

**Untersuchungen komplexer Koordinationen neurovegetativer und
hirnelektrischer Aktivitäten im Schlaf und in Narkose mittels
nichtlinearer Signalanalyse**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Martin G. Frasch

geboren am 01. 10. 1974 in Karaganda

Gutachter

1. Prof. Dr. Dr. Zwiener, Jena
2. Prof. Dr. Brandl, Jena
3. PD Dr. Schäfer, Bochum

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.10.2004

Meinen Eltern,
ohne die das organisierte Chaos nie gewonnen hätte
und diese Arbeit folglich nicht entstanden wäre!

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 ZUSAMMENFASSUNG	1
2 EINLEITUNG	3
1.1 SIGNALANALYTISCHE UND BIOMEDIZINISCHE GRUNDLAGEN	3
1.1.1 LINEARE, NICHTLINEARE BZW. KOMPLEXE EIGENSCHAFTEN VON PHYSIOLOGISCHEN UND PATHOPHYSIOLOGISCHEN KOORDINATIONEN	3
MEDIZINISCHE ANWENDUNGEN NICHTLINEARER PHYSIOLOGISCHER UND PATHOPHYSIOLOGISCHER KOMPLEXITÄTSSCHÄTZUNGEN	7
1.1.2 VERFAHREN ZUR ANALYSE KOMPLEXER SIGNALE BEI KOORDINATIONSSTUDIEN	7
1.1.2.1 Möglichkeiten und Grenzen der linearen Verfahren	7
1.1.2.2 Verfahren der nicht-linearen Dynamik und Statistik	9
1.1.2.3 Mutual Information Function	10
1.2 KOMPLEXITÄT NEUROVEGETATIVER KOORDINATIONEN IM SCHLAF MENSCHLICHER NEUGEBORENER	13
1.2.1 PHYSIOLOGISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	13
1.2.1.1 Genese und Definition der Verhaltenszustände bei Neugeborenen	14
1.2.1.2 Funktionelle neurovegetative Organisation in der Neugeborenenperiode	16
1.2.1.3 Einfluss der Risikofaktoren auf die Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen und die respirokardiale Koordination	18
1.2.2 BISHERIGE ERGEBNISSE DER ANALYSE DER RESPIROKARDIALEN KOORDINATION	20
1.2.2.1 Lineare Verfahren	20
1.2.2.2 Grenzen der linearen Verfahren	21
1.2.2.3 Komplexe Verfahren	22
1.3 KOMPLEXITÄT IN DER RETIKULOTHALAMISCH-KORTIKALEN KOORDINATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER NARKOSETIEFE	28
1.3.1 GRUNDLAGEN DER RETIKULOTHALAMISCH-KORTIKALEN SOWIE KORTIKOKORTIKALEN KOORDINATION UND IHRER KOMPLEXITÄT SOWIE DER ANÄSTHESIE-INDUZIERTEN BEWUSSTLOSIGKEIT	28
1.3.2 BISHERIGE ANWENDUNG DERARTIGER VERFAHREN ZUR BESCHREIBUNG DER NARKOSETIEFE	31
3 ZIELE UND AUFGABESTELLUNGEN DER ARBEIT	35
3.1 SIMULTANE ERFASSUNG LINEARER UND KOMPLEXER EIGENSCHAFTEN NEUROVEGETATIVER KOORDINATIONEN IM SCHLAF MENSCHLICHER NEUGEBORENER	35
3.1.1 QUANTITATIVE BESCHREIBUNG DER LINEAREN UND KOMPLEXEN EIGENSCHAFTEN RESPIROKARDIALER KOORDINATION BEI GESUNDEN NEUGEBORENEINEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN SCHLAFSTADIEN	35
3.1.2 VERGLEICH DER LINEAREN UND KOMPLEXEN EIGENSCHAFTEN RESPIROKARDIALER KOORDINATION BEI GESUNDEN UND RISIKONEUGEBORENEINEN	36
3.2 KOMPLEXITÄT IN DER RETIKULOTHALAMISCH-KORTIKALEN KOORDINATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TIEFE DER PROPOFOL-SEDIERUNG AM JUVENILEN SCHWEIN	37
3.2.1 QUANTITATIVE BESCHREIBUNG DER LINEAREN UND KOMPLEXEN EIGENSCHAFTEN DER RETIKULOTHALAMISCH-KORTIKALEN UND KORTIKOKORTIKALEN KOORDINATION UNTER ZWEI VERSCHIEDENEN SEDIERUNGSTIEFEN	37
3.2.2 ANWENDUNG DIESER VERFAHREN ZUR BESCHREIBUNG DER NARKOSETIEFE	38
4 PROBANDEN, PATIENTEN, VERSUCHSTIERE UND METHODEN	39
4.1 NEUROVEGETATIVE KOORDINATIONEN IM SCHLAF MENSCHLICHER NEUGEBORENER	39
4.1.1 PROBANDEN UND PATIENTEN	39

