten Ausschnitt sowohl bei Patient 3 als auch bei Patient 4, dass mittels apparativer Atemhilfe eine deutlich konstantere zerebrale Sauerstoffsättigung erzielt werden kann. Um differenziertere Aussagen über die Auswirkung dieser Therapieoption zu erhalten, sind auch hier weitere Arbeiten erforderlich.

4.2 NIRS-Methodik

Die zerebrale Oxygenierung wurde mit dem NIRO-200-Gerät gemessen. Dieses Gerät ermöglicht die kontinuierliche, nichtinvasive Aufzeichnung von Veränderungen der zerebralen Durchblutung.

Mit den Vorgängermodellen konnten durch Messung der Veränderung der Chromophorenkonzentration mittels modifiziertem Beer-Lambert-Gesetz, lediglich quantitative Angaben über Veränderungen der Hämoglobinkonzentration getroffen werden, jedoch keine absoluten Werte. Ein großer Fortschritt lag darin, dass mittels Spatially Resolved Spectroscopy (SRS) zusätzlich ein absoluter Gewebeoxygenierungsindex (TOI) gemessen werden kann, der eine absolute Quantifizierung ermöglicht.

Die Messgenauigkeit wurde vor allem bei den ersten Geräten kontrovers diskutiert, wobei besonders die Eindringtiefe des nahinfraroten Lichtes und die Beeinflussung der Werte durch extrazerebrales Gewebe wiederholt untersucht wurden (Young et al., 2000).

Jedoch konnte in verschiedenen Studien bestätigt werden, dass mit dem NIRO-200-Gerät tatsächlich intrazerebrale Veränderungen wiedergegeben werden können mit guter Retest-

Reliabilität (Al-Rawi *et al.*, 2001; Quaresima *et al.*, 2000; Shimizu *et al.*, 2005; Suzuki *et al.*, 1999; Plichta *et al.*, 2006).

Wie unter anderem Al-Rawi *et al.* und Fallgatter and Strik in ihren Arbeiten zeigen konnten, spiegelt der TOI mit großer Spezifität und Sensitivität die intrazerebralen Veränderungen wieder (Al-Rawi *et al.*, 2001; Fallgatter and Strik, 1997).

Jedoch bleibt die rein statistische Datenanalyse der NIRS-Parameter weiterhin schwierig, da das NIRO-200-Gerät ein Monitor für hämodynamische Funktionszusammenhänge ist, die zunächst eine individuelle Datenanalyse erforderlich machen.

Bisher konnten keine Normwerte für die NIRS Parameter definiert werden. Wie Dullenkopf *et al.* bei Neugeborenen zeigten, ist die Reproduzierbarkeit der TOI-Werte ungenügend und somit die Definition von Normwerten nur schwer möglich (Dullenkopf *et al.*, 2005). Vielmehr wurde in bisherigen Studien für den TOI ein erheblicher individueller Schwankungsbereich beschrieben. Somit liegt der TOI für jeden Probanden auf einem individuellen Niveau, welches zudem von Nacht zu Nacht variieren kann. In den bisherigen Studien wird ein physiologischer Schwankungsbereich beschrieben, der für Erwachsene zwischen 60 – 85 % liegt (Al-Rawi *et al.*, 2001), bzw. zwischen 50 – 70 % für Neugeborene (Shimizu *et al.*, 2005; Naulaers *et al.*, 2002). Jedoch werden in anderen Studien sehr unterschiedliche Werte für den TOI angegeben. So beschreibt Valipour *et al.* bei seiner Studie an 13 Probanden mit OSA einen Schwankungsbereich des TOIs von 50,1 – 73% bei einem durchschnittlichen Wert von 64,6 % (Valipour *et al.*, 2002). In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv lag der mittlere TOI bei 61 % mit Werten zwischen 53,7 % und 66,9 % und somit im unteren Schwankungsbereich für Erwachsene nach den Ergebnissen von Al-Rawi *et al.*.

Insgesamt sollte der beschriebene Schwankungsbereich als Richtlinie bei der Beurteilung dienen. Eine Aussage, ab wann ein pathologischer TOI vorliegt, kann jedoch nicht getroffen werden, da keine Vergleichsdaten vorliegen. Es bedarf weiterer Studien, um die Bedeutung der absoluten Werte zu klären.

Vor allem scheinen die Veränderungen (Δ TOI) von Bedeutung zu sein, wie Al-Rawi *et al.* in ihrer Studie zeigen (Al-Rawi *et al.*, 2001). Die registrierten Veränderungen während zentraler Ereignisse sind auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Wichtig ist die Betrachtung und Auswertung hämodynamischer Parameter über die Zeit und vor allem der auftretenden Schwankungen in Zusammenhang mit den schlafbezogenen Ereignissen.

Ein interindividueller Vergleich ist nur bedingt möglich, da die NIRS-Parameter patientenspezifisch sind.

Des Weiteren ist bekannt, dass die NIRS-Parameter durch Aktivität wie Augenbewegung, Körperbewegung und Hirnaktivität beeinflusst werden können (Pellicer et al., 2002; Nielsen et al., 1999; Bartocci et al., 2000). Deshalb muss eine sehr genaue Auswahl der Daten vorgenommen werden, um individuelle Besonderheiten aufzudecken und Störfaktoren möglichst zu minimieren. Bisher wird die NIRS vor allem im Rahmen von Studien angewandt. Als Standardmethode ist sie bisher kaum etabliert und die Auswertung der Daten erfordert eine Zusammenschau individueller Besonderheiten des jeweiligen Patienten. Um Aussagen über zerebrale Veränderungen treffen zu können, ist eine manuelle Auswertung jeder einzelnen Apnoe unerlässlich, wie auch in dieser Arbeit durchgeführt. Dadurch soll eine Beeinflussung durch Artefakte vermindert werden.