4.1.1.1	Gesunde Neugeborene	39
4.1.1.2	Risikoneugeborene	39
4.1.2	METHODEN	40
4.1.2.1	Polygraphische Untersuchung	40
4.1.2.2	Datenanalyse	41
4.1.2.3	Tests auf Nichtlinearität	43
4.2	KOMPLEXITÄT IN DER RETIKULOTHALAMISCH-KORTIKALEN KOORDINATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TIEFE DER PROPOFOL-SEDIERUNG AM JUVENILEN SCHWEIN	47
4.2.1	MATERIAL UND METHODEN	47
4.2.1.1	Versuchstiere	47
4.2.1.2	Chirurgische Vorbereitung	47
4.2.1.3	Versuchsprotokoll	50
4.2.1.4	Ermittlung stereotaktischer Koordinaten für den Nucl. reticularis thalami und Nucl. dorsolateralis	52
4.2.2.	DATENERFASSUNG UND –ANALYSE	56
4.2.2.1	Datenerfassung	56
4.2.2.2	Datenanalyse	57
4.2.2.3	Statistische Bearbeitung	58
5	<u>ERGEBNISSE</u>	60
5.1	NEUROVEGETATIVE KOORDINATIONEN IM SCHLAF MENSCHLICHER GESUNDER UND RISIKONEUGEBORENER	60
5.1.1	LINEARE ANALYSEVERFAHREN	60
5.1.1.1	Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen	60
5.1.1.2	Kreuz-Abhängigkeiten	61
5.1.2	KOMPLEXE ANALYSEVERFAHREN	62
5.1.2.1	Komplexität (AMIF) der Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen	62
5.1.2.2	HFF-AB-Kopplungsstärke (CMIF) als Maß respirokardialer Koordinationen	65
5.1.3	KORRELATION DER LINEAREN UND KOMPLEXITÄTSPARAMETER VON HERZFREQUENZFLUKTUATIONEN UND ATEMBEWEGUNGEN.	67
5.1.4	TESTS AUF NICHTLINEARITÄT	71
5.1.5	VERGLEICH DER LINEAREN UND KOMPLEXEN RESPIROKARDIALEN KOORDINATION BEIGESUNDEN UND RISIKONEUGEBORENEN	71
5.1.2.1	Ruhiger Schlaf	71
5.1.2.2	Aktiver Schlaf	71
5.2	KOMPLEXITÄT IN DER RETIKULOTHALAMISCH-KORTIKALEN KOORDINATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TIEFE DER PROPOFOL-SEDIERUNG AM JUVENILEN SCHWEIN	74
5.2.1	LINEARE ANALYSEVERFAHREN	74
5.2.2	KOMPLEXE ANALYSEVERFAHREN	77
6	<u>DISKUSSION</u>	84
6.1	VEFAHRENSDISKUSSION	84
6.1.2	LINEARE VERFAHREN	84
6.1.2.1	Neurovegetative Koordinationen im Schlaf menschlicher gesunder Neugeborener	84
6.1.2.2	Retikulothalamisch-kortikale Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein	84
6.1.3	KOMPLEXE VERFAHREN	84
6.1.3.1	Neurovegetative Koordinationen im Schlaf menschlicher gesunder Neugeborener	84
6.1.3.2	Komplexität in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein	87
6.2	INHALTLICHE DISKUSSION	88
6.2.1	NEUROVEGETATIVE KOORDINATIONEN IM SCHLAF MENSCHLICHER GESUNDER NEUGEBORENER	88
6.2.1.1	Lineare Parameter	88
6.2.1.2	Komplexitäts-Parameter	88

6.2.1.3 Korrelation der linearen und Komplexitätsparameter der Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen	92
6.2.2 NEUROVEGETATIVE KOORDINATION IM SCHLAF MENSCHLICHER RISIKONEUGEBORENER	94
6.2.3 VERGLEICH DER GRUPPEN GESUNDER UND RISIKONEUGEBORENER	94
6.2.4 RETIKULOTHALAMISCH-KORTIKALE KOORDINATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TIEFE DER PROPOFOL-SEDIERUNG AM JUVENILEN SCHWEIN	98
<u>7 SCHLUSSFOLGERUNGEN</u>	102
7.1 NEUROVEGETATIVE KOORDINATIONEN IM SCHLAF MENSCHLICHER GESUNDER UND RISIKONEUGEBORENER	102
7.2 RETIKULOTHALAMISCH-KORTIKALE KOORDINATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TIEFE DER PROPOFOL-SEDIERUNG AM JUVENILEN SCHWEIN	103
7.3 GENERELLE SCHLUSSFOLGERUNGEN	104
<u>8 LITERATURVERZEICHNIS</u>	105
<u>9 ANHANG</u>	VI
9.1 DANKSAGUNG	VI
9.2 LEBENSLAUF	VII
9.3 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	VIII