4.3 Polysomnographische Daten

Einschlusskriterien für diese Studie waren eine MMC mit Chiari-II-Malformation und polysomnographisch gesicherter zentraler schlafbezogener Atemstörung. Die Einteilung des Schweregrades schlafbezogener Atemstörungen (SBA) bedarf einer differenzierten Betrachtung, da den Vergleichsstudien unterschiedliche Definitionen SBA zu Grunde liegen sowie verschiedene Grenzwerte des RDI.

In die Studie von Waters et al. wurden zA ab 20 s Länge bzw. jede zA, die mit peripherer Entsättigung einher ging, einbezogen und bei Marcus et al. zA ab 10 s Länge bzw. mit Entsättigung. Ein RDI > 5 wird hierbei als sicher pathologisch eingestuft (Waters *et al.*, 1998; Marcus *et al.*, 1992).

Uliel et al. erstellten an Hand polysomnographischer Daten von 70 gesunden Kindern Referenzwerte für respiratorische Ereignisse in der Polysomnographie unter Einbezug aller zA ab einer Länge von 10 s bzw. mit peripherer Entsättigung. Ein zA-Index/h < 1 wird als normal angesehen, Werte > 1/h als auffällig (Uliel *et al.*, 2004).

Da in der vorliegenden Studie alle zA ab 5 s Länge einbezogen wurden, in Anlehnung an die Studien von Schlüter et al. sowie Wiater und Niewerth, ist ein direkter Vergleich mit Referenzwerten anderer Studien nicht möglich und es erklärt die durchschnittlich höheren Respiratory-Distress-Indices bzw. zA-Index/h (Wiater and Niewerth, 2000).

Jedoch kann als Konsens der o.g. Studien gefunden werden, dass jede zA, die zu einer peripheren Entsättigung $\geq 4\%$ führt, als pathologisch eingestuft werden sollte. Der Entsättigungsindex/h lag im vorliegenden Patientenkollektiv im Mittel bei 35,8/h und zeigte eine individuelle Schwankungsbreite von 2/h bis 65/h. So kann in Zusammenschau des RDI

sowie des Entsättigungsindexes gezeigt werden, dass in dem von uns untersuchten Patientengut alle Kinder und Jugendliche eine schlafbezogene Atemstörung aufwiesen.

Zudem wurde untersucht, ob SBA in einem Schlafstadium vermehrt auftreten. Dabei zeigte die schlafstadienabhängige Auswertung der Atempausen, dass zentrale Ereignisse häufiger während REM-Schlafphasen auftreten. Dies deckt sich mit unseren Voruntersuchungen sowie den Ergebnissen anderer Studien (Uliel *et al.*, 2004; Waters *et al.*, 1998; Wenzel, 2005).

Die pulsoximetrisch bestimmte Grund-Sauerstoffsättigung lag durchschnittlich bei 95,9 % und somit im Normbereich (Marcus *et al.*, 1992; Uliel *et al.*, 2004). Jedoch konnte dies bei drei Patienten nur durch therapeutische Unterstützung erreicht werden. Ein Patient erhielt in der zweiten Nacht Sauerstoff via Nasensonde, wodurch der SaO₂-Wert über 92 % angehoben werden konnte.

Bei zwei Kindern (Pat. 3 und 4) konnte mittels cPAP- und biPAP-Atemhilfe ein gleichmäßiges Sättigungsniveau erreicht werden. Diese Kinder zeigten ohne apparative Atemhilfe sehr schwere schlafbezogene Atemstörungen mit starken und sehr häufigen Entsättigungen. Eines dieser Kinder zeigte ein ausgeprägtes Hypoventilationssyndrom mit 5-6 Atemzügen pro Minute und erheblichen Schwankungen der peripheren Sauerstoffsättigung.

Um den Verlauf der Spontanatmung zu erfassen, wurde jeweils zu Beginn der Nacht auf apparative Atemhilfen verzichtet. Jedoch wurde in beiden Fällen im Verlauf damit begonnen, da es auf Grund sehr langer Apnoen mit ausgeprägten peripheren Desaturationen aus medizinischer Sicht nicht vertretbar erschien, längere Zeit auf apparative Atemhilfen zu verzichten.

4.4 Therapiemöglichkeiten

Es stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten SBA zur Verfügung.

Polysomnographische Verlaufskontrollen sollten bei allen Kindern mit Chiari-II-Malformation durchgeführt werden, um eine Verschlechterung möglichst frühzeitig zu erkennen. Zusätzlich kann ein Heimmonitoring mittels Pulsoximetrie bei Patienten mit bekannter SBA empfohlen werden.

An konservativen Therapieoptionen steht die medikamentöse Behandlung mit Methylxanthinen (Theophyllin, Koffein) zur Verfügung (Kirk *et al.*, 2000), unter denen ein deutlicher Rückgang zentraler Apnoen verzeichnet werden konnte (Philippi *et al.*, 2001). Die Wirkung von Methylxanthinen wird unter anderem durch zentrale Atemstimulation, Herabsetzen der Reizschwelle zentraler Chemorezeptoren sowie ihrer bronchodilatatorischen

Wirkung erzielt. Als Nebenwirkung kann eine Schlaffragmentierung und Deltadeprivation auftreten, mit negativem Einfluss auf die Schlafqualität (Raetz *et al.*, 1987). Einer unserer Patienten wurde mit Theophyllin behandelt und nächtlicher O₂-Therapie.

Die O₂-Therapie über eine Nasensonde stellt eine weitere Möglichkeit zur Behandlung zentraler Apnoen dar, mit der Hypoxie im Schlaf erfolgreich verhindert werden kann. Um eine Hyperkapnie frühzeitig zu erkennen und den Hypoxie vermittelten Atemantrieb nicht zu gefährden, sollte diese Behandlung unter polysomnographischer Kontrolle erfolgen.

Beide Behandlungsmöglichkeiten werden von den meisten Patienten gut toleriert und die assoziierte Morbidität ist gering (Kirk *et al.*, 2000).

Persistieren zentrale Apnoen unter diesen therapeutischen Maßnahmen, steht eine Therapie mit nichtinvasiven apparativen Atemhilfen zur Verfügung. Es können zwei verschiedene Geräte eingesetzt werden. Patient 3 hatte als Atemhilfe ein cPAP- (continuous Positive Airway Pressure) Gerät, während Patient 4 mit einem biPAP- (bilevel Positive Airway Pressure) Gerät behandelt wurde. Unter dieser Therapie konnten zentrale Apnoen verhindert werden und der SaO₂-Wert im Normalbereich gehalten werden. Im Abschnitt graphische Auswertung wurden für beide Patienten exemplarisch jeweils eine Phase ohne Apparative Atemhilfe und eine Phase mit Apparative Atemhilfe dargestellt. Es zeigte sich in beiden Fällen, dass die zerebralen Schwankungen durch apparative Atemhilfen deutlich gesenkt werden konnten. Zudem zeigte sich bei Patient 4, dass der Gewebeoxygenierungsindex unter Apparative Atemhilfe auf einem höheren Niveau lag.

Somit ließ sich darstellen, dass nichtinvasive Atemhilfen nicht nur Einfluss auf die peripheren Werte haben, sondern auch auf die zerebrale Oxygenierung und somit sehr effektiv bei schweren zSBA eingesetzt werden können. Jedoch wird diese Form der Therapie nicht von allen Patienten toleriert und deshalb oftmals erst bei sehr schweren SBA eingesetzt. Um genauere Auswirkungen auf die zerebrale Sauerstoffsättigung zu erhalten und die Effektivität der Therapieoptionen zu überprüfen, scheinen weitere Studien mittels NIRS aus unserer Sicht notwendig.

4.5 Kritische Betrachtung der Studie

Im Rahmen dieser Studie wurden 9 Kinder mit Meningomyelozele und Chiari-II-Malformation polysomnographisch untersucht. Einschlusskriterium war eine bekannte zSBA, die bei allen zuvor polysomnographisch gesichert war.

Daher soll diese Arbeit als Initialstudie erste Einblicke in die zerebrale Hämodynamik geben und kann somit als Ausgangspunkt und als Anlass für weitere Studien dienen.

Die geringe Anzahl an untersuchten Patienten erschwert die Ableitung allgemeiner Richtlinien anhand dieser Ergebnisse, ermöglicht jedoch erste Einschätzungen der Auswirkungen zSBA.

Da das NIRO-200-Gerät der Klinik nur einen Monat lang zur Verfügung stand und von unserer Seite Wert darauf gelegt wurde, die Kinder an zwei aufeinander folgenden Nächten im Schlaflabor zu untersuchen, um den first-night-effect zu berücksichtigen, war die Patientenzahl, die in die Studie aufgenommen werden konnte, aus organisatorischen Gründen begrenzt.

Da Normwerte bisher fehlen, ist es schwierig einzuschätzen, ab wann zerebrale Desaturationen als pathologisch zu Werten sind bzw. als potentiell schädigend anzusehen sind. Doch der intraindividuelle Vergleich zeigt, dass vor allem lange Atemstörungen und jene, die mit einer peripheren Entsättigung assoziiert sind, zu stärkeren zyklischen zerebralen Sauerstoffentsättigungen führen, als in ruhigen Schlafphasen.

Bisher liegen nur wenige Vergleichsdaten vor. Es muss berücksichtigt werden, dass sich die Ergebnisse aus anderen Studien auf ein anderes Patientenkollektiv beziehen. Valipour *et al.* sowie Hayakawa untersuchten obstruktive Apnoen bei Erwachsenen Patienten (Valipour *et al.*, 2002; Hayakawa *et al.*, 1996) während Urlesberger SBA bei Frühgeborenen und Säuglingen untersuchte (Urlesberger *et al.*, 1999; Urlesberger *et al.*, 2000).

Es wäre wünschenswert, weitere Studien mit gesunden Kindern durchzuführen, um genauere Vorstellungen über normale zerebrale Fluktuationen zu erlangen.

Da einige Kinder bereits auf Grund ausgeprägter zSBA behandelt wurden, lässt sich eine Beeinflussung der erfassten Daten nicht ausschließen. Diese wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht weitergehend untersucht.

Obwohl die o.g. Einschlusskriterien für diese Studie sehr eng gelegt wurden, stellt das Patientenkollektiv keine homogene Gruppe dar. Es muss davon ausgegangen werden, dass mehrere Faktoren den Schweregrad SBA beeinflussen, die nicht alle im einzelnen im Rahmen dieser Studie berücksichtigt werden konnten (Botelho *et al.*, 2003; Waters *et al.*, 1998).

4.6 Schlussfolgerung und Bewertung

Zentrale Apnoen stellen ein bekanntes Phänomen bei Kindern mit Meningomyelozele und Chiari-II-Malformation dar. Jedoch ist die pathophysiologische Ursache für diese zentralen, meist im Schlaf auftretenden Apnoen unklar und gibt immer wieder Anlass zur Diskussion.

Zusammenfassend konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass zentrale Apnoen zum Abfall der zerebralen Gewebeoxygenierung führen und somit zur zerebralen Deoxygenierung.