Abkürzungsverzeichnis

- A. / Aa. Arterie / Arterien
- AB Atembewegungen
- AMIF Auto Mutual Information Function
- ANS Autonomes Nervensystem
- BSM Burst Suppression Muster
- CMIF Cross Mutual Information Function
- ECoG Elektrocorticogramm
- EKG Elektrokardiogramm
- EMG Elektromyogramm
- EOG Elektrookulogramm
- EThG Elektrothalamogramm
- HFF Herzfrequenzfluktuationen
- kg KG Kilogramm Körpergewicht
- LD Nucl. dorsolateralis thalami
- MIF Mutual Information Function
- PU-Katheter Polyurethan-Katheter
- RSA Respiratorische Sinusarrhythmie
- RTN Nucl. reticularis thalami
- S1 ruhiger Schlaf
- S2 aktiver Schlaf
- SSW Schwangerschaftswoche

1 Zusammenfassung

Die respirokardialen und retikulothalamisch-kortikalen Koordinationen weisen komplexe (lineare und nichtlineare) Eigenschaften auf. Zur umfassenden Beschreibung ihrer zustandsabhängigen Veränderungen (in Herzfrequenzfluktuationen (HFF) und Atembewegungen (AB) bzw. Elektrocortico- und Elektrothalamogramm (ECoG, EThG)) eignen sich daher komplexitätsschätzende Verfahren besser als Verfahren, welche nur lineare Eigenschaften berücksichtigen. Die zustandsabhängige Beziehung der linearen und komplexen Eigenschaften dieser Signale zueinander sowie zu deren (patho-)physiologischen Substrat im respirokardialen und retikulothalamisch-kortikalen System wurde noch kaum untersucht. Aus klinischer Sicht könnte sie diagnostisch, therapeutisch und prognostisch relevant sein, um in jedem Einzelfall z. B. gesunde von „low risk“ Neugeborenen zu unterscheiden bzw. die Sedierungstiefe quantitativ zu kennzeichnen.

Deshalb studierten wir diese physiologisch und pathophysiologisch interessanten Systeme mit linearen und komplexen Verfahren, letztere mittels der Mutual Information Function (MIF). Diese erlaubt eine quantitative Beschreibung der Komplexität und Kopplungsstärke innerhalb einzelner (Auto-MIF bzw. AMIF) sowie zwischen zwei Signalen (Cross-MIF bzw. CMIF). Die Zielstellung war, während des Schlafes (aktiver versus ruhiger Schlaf) und bei einer Sedierung (tiefe versus moderate Sedierung) Veränderungen komplexer Eigenschaften in diesen Zuständen quantitativ zu kennzeichnen und mit denen linearer Eigenschaften der untersuchten Signale zu vergleichen.

Dafür wurden (i) Schlafstadienabhängige Veränderungen der Eigenschaften von HFF und AB bei 6 gesunden und 7 Risikoneugeborenen mit geringfügigen Abnormitäten, sog. „low risk“ Neugeborenen, retrospektiv sowie (ii) Sedierungstiefen-abhängige Veränderungen im retikulothalamisch-kortikalen System bei 13 juvenilen Schweinen im Experiment untersucht. Die Organisation linearer und komplexer Eigenschaften von HFF und AB bei gesunden und Risikoneugeborenen in Abhängigkeit vom Schlafstadium sowie im Gruppenvergleich (jeweils in einem der Schlafstadien) zeigte charakteristische Muster, welche (i) mit den physiologischen Veränderungen während des Neugeborenenschlafes korreliert werden konnten und (ii) die beiden Neugeborenengruppen in jedem Einzelfall unterschieden. Die AMIF der HFF unterschied in jedem Einzelfall zwischen den Schlafstadien in den beiden Gruppen. Die Untersuchung von Beziehungen der AMIF der HFF und der spektralen Leistung der HFF zeigte, dass der vagale Einfluss vor allem die komplexen HFF-Eigenschaften prägt. Der sympathische Einfluss ist vor allem für die linearen HFF-Eigenschaften verantwortlich. Die AMIF der HFF und der AB unterschieden in jedem Einzelfall zwischen den gesunden und Risikoneugeborenen. Bei den letzteren handelte es sich um geringfügige funktionelle Veränderungen, die weder visuell noch durch lineare Verfahren