Eine Kompensation durch Steigerung des zerebralen Blutflusses wurde nicht erreicht.

Auf Grund des signifikanten Zusammenhangs zwischen Dauer einer Apnoe, peripherer Entsättigung und dem Ausmaß der zerebralen Deoxygenierung kann davon ausgegangen werden, dass mit zunehmender Dauer bzw. Abfall der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung auch die zerebrale Hypoxie zunimmt. Demnach werden ständig wiederkehrende Hypoxien im Schlaf über einen langen Zeitraum zu Schädigungen des Hirngewebes führen und sind für neurologische Verschlechterung mitverantwortlich bzw. können die geistige Entwicklung von Kindern negativ beeinflussen. Zudem können schlafbezogene Atemstörungen die kognitive Leistung negativ beeinflussen, da sie häufig zu Aufmerksamkeitsdefiziten führen.

Deshalb erscheint es uns wichtig, zentrale schlafbezogene Atemstörungen möglichst frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um negative Auswirkungen auf die Entwicklung der Kinder zu vermeiden.

Eine Vielzahl verschiedener Faktoren, wie Dauer einer Atempause, Ausmaß der pulsoxymetrisch gemessenen Entsättigung, Schlafstadium, Stimmbandparese oder Höhe des Lähmungsniveaus, die die Ausprägung der schlafbezogenen Atemstörung beeinflussen, wurden beschrieben. Diese müssen bei der Beurteilung des Schweregrades berücksichtigt werden. Da nicht genau bekannt ist, wie stark der Einfluss einzelner Faktoren ist, wird die Einschätzung erschwert. Wiederholt wurde gezeigt, dass polysomnographische Kontrolluntersuchungen, sowie pulsoximetrische Messungen hilfreich beim Aufdecken von schlafbezogenen Atemstörungen sind.

Jedoch zeigte diese Studie, dass die Polysomnographie mit Pulsoximetrie nicht ausreicht, sichere Aussagen über Veränderungen der zerebralen Durchblutung treffen zu können, da auch milde schlafbezogene Atemstörungen mit erheblichen zerebralen Entsättigungen einher gehen können.

Es konnten keine Messparameter gefunden werden, die in allen Fällen eine gute Voraussage zerebraler Sauerstoffentsättigung erlauben. Daher scheint die Nahinfrarot-Spektroskopie-

Methode als zusätzliche Ableitung während des Schlafs sinnvoll und hilfreich, um eine sichere Einschätzung des Schweregrades schlafbezogener Atemstörungen vornehmen zu können. Diese Methode ist bisher in der klinischen Praxis nicht sehr weit verbreitet und wird vor allem im Rahmen von Studien angewandt.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie lag darin, die Auswirkung zentraler schlafbezogener Atemstörungen (zSBA) auf die zerebrale Oxygenierung bei Kindern mit Meningomyelozele (MMC) und Chiari-II-Malformation zu untersuchen.

Im Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg wurden 9 Kinder mit MMC und Chiari-II-Malformation, bei denen zuvor eine zentrale Atemstörung diagnostiziert worden war, polysomnographisch untersucht. Zusätzlich zur standardisierten Polysomnographie (PSG) wurde die zerebrale Sauerstoffsättigung mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) abgeleitet.

Die Nahinfrarotspektroskopie ermöglicht eine kontinuierliche, nicht-invasive Messung der zerebralen Oxygenierung. Diese Methode beruht auf der relativen Durchlässigkeit von Gewebe im Nahinfrarotbereich. Beim Durchtritt von Licht durch Gewebe kommt es zur Absorption durch die Chromophoren O_2Hb und HHb . Mit Hilfe des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes können Veränderungen der Chromophorenkonzentration berechnet werden.

Zusätzlich zu dieser Methode ist es mit dem NIRO-200-Gerät möglich, absolute Werte des Gewebeoxygenierungsindex (TOI) zu ermitteln. Mittels Spatially Resolved Spectroscopy (SRS) wird die Änderung der Lichtabschwächung über eine Distanz gemessen und unter Verwendung einer modifizierten Diffusionsgleichung TOI berechnet.

Die respiratorischen Ereignisse während der Polysomnographie wurden in Bezug auf die Dauer, den peripheren Sättigungsabfall, das Schlafstadium und die Veränderungen der zerebralen Sauerstoffsättigung ausgewertet. Die zerebralen Werte wurden mit dem NIRO-200-Gerät (Fa. Hamamatsu Phototonics) gemessen: oxygeniertes Hämoglobin (O_2Hb), deoxygeniertes Hämoglobin (HHb) und der Gewebeoxygenierungsindex (TOI).

Es konnte ein typisches Reaktionsmuster der zerebralen Parameter während zSBA beschrieben werden. Bei 88 % der Patienten kam es während zentraler Apnoen und zentraler Hypopnoen vorwiegend zum Abfall des O_2Hb , zum Anstieg des HHb und zum Abfall des TOI. Nur bei einem Patienten waren zSBA sowohl von einem Anstieg als auch von einem Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung begleitet, so dass kein typisches Reaktionsmuster erkennbar wurde.

Als Vergleichsphase wurden die Schwankungen der zerebralen Parameter während 150 s ruhigen Schlafs berechnet. Insgesamt traten gemittelt über alle zentralen Atemstörungen

ähnlich starke Veränderungen der zerebralen Parameter auf. Allerdings wurde erkennbar, dass zentrale Apnoen und zentrale Hypopnoen, die mit einer peripheren Entsättigung einhergingen, oder mindestens 10 s andauerten, durchschnittlich zu stärkeren zerebralen Sauerstoffabfällen führten. Zudem konnte gezeigt werden, dass zSBA mit sehr starken zerebralen Sauerstoffabfällen assoziiert sein können.

Des Weiteren wurde der Zusammenhang der zerebralen Deoxygenierung mit peripher messbaren Faktoren untersucht. Es zeigte sich in 78 % eine starke Korrelation mit der Dauer einer Atemstörung, sowie dem Ausmaß des peripheren Sättigungsabfalls. Eine signifikante Korrelation mit dem Schlafstadium konnte nicht hergestellt werden.

Je länger demnach eine Apnoe ist bzw. je stärker der peripher gemessene Sauerstoffabfall, desto stärker ist auch der zerebrale Sauerstoffabfall.

Mittels Regressionsanalyse wurde für die oben genannten peripher messbaren Faktoren die Relevanz als prädiktive Werte für die Vorhersagbarkeit zerebraler Desaturationen berechnet. Die Dauer zeigte eine Signifikanz von ca. 70 %, wohingegen für periphere Entsättigung nur in ca. 30 % Signifikanz vorlag und für das Schlafstadium in 0 %. Somit fand sich für das von uns untersuchte Patientenkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer bzw. peripherer Entsättigung und zerebraler Entsättigung. Jedoch kann nicht mit genügender Sicherheit nur anhand der Dauer einer Apnoe bzw. der peripheren Sauerstoffsättigung eine Vorhersage über zerebrale Veränderungen getroffen werden.

Es ist zu vermuten, dass wiederkehrende Episoden von Hypoxie während zentraler Apnoen und zentraler Hypopnoen über Jahre zu Schädigungen des Gehirns führen und dadurch einen negativen Einfluss auf die Entwicklung von Kindern mit Chiari-II-Malformation haben bzw. eine neurologische Verschlechterung begünstigen.

Daher erscheint es wichtig, zSBA möglichst frühzeitig aufzudecken und zu behandeln. Die Polysomnographie stellt den Goldstandard zur Detektion zentraler Atemstörungen dar. Um den Schweregrad zSBA besser einschätzen zu können, stellen die periphere Sauerstoffsättigung sowie die Dauer einer Atemstörung sehr hilfreiche Größen dar. Allerdings ist die Messung zerebraler Parameter, wie in dieser Studie geschehen, unerlässlich um genaue Aussagen treffen zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Al-Rawi P G, Smielewski P, Hobbiger H, Ghosh S and Kirkpatrick P J 1999 Assessment of spatially resolved spectroscopy during cardiopulmonary bypass *J. Biomed. Opt.* **4** 208-16
- Al-Rawi P G, Smielewski P and Kirkpatrick P J 2001 Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head *Stroke* **32** 2492-500
- Anders T. E R, Parmelee A. 1971 A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Criteria for Scoring of Stages of Sleep and Wakefulness in Newborn Infants *NINDS Neurological Information Network*
- Arnold J 1894 Myelocyste, Transposition von Gewebskeimen und Sympodie *Zieglers Beitr Pathol Anat* **16** 1-28
- Aserinsky E and Kleitman N 1953 Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep *Science* **118** 273-4
- Bartocci M, Winberg J, Ruggiero C, Bergqvist L L, Serra G and Lagercrantz H 2000 Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study *Pediatr Res* **48** 18-23
- Behrman R E, Kliegman R M and Jenson H B 1999 Congenital Anomalies of the Central Nervous System In *Nelson Textbook of Pediatrics* Behrman R E, Kliegman R M and Jenson H B eds W.B. Saunders Company pp 1803-12
- Black A 2002 John Cleland 1835-1925 *Scott Med J* **47** 140-2
- Botelho R V, Bittencourt L R, Rotta J M and Tufik S 2003 A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation *J Neurosurg* **99** 1004-9
- Brazy J E, Lewis D V, Mitnick M H and Jobsis vander Vliet F F 1985 Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations *Pediatrics* **75** 217-25
- Brunori M and Giacometti G M 1981 Photochemistry of hemoproteins *Methods Enzymol* **76** 582-95
- Cama A, Tortori-Donati P, Piatelli G L, Fondelli M P and Andreussi L 1995 Chiari complex in children--neuroradiological diagnosis, neurosurgical treatment and proposal of a new classification (312 cases) *Eur J Pediatr Surg* **5 Suppl 1** 35-8
- Chiari H 1891 Über Veränderungen des Kleinhirns infolge Hydrocephalie des Großhirns *Dtsch Med Wochenschr* **17** 1172-5
- Chiari H 1896 Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata infolge von congenitaler Hydrocephalie des Grosshirns *Denkschr Akad Wiss* **63** 71-115
- Cleland 1883 Contribution to the Study of Spina Bifida, Encephalocele, and Anencephalus *J Anat Physiol* **17** 257-92
- Cochrane D D, Adderley R, White C P, Norman M and Steinbok P 1990 Apnea in patients with myelomeningocele *Pediatr Neurosurg* **16** 232-9
- Collmann H, Krauß J and Sörensen N 1998 operative Behandlung der Chiari-II-Malformation In *Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung* Michael T, Von Moers A and Strehl A E eds Gruyter: Berlin pp 67-73
- Cooper C E, Elwell C E, Meek J H, Matcher S J, Wyatt J S, Cope M and Delpy D T 1996 The noninvasive measurement of absolute cerebral deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy *Pediatr Res* **39** 32-8