detektiert werden konnten. Insbesondere die Komplexität der AB und im aktiven Schlaf auch der HFF war in der Gruppe der Risikoneugeborenen höher als bei den gesunden Neugeborenen. Die HFF-AB-CMIF als komplexes Maß der Kopplungsstärke und damit der Koordination unterschied sich auch individualspezifisch zwischen den Schlafstadien der gesunden Neugeborenen, nicht aber bei den Risikoneugeborenen. Letzteres lässt eine veränderte Regulation der Schlafstadium-bedingten autonomen Aktivität vermuten. Im aktiven Schlaf war die respirokardiale Koordination der Risikoneugeborenen komplexer als bei gesunden Neugeborenen. Eine höhere Komplexität der HFF und AB sowie der respirokardialen Koordination in der Gruppe der Risikoneugeborenen könnte ein Ausdruck der reiferen und damit komplexer organisierten Hirnstammstrukturen dieser Neugeborenen im Vergleich zu den gesunden sein.

Über der temporoparietalen Ableitung konnten wir durch die AMIF die Zustände moderater und tiefer (Burst-Suppression) Propofol-Sedierung in jedem Einzelfall unterscheiden. Dieser Parameter erfasste besonders komplexe Eigenschaften aus dem Beta-Frequenzband (20 Hz). In diesem unterschied sich die Spektralleistung signifikant über den anderen, nicht aber über der temporoparietalen Ableitung. Es überwogen (i) komplexe Kopplungseigenschaften in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination mit einer höheren Kopplungsstärke unter der tiefen Propofol-Sedierung mit Burst-Suppression-Mustern sowie (ii) lineare Kopplungseigenschaften in der kortikokortikalen Koordination mit einer stärkeren Kopplung unter der moderaten Propofol-Sedierung. Danach beschreiben diese beiden Verfahren (AMIF und Analyse der Spektralleistung und Kohärenz) die linearen und komplexen Eigenschaften der hirnelektrischen Aktivität, welche sich unter gradueller Propofol-Sedierung topologisch unterschiedlich ausprägen.

Eine quantitative Beschreibung der Komplexität und Koordination mittels der MIF im Schlaf und unter Sedierung zeigte somit, dass die Erfassung komplexer Eigenschaften der beiden zugrunde liegenden physiologischen Systeme eine empfindlichere Kennzeichnung zustandsabhängiger Veränderungen ihrer Aktivität (HFF, AB, ECoG, EThG) erlaubt, als dies mit den linearen Verfahren allein möglich ist.

2 Einleitung

1.1 Signalanalytische und biomedizinische Grundlagen

1.1.1 Lineare, nichtlineare bzw. komplexe Eigenschaften von physiologischen und pathophysiologischen Koordinationen

Seit mehr als einem halben Jahrhundert werden vielfältige organismische Koordinationen beschrieben, die sich in ihrer Vorhersagbarkeit und Stärke im Zeitgang verändern, also eine Dynamik aufweisen (von Holst, 1939, Gebber, 1980, Gebber & Barman, 1980, Gebber et al., 1994a, Gebber et al., 1994b, Gebber et al., 1997, Pincus & Keefe, 1992, Zhong et al., 1997, Skinner, 1993, Kelso, 1995, Persson, 1996, Chang et al., 1999, Chang et al., 2000, Gilbey, 2001, Lambertz et al., 2000, Goldberger, 1999, Zwiener et al., 2001, Zwiener et al., 2002, Burioka et al., 2003, Glass, 2001, Bullock, 1997, Farmer, 1998, Miltner et al., 1999, Anokhin et al., 2000, Freeman & Rogers, 2002 u.a.).

Aus diesen Arbeiten wird deutlich, dass dies adaptive Prozesse an die sich ändernden äußeren oder inneren biologischen Situationen sind (Langhorst et al., 1996, Buchman, 2002, Zwiener et al., 2002). Inzwischen ist belegt, dass sie starke nichtlineare Komponenten haben, da sie nur mit nichtlinearen Verfahren ausreichend nachgewiesen werden können (Kaplan et al., 1991, Skinner, 1994, Hoyer et al., 1996, Hoyer et al., 2001, Hoyer et al., 2002, Hoyer et al., 1998a, Zwiener et al., 1996a, Zwiener et al., 1996b, Pompe et al., 1998, Rosenblum et al., 2002, Rapp & Schmah, 1996, Babloyantz & Destexhe, 1986, Jansen, 1996, Friston, 2001, Breakspear, 2002, Goldbeter, 2002, Glass, 2001, Buchman, 2002). Oft ist der Koordinierungs- und Kopplungsgrad schwach, und teilweise können die Koordinationen auch in physiologischen Situationen völlig verschwinden, wie die zwischen Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck bei wachen menschlichen Probanden (Zwiener et al., 2001). Im pathologischen Fall, wie bei schweren Hirnschäden, ist die Dynamik dieser Koordinationen eingeschränkt (Zwiener et al., 2002). Diese dynamischen Koordinationen zeigen sich schon mit zeitlich hochauflösenden linearen Verfahren (Arnold et al., 1998, Zwiener et al., 2001). Sie entstehen in Systemen, welche sowohl hierarchisch als auch synergistisch verbunden sind. Damit verursachen solche Systeme eine beträchtliche Komplexität, d. h. sie sind nicht allein linearkausal fassbar (Abb. 1, Zwiener et al., 2002). Die Vorhersagbarkeit bzw. der Komplexitätsgrad dynamischer Koordinationen werden als empfindliche Indikatoren für geringfügige physiologische und frühe pathophysiologische Veränderungen angesehen (Pincus, 1994, Buchman, 2002). Aufgrund des kreis-kausalen bzw. komplexen Wirkgefüges (Abb. 1) ist es grundsätzlich nicht möglich, solche Veränderungen durch lineare Verfahren allein zu beschreiben (Zwiener et al., 2002). Eine vollständige Beschreibung muss daher die Verfahren komplexer Signalanalyse bemühen, welche sowohl lineare als auch nichtlineare Signaleigenschaften berücksichtigen, wie in der vorliegenden Arbeit versucht.