- Darnall R A, Ariagno R L and Kinney H C 2006 The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review *Clin Perinatol* **33** 883-914; abstract x
- Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, Coubes P, Bobin S, Touchon J, Escourrou P, Parker F and Bourgin P 2007 Chiari malformation and sleep related breathing disorders *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78** 1344-8
- Dement W and Kleitman N 1957a Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **9** 673-90
- Dement W and Kleitman N 1957b The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming *J Exp Psychol* **53** 339-46
- Dullenkopf A, Kolarova A, Schulz G, Frey B, Baenziger O and Weiss M 2005 Reproducibility of cerebral oxygenation measurement in neonates and infants in the clinical setting using the NIRO 300 oximeter *Pediatr Crit Care Med* **6** 344-7
- Duncan A, Meek J H, Clemence M, Elwell C E, Fallon P, Tyszczuk L, Cope M and Delpy D T 1996 Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy *Pediatr Res* **39** 889-94
- Fallgatter A J, Ehlis A, Wager A, Michel T and Herrmann M J 2004 [Near-infrared spectroscopy in psychiatry] *Nervenarzt* **75** 911-6
- Fallgatter A J and Strik W K 1997 Right frontal activation during the continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy in healthy subjects *Neurosci Lett* **223** 89-92
- Ferrari M, Hanley D F, Wilson D A and Traystman R J 1990 Cerebral cytochrome-C-oxidase copper band quantification in perfluorocarbon exchange transfused cats *Adv Exp Med Biol* **277** 85-93
- Gilbert J N, Jones K L, Rorke L B, Chernoff G F and James H E 1986 Central nervous system anomalies associated with meningomyelocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects *Neurosurgery* **18** 559-64
- Gourine A V 2005 On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP *J Physiol* **568** 715-24
- Hamamatsu-Photonics 2003 NIRO-200 Bedienungsanleitung In *Anhang C - Messprinzip* pp 51-4
- Hartmut Schulz P G, Andrea Rodenbeck 2/04 Kompendium Schlafmedizin **7**
- Hayakawa T, Terashima M, Kayukawa Y, Ohta T and Okada T 1996 Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas *Chest* **109** 916-21
- Henriques Filho P S and Pratesi R 2009 Sleep disorder: a possible cause of attention deficit in children and adolescents with Chiari malformation type II *Arq Neuropsiquiatr* **67** 29-34
- Holschneider A M, Bliesener J A and Abel M 1990 [Brain stem dysfunction in Arnold-Chiari II syndrome] *Z Kinderchir* **45** 67-71
- Iskandar B and Oakes W J 1999 Chiari Malformations In *Principles and practice of pediatric neurosurgery* Albright A L, Pollack I, Adelson P and Yoshiharu M eds Thieme: New York pp 165-87
- Jacobi G, Preisler B and Kieslich M 1998a Chiari-Malformation-Typ-II - Klinik In *Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung* Michael T, Von Moers A and Strehl A E eds Gruyter: Berlin pp 49-53
- Jacobi G, Preisler B and Kieslich M 1998b Klassifikation dorsaler Spaltbildungen mit Embryologie In *Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung*. Michael T, Von Moers A and Strehl A E eds Gruyter: Berlin pp 5-7

- Janczewski W A and Feldman J L 2006 Distinct rhythm generators for inspiration and expiration in the juvenile rat *J Physiol* **570** 407-20
- Jenni O G, Wolf M, Hengartner M, Siebenthal K, Keel M and Bucher H U 1996 Impact of central, obstructive and mixed apnea on cerebral hemodynamics in preterm infants *Biol Neonate* **70** 91-100
- Jobsis F F 1977 Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters *Science* **198** 1264-7
- Kirk V G, Morielli A and Brouillette R T 1999 Sleep-disordered breathing in patients with myelomeningocele: the missed diagnosis *Dev Med Child Neurol* **41** 40-3
- Kirk V G, Morielli A, Gozal D, Marcus C L, Waters K A, D'Andrea L A, Rosen C L, Deray M J and Brouillette R T 2000 Treatment of sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele *Pediatr Pulmonol* **30** 445-52
- Klinke R and Silbernagel S 2004 *Lehrbuch der Physiologie* Thieme Verlag: Stuttgart - New York
- Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A and Peter J H 1998 Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment *Eur Respir J* **11** 434-9
- Kohl M, Nolte C, Heekeren H R, Horst S, Scholz U, Obrig H and Villringer A 1998 Determination of the wavelength dependence of the differential pathlength factor from near-infrared pulse signals *Phys Med Biol* **43** 1771-82
- Krimsky W R and Leiter J C 2005 Physiology of breathing and respiratory control during sleep *Semin Respir Crit Care Med* **26** 5-12
- Kunze K 1999 *Praxis der Neurologie* Thieme: Stuttgart
- Marcus C L, Omlin K J, Basinski D J, Bailey S L, Rachal A B, Von Pechmann W S, Keens T G and Ward S L 1992 Normal polysomnographic values for children and adolescents *Am Rev Respir Dis* **146** 1235-9
- Masuhr K F and Neumann M 1998 *Neurologie* Hippokrates Verlag: Stuttgart
- Matcher S J, Cope M and Delpy D T 1994 Use of the water absorption spectrum to quantify tissue chromophore concentration changes in near-infrared spectroscopy *Phys Med Biol* **39** 177-96
- McLone D G and Knepper P A 1989 The cause of Chiari II malformation: a unified theory *Pediatr Neurosci* **15** 1-12
- Michael T, von Moers A and Strehl A E 1998 *Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung.* de Gruyter-Verlag: Berlin, New York
- Miller M J and Martin R J 1992 Apnea of prematurity *Clin Perinatol* **19** 789-808
- Narayan P, Mapstone T B, Tubbs R S, Grabb P A and Frye T 2001 Clinical significance of cervicomedullary deformity in Chiari II malformation *Pediatr Neurosurg* **35** 140-4
- Nattie E E and Li A 1996 Central chemoreception in the region of the ventral respiratory group in the rat *J Appl Physiol* **81** 1987-95
- Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P and Devlieger H 2002 Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **87** F189-92
- Neundörfer B 2002 *EEG-Fibel - Das EEG in der ärztlichen Praxis* Urban & Fischer
- Nielsen H B, Boushel R, Madsen P and Secher N H 1999 Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation *Am J Physiol* **277** H1045-52
- Ohayon M M, Guilleminault C, Priest R G, Zully J and Smirne S 2000 Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)? *J Psychosom Res* **48** 593-601
- Okada E, Firbank M and Delpy D T 1995 The effect of overlying tissue on the spatial sensitivity profile of near-infrared spectroscopy *Phys Med Biol* **40** 2093-108