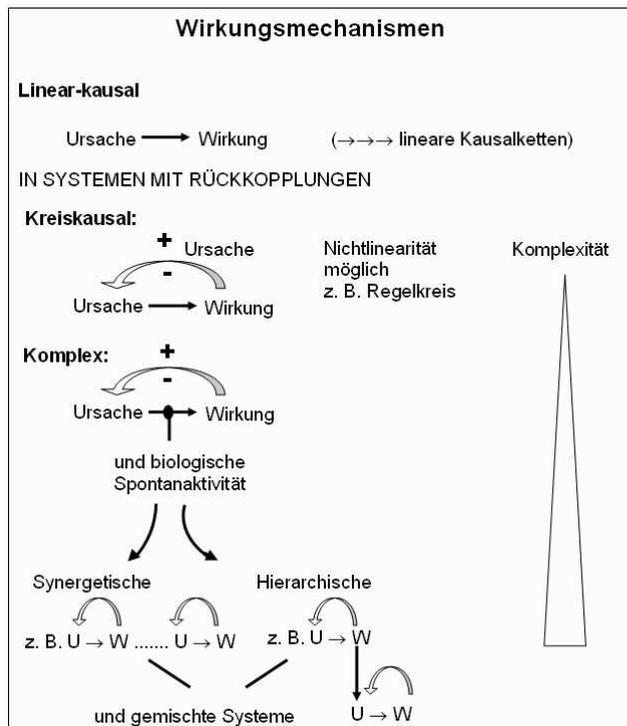


Abb. 1. Lineare und komplexe Wirkungsmechanismen in biologischen Systemen. Ursprung der Komplexität. (Zwiener, 2003)

Linearität und Nichtlinearität

Es können Amplitudennichtlinearität und zeitliche Nichtlinearität unterschieden werden.

Die Amplitudennichtlinearität ist ein seit längerem bekanntes Phänomen in lebenden und nichtlebenden Systemen. Sie wird definiert als die Abweichung einer Systemkennlinie von einer Geraden (Abb. 2 links, Chu, 1998).

Das eingangs genannte Verhalten komplexer physiologischer Systeme weist zusätzlich die zeitliche Nichtlinearität auf. Diese ist für das Zustandekommen komplexer zeitlicher Verhaltensmuster (Dynamik) dieser Systeme entscheidend verantwortlich. Beispielsweise würden sich im Falle eines linearen Systems die Antworten auf zwei impulsförmige Reize additiv überlagern. Falls die Systemantwort von diesem Superpositionsprinzip abweicht, liegt nichtlineares Verhalten vor (Abb. 2 rechts, Hoyer, 1999).

Komplexität

Es gibt keine universell anwendbare Definition von Komplexität (Hoyer, 1999, Chen et al., 2000). Die in dieser Arbeit verwendeten Komplexitätsmaße sind Zufälligkeitsmaße (Details im Abschnitt 1.1.2.2). Das bedeutet, sie bewerten regelmäßig geordnete Strukturen als am wenigsten komplex (Abb. 3, a) und vollständig ungeordnete Strukturen als hochkomplex (Abb. 3, c) (Grassberger, 1986b, 1986a, in Hoyer, 1999).