- Okada Y, Kuwana S and Oku Y 2007 [Localization and function of the brainstem neuronal mechanism for respiratory control] *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* **27** 207-14
- Olopade C O, Mensah E, Gupta R, Huo D, Picchiatti D L, Gratton E and Michalos A 2007 Noninvasive determination of brain tissue oxygenation during sleep in obstructive sleep apnea: a near-infrared spectroscopic approach *Sleep* **30** 1747-55
- Onimaru H, Kumagawa Y and Homma I 2006 Respiration-related rhythmic activity in the rostral medulla of newborn rats *J Neurophysiol* **96** 55-61
- Padgett D H 1972 Development of so-called dysraphism; with embryologic evidence of clinical Arnold-Chiari and Dandy-Walker malformations *Johns Hopkins Med J* **130** 127-65
- Pearce J M 2000 Arnold chiari, or "Cruveilhier cleland Chiari" malformation *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **68** 13
- Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A and Bende M 1999 An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease *Eur Respir J* **14** 179-84
- Pellicer A, Gaya F, Madero R, Quero J and Cabanas F 2002 Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants *Pediatrics* **109** 434-40
- Philippi H, Bieber I and Reitter B 2001 Acetazolamide treatment for infantile central sleep apnea *J Child Neurol* **16** 600-3
- Plichta M M, Herrmann M J, Baehne C G, Ehliis A C, Richter M M, Pauli P and Fallgatter A J 2006 Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage* **31** 116-24
- Poeck K and Hacke W 1998 *Neurologie* Springer: Heidelberg
- Pollack I F, Pang D, Albright A L and Krieger D 1992 Outcome following hindbrain decompression of symptomatic Chiari malformations in children previously treated with myelomeningocele closure and shunts *J Neurosurg* **77** 881-8
- Quaresima V, Sacco S, Totaro R and Ferrari M 2000 Noninvasive measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation using two near infrared spectroscopy approaches *J Biomed Opt* **5** 201-5
- Raetzo M A, Junod A F and Kryger M H 1987 Effect of aminophylline and relief from hypoxia on central sleep apnoea due to medullary damage *Bull Eur Physiopathol Respir* **23** 171-5
- Rechtschaffen A and Kales A 1968 Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects *Anonymous* **204**
- Rekling J C and Feldman J L 1998 PreBotzinger complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation *Annu Rev Physiol* **60** 385-405
- Ruge J R, Masciopinto J, Storrs B B and McLone D G 1992 Anatomical progression of the Chiari II malformation *Childs Nerv Syst* **8** 86-91
- Schlüter B 1999 *Schlafpolygraphie bei Kindern* S. Roderer Verlag: Regensburg
- Schlüter B, Buschatz D and Trowitzsch E 2001 Polysomnographic Reference Curves for the First and Second Year of Life *Somnologie* pp 3-16
- Schmidt R, Lang F and Thews G 2004 *Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie* Springer-Verlag
- Schropp C W S, Müller-Stöver S, Handwerker G, Krauß J, Straßburg H-M 2004 Schlafbezogene Atemstörungen bei Myelomeningocele Universitätskinderklinik Würzburg, Germany; Abteilung für päd. Neurochirurgie, Neurochirurgische Klinik der Universität Würzburg, Deutschland