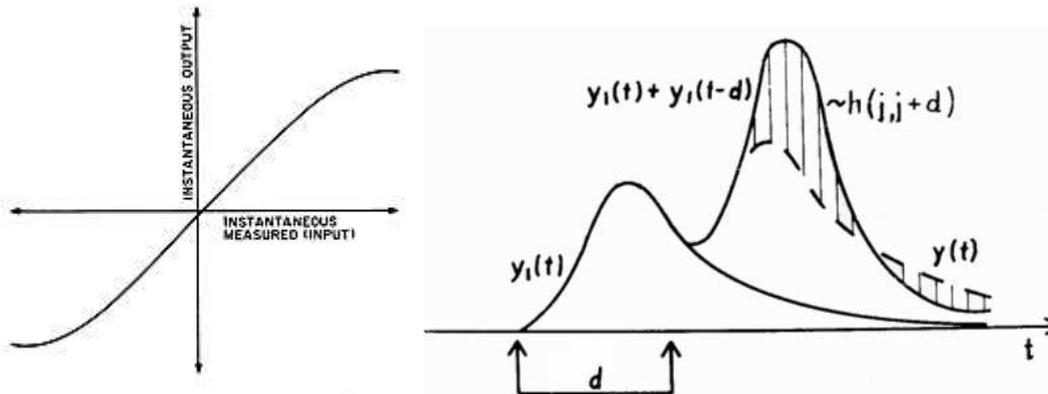


Abb. 2. Erläuterung der Unterschiede zwischen linearem und nichtlinearem Verhalten.

Links: Eine typische Eingang-/Ausgang-Kurve zeigt steigende Nichtlinearität bei steigendem oder sinkendem Eingangssignal (Chu, 1998). *Rechts:* Lineares Verhalten: Superpositionsprinzip ist gültig (unten links im Bild). Nichtlineares Verhalten: Superpositionsprinzip ist verletzt (schraffierte Fläche oben rechts im Bild). Es handelt sich um eine Doppelimpulsantwort eines nichtlinearen Systems. Die schraffierte Fläche markiert die Abweichung vom theoretischen linearen Verhalten (Superpositionsprinzip) zweier Impulsantworten $y_1(t)$ und $y_1(t-d)$ (Hoyer et al., 1990, in Hoyer, 1999).

Biologisch bedeutsam sind räumliche und zeitliche Strukturen mit einem Komplexitätsgrad, der zwischen der Abb. 3a und der Abb. 3c liegt. Die Komplexität „gesunder“ physiologischer Systeme wäre demnach der Abb. 3b zuzuordnen (Details in Hoyer, 1999 und Kelso, 1995).



Abb. 3. a: eine vollständig regelmäßige Struktur; b: Mischung aus Ordnung und Unordnung, Regelmäßigkeit und Zufälligkeit; c: eine vollständig zufällige Struktur. (Grassberger, 1986b)

Die Komplexität des Organismus ist durch eine Vielzahl von Teilprozessen und deren Interaktionen auf allen Organisationsebenen von Ionenkanälen über einzelne Zellen bis hin zu Organsystemen und dem Gesamtorganismus gekennzeichnet (Rapp et al., 1994, Elbert et al., 1994, Hoyer, 1999). Schon einzelne Neurone der respiratorischen und kardiovaskulären Hirnstammzentren weisen nichtlineare Eigenschaften auf (Vandenhouten et al., 2000). Nichtlineare Eigenschaften wurden auch für hirnelektrische Aktivitäten (EEG) auf allen Organisationsebenen nachgewiesen (Rapp et al., 1994, Varela et al., 2001). Systemtheoretisch betrachtet, wird dabei die für das globale Verhalten des Organismus bestehende Optimierungsaufgabe (Gewährleistung einer gesunden Funktion des gesamten Organismus) in verschiedene lokale Optimierungsaufgaben (gesunde Funktion auf der Ionenkanal-, Zell- und Organ- und Organsystemebene) untergliedert. Die Zerlegung dieser Gesamtoptimierungsaufgabe in verschiedene dezentrale Teilaufgaben innerhalb einer

Steuerhierarchie, die sich in technischen komplexen Steuersystemen bewährt hat (Reinisch, 1997), kann im Organismus nur teilweise erfolgreich sein (Buchman, 2002). Insbesondere die in jüngster Zeit gefundenen und bisher nur unvollständig aufgeklärten nichtlineardynamischen Mechanismen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen (Attraktion, Sensitivität gegenüber Anfangsbedingungen, Reorganisation, Koordination und Bifurkationen) machen deutlich, dass bei einer funktionellen Dekomposition scheinbar nebensächliche Einflüsse und Interaktionen das Verhalten des Gesamtsystems wesentlich bestimmen können (ausgewählte Literatur S. 8).

In solchen Fällen sind Komplexitätsschätzungen der allgemeingültigste systemanalytische Zugang zur funktionellen Organisation komplexer Systeme („Blackbox-Betrachtungsweise“, vgl. Abschnitt 1.2.2.3). Komplexität kann durch Entropien, Dimensionen und Lyapunov-Exponenten quantifiziert werden (Details im Abschnitt 1.1.2.2).

Lineare statistische Größen, wie spektrale Leistungsanalyse, Kohärenz oder Korrelationsfunktionen, sind nur bedingt als Komplexitätsmaße zu betrachten, da sie die für komplexe Systeme wesentlichen nichtlinearen Abhängigkeiten nicht erfassen (Details im Abschnitt 1.1.2.1 und 1.1.2.2).

In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff „komplex“ gebraucht, um die Eigenschaften bzw. Verfahren zu beschreiben, welche sowohl lineare als auch nichtlineare Charakteristika der untersuchten Systeme gemeinsam erfassen.

Nichtlineare Dynamik in komplexen Systemen

Unter diesem Begriff wird ein seit Jahrzehnten in der Mathematik und den Naturwissenschaften etabliertes Forschungsgebiet verstanden, welches das Verhalten nichtlinearer Systeme in ihrer zeitlichen Entwicklung (Dynamik) untersucht. Diese ist auf deterministisches Verhalten fokussiert, welches in komplexen Systemen nur einen Teil des komplexen Verhaltens erfasst. Neuere Verfahren der nichtlinearen Dynamik und Statistik erfassen auch das komplexe Zusammenwirken solcher dynamischen Systeme im Organismus. Beim Phänomen des „Zusammenwirkens“ handelt es sich um ein grundsätzliches Naturprinzip. Haken führte das interdisziplinäre Konzept der Synergetik ein (Haken, 1981, *syn*, zusammen, *ergon*, Arbeit). Es fasst die verschiedenen Organisations- und Reorganisationsprinzipien in komplexen, nichtlinearen und zeitveränderlichen Systemen zusammen (also Systemen, welche die Eigenschaft zeitlicher Nichtlinearität aufweisen). Dieses Konzept gilt allgemein für Erscheinungen auf verschiedenen Gebieten wie Physik, Chemie, Biologie, Medizin oder Soziologie (ausgewählte Literatur S. 8).

Die Eigenschaften, welche durch die Methoden der nichtlinearen Dynamik erfasst werden, lassen sich meistens durch visuelle oder ausschließlich lineare Analyse nicht bestimmen.

Medizinische Anwendungen nichtlinearer physiologischer und pathophysiologischer Komplexitätsschätzungen

Im Folgenden wird eine Auswahl (patho-)physiologischer Anwendungsgebiete der Beschreibung von komplexen Systemeigenschaften gegeben. Eine vollständigere Übersicht findet sich bei Hoyer, 1999, Zwiener et al., 2002 und Buchman, 2002. Komplexe Eigenschaften unterschiedlicher Organsysteme wurden anhand folgender Signale bzw. Aktivitäten dieser Systeme als dia- und prognostische Parameter bestimmt:

(i) Herzfrequenz- (HFF) und Blutdruckfluktuationen sowie Atembewegungen (AB) (Einzelanalysen und Analysen ihrer Kopplungen) bei Alterationen der Organisation des neurovegetativen Nervensystems bei

- Multiorganversagen (Godin & Buchman, 1996, Godin et al., 1996, Schmidt et al., 2001)
- Neugeborenen-Sepsis (Lake et al., 2002)
- Plötzlichem Kindstod (SIDS) (Pincus et al., 1993)
- Multipler Sklerose (Ganz et al., 1993)
- Myokardinfarkt (Risiko eines plötzlichen Herztodes, Skinner, 1993, Voss et al., 1996, Hoyer et al., 2002)
- Narkose (Zwiener et al., 1996a, Zwiener et al., 1996b)

(ii) EEG bzw. ECoG bei Alterationen der Organisation des zentralen Nervensystems bei

- Epilepsie (Babloyantz & Destexhe, 1986, Le Van Quyen et al., 1998, Lehnertz et al., 1999, Sarbadhikari & Chakrabarty, 2001)
- Schizophrenie (John et al., 1988, Roschke, 1992, Skinner, 1993, Witte et al., 1999a)
- Vigilanzänderungen (Schlaf, Narkose) (Roschke, 1992, Witte et al., 2000, Zhang et al., 2001a, Schack et al., 2001, Gu et al., 2003)

(iii) Endokrine pulsatile Rhythmik (Pincus & Keefe, 1992, Pincus & Minkin, 1998)

Diese Literaturübersicht zeigt die Fähigkeit der komplexen Verfahren zur Trennung verschiedener Zustände in physiologischen und pathophysiologischen bzw. klinischen Fragestellungen. Von all diesen Verfahren zur Komplexitätsschätzung hat sich die approximierete Entropie, eine Schätzung der Kolmogorow-Entropie, als besonders effektiv erwiesen (Hoyer et al., 2003).