- Shimizu N, Gilder F, Bissonnette B, Coles J, Bohn D and Miyasaka K 2005 Brain tissue oxygenation index measured by near infrared spatially resolved spectroscopy agreed with jugular bulb oxygen saturation in normal pediatric brain: a pilot study *Childs Nerv Syst* **21** 181-4
- Spyer K M 2009 To breathe or not to breathe? That is the question *Exp Physiol* **94** 1-10
- Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T and Kobayashi Y 1999 A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy *Proc of SPIE* **3587** 582-92
- Uliel S, Tauman R, Greenfeld M and Sivan Y 2004 Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents *Chest* **125** 872-8
- Urlesberger B, Kaspierek A, Pichler G and Muller W 1999 Apnoea of prematurity and changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume *Neuropediatrics* **30** 29-33
- Urlesberger B, Pichler G, Gradnitzer E, Reiterer F, Zobel G and Muller W 2000 Changes in cerebral blood volume and cerebral oxygenation during periodic breathing in term infants *Neuropediatrics* **31** 75-81
- Urlesberger B, Trip K, Ruchti J J, Kerbl R, Reiterer F and Muller W 1998 Quantification of cyclical fluctuations in cerebral blood volume in healthy infants *Neuropediatrics* **29** 208-11
- Valipour A, McGown A D, Makker H, O'Sullivan C and Spiro S G 2002 Some factors affecting cerebral tissue saturation during obstructive sleep apnoea *Eur Respir J* **20** 444-50
- Van der Zee P, Arridge S, Cope M and Delpy D T 1990 The effect of optode positioning on optical pathlength in near infrared spectroscopy of brain *Adv Exp Med Biol* **277** 79-84
- Van der Zee P, Cope M, Arridge S, Essenpreis M, Potter L A, Edwards A D, Wyatt J S, D.C. M, S.C. R, Reynolds E O and Delpy D T 1992 Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of interoptode spacing *Adv Exp Med Biol* **316** 143-53
- Vandertop W P, Asai A, Hoffman H J, Drake J M, Humphreys R P, Rutka J T and Becker L E 1992 Surgical decompression for symptomatic Chiari II malformation in neonates with myelomeningocele *J Neurosurg* **77** 541-4
- Vantanajal J S, Ashmead J C, Anderson T J, Hepple R T and Poulin M J 2007 Differential sensitivities of cerebral and brachial blood flow to hypercapnia in humans *J Appl Physiol* **102** 87-93
- Venes J L, Black K L and Latack J T 1986 Preoperative evaluation and surgical management of the Arnold-Chiari II malformation *J Neurosurg* **64** 363-70
- Von Moers A 1998 Ätiologie und Pathogenese In *Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung*. Michael T, Von Moers A and Strehl A E eds Gruyter: Berlin p 1
- Von Moers A, Jacobi G, Michael T and Seidel U 1998 Chiari-II-Malformation - Diagnostik In *Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung*. Michael T, Von Moers A and Strehl A E eds Gruyter: Berlin pp 54-60
- Ward S L, Jacobs R A, Gates E P, Hart L D and Keens T G 1986 Abnormal ventilatory patterns during sleep in infants with myelomeningocele *J Pediatr* **109** 631-4
- Waters K A, Forbes P, Morielli A, Hum C, O'Gorman A M, Vernet O, Davis G M, Tewfik T L, Ducharme F M and Brouillette R T 1998 Sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele *J Pediatr* **132** 672-81
- Watkin S L, Spencer S A, Dimmock P W, Wickramasinghe Y A and Rolfe P 1999 A comparison of pulse oximetry and near infrared spectroscopy (NIRS) in the detection of hypoxaemia occurring with pauses in nasal airflow in neonates *J Clin Monit Comput* **15** 441-7
- Wenzel S 2005 Der Stellenwert der Polysomnographie bei Kindern und Jugendlichen mit Myelomeningozele und Chiari-Malformation Typ II Würzburg M F d B J-M-U z ed

- Wessendorf T E, Teschler H, Wang Y M, Konietzko N and Thilmann A F 2000 Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke *J Neurol* **247** 41-7
- Wiater A and Niewerth H J 2000 Polysomnographic Standards for Infants and Children *Somnologie* **4** 39-42
- Wolpert S M, Scott R M, Platenberg C and Runge V M 1988 The clinical significance of hindbrain herniation and deformity as shown on MR images of patients with Chiari II malformation *AJNR Am J Neuroradiol* **9** 1075-8
- Worley G, Erwin C W, Schuster J M, Park Y, Boyko O B, Griebel M L, Weidman E R, Radtke R A and Oakes W J 1994 BAEPs in infants with myelomeningocele and later development of Chiari II malformation-related brainstem dysfunction *Dev Med Child Neurol* **36** 707-15
- Wyatt J S, Cope M, Delpy D T, van der Zee P, Arridge S, Edwards A D and Reynolds E O 1990 Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants *Dev Neurosci* **12** 140-4
- Yamamoto A, Yokoyama N, Yonetani M, Uetani Y, Nakamura H and Nakao H 2003 Evaluation of change of cerebral circulation by SpO₂ in preterm infants with apneic episodes using near infrared spectroscopy *Pediatr Int* **45** 661-4
- Young A E, Germon T J, Barnett N J, Manara A R and Nelson R J 2000 Behaviour of near-infrared light in the adult human head: implications for clinical near-infrared spectroscopy *Br J Anaesth* **84** 38-42
- Zielinski J 2005 Effects of intermittent hypoxia on pulmonary haemodynamics: animal models versus studies in humans *Eur Respir J* **25** 173-80
- Zijlstra W G, Buursma A and Meeuwse-van der Roest W P 1991 Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin *Clin Chem* **37** 1633-8

Danksagung

Ich möchte allen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Straßburg für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit sowie die konstruktive Unterstützung bei der Durchführung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Schropp für die Einarbeitung im Schlaflabor, die Auswertung der Polysomnographien sowie die Betreuung der Arbeit und das Korrekturlesen.

Danken möchte ich auch Herrn Hein für die ausgiebige Beratung und fachliche Unterstützung der statistischen Auswertung.

Ich danke der Firma Hamamatsu mit Herrn Schleinkofer für die zur Verfügungstellung des Niro-200-Geräts sowie Geräteeinweisung.

Vor allem aber möchte ich meinen guten Freunden Katharina Müller-Marschhausen, Johannes Arthen und Katrin Zink, meinen Geschwistern und Eltern danken für die aufmunternden Worte in schwierigen Phasen, Verbesserungsvorschläge und das Korrekturlesen der Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Kerstin Annette Stahl
Geburtsdatum: 13.09.1981 in Werneck, Deutschland
Staatsbürgerschaft: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1988 – 1992 Grundschole, Ramsthal
1992 – 2001 Frobenius-Gymnasium, Hammelburg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

10/2001-12/2008 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität,
Würzburg
08/2003 Physikum
02/2007- 01/2008 Praktisches Jahr
02/2007- 04/2007 Chirurgie (Sane Guruji Argoya Kendra Hospital, Pune, Indien)
04/2007- 06/2007 Chirurgie (Universitätsklinik, Würzburg)
06/2007- 10/2007 Dermatologie (Universitätsklinik, Würzburg)
10/2007- 02/2008 Innere Medizin (Spital Olten, Schweiz)
10/2008 2. Ärztliche Prüfung
12/2008 Approbation als Ärztin
06/2009 Assistenzärztin in der Orthopädie und Unfallchirurgie,
Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