1.1.2 Verfahren zur Analyse komplexer Signale bei Koordinationsstudien

1.1.2.1 Möglichkeiten und Grenzen der linearen Verfahren

Die klassischerweise verwendeten Verfahren zur Analyse von Kopplungen zwischen elektrophysiologischen Signalen, wie die Korrelations- oder die Kohärenzanalyse, erfassen nur die linearen statistischen Abhängigkeiten. Da die elektrophysiologischen Prozesse und deren Kopplungen, insbesondere die hier zu untersuchenden, grundsätzlich komplex und zum

Teil nichtstationär sind, können sie mit den o. g. klassischen Verfahren nur unzureichend approximiert oder gar nicht erkannt werden (Hoyer et al., 2002).

In der Zeitdomäne wird die (lineare) Auto- und Kreuzkorrelationsanalyse zur Bestimmung der Korrelationsfunktion verwendet. Die Auto-Korrelationsfunktion liefert Informationen über lineare Eigenschaften eines Signals (z.B. HFF) im Zeitbereich. Die Kreuzkorrelationsfunktion erlaubt die Untersuchung linearer Komponente respirokardialer Koordinationen im Zeitbereich. So können die Hauptfrequenzen der Fluktuationen leicht identifiziert werden, welche die beiden Signale in linearer Kopplung gemeinsam haben (Dykes et al., 1986). In diesen linearen Parametern sind keine Informationen über nichtlineare zeitliche Beziehungen enthalten.

Zu den linearen Verfahren in der Frequenzdomäne zählt die Analyse der HFF, der Blutdruckfluktuationen, der Variabilität der AB sowie des EEG durch lineare spektrale Leistungs- und Kohärenzanalyse. Diese basiert auf Superposition unabhängiger Sinuswellen unterschiedlicher Frequenzen, ohne dabei deren Zwischenabhängigkeiten zu berücksichtigen. Dadurch werden keine Informationen über die Beziehungen zwischen den einzelnen Frequenzbereichen des Signals erfasst (vgl. neuere Arbeiten von Witte et al., 1997, Witte et al., 2001, Muthuswamy et al., 1999, Witte et al., 2000, zur Multispektralanalyse).

Physiologische Systeme haben in der Mehrzahl lineare und nichtlineare Eigenschaften. Allerdings konnten bestimmte Teilaspekte erfolgreich durch lineare Ansätze approximiert werden. So wurden sowohl in den Untersuchungen der Beziehungen zwischen AB und HFF, als auch zwischen den Fluktuationen des arteriellen Blutdrucks und HFF wesentliche lineare, aber auch signifikante nichtlineare Eigenschaften gefunden (Chon et al., 1997, in Hoyer, 1999, Zwiener et al., 2001).

In den Übersichtsarbeiten von Rapp et al., 1994, Elbert et al., 1994, sowie den neueren von Varela et al., 2001, und Buchman, 2002, wird ausgeführt, dass die komplexen physiologischen Eigenschaften alle Organisationsebenen des Organismus – von Ionenkanal bis zum Organ - betreffen.

Komplexe Systeme wie das respirokardiale und retikulothalamisch-kortikale zeichnen sich durch multiple gegenseitige Interaktionen auf unterschiedlichen Zeit- und Größenskalen aus. Das drückt sich in den verschiedenen Fluktuationen aus, die in diesen Systemen beobachtet werden. Diese werden den unterschiedlichen spektralen Frequenzbereichen zugeordnet, wie z. B. dem Nieder- und Hochfrequenzband (LF und HF) für das respirokardiale und z.B. Delta- und Alpha-Band für das retikulothalamisch-kortikale System. Damit stoßen die linearen Verfahren wie die Spektralanalyse auf ihre natürlichen Grenzen in Beschreibung komplexer bzw. nichtlinearer Eigenschaften der Signale (z.B. EKG, AB, EEG), wie Phasenbeziehungen,

Komplexität, Dimensionalität, sowie Art und Verhalten der Attraktoren solcher komplexer Prozesse im Phasenraum.

1.1.2.2 Verfahren der nicht-linearen Dynamik und Statistik

Mit dem Begriff „komplexe Verfahren“ sind in der vorliegenden Arbeit Signalanalyse-Methoden gemeint, welche sowohl lineare als auch nichtlineare Eigenschaften der untersuchten Systeme erfassen. Allerdings werden mit den einzelnen Verfahren immer teilweise oder ganz unterschiedliche Aspekte der Komplexitätsanalyse beschrieben.

Zu den komplexen Verfahren gehören

- Komplexitätsschätzungen
 - der größte oder leitende Lyapunov-Exponent (LLE) – ein Maß der Empfindlichkeit eines komplexen Systems gegenüber seinen Anfangsbedingungen;
 - die Korrelationsdimension – beschreibt die Anzahl von Freiheitsgraden eines komplexen Systems, welche sich in Abhängigkeit von (patho-)physiologischen Zuständen ändern kann;
 - die approximierte Entropie (ApEn) und Mutual Information Function - bewerten die Komplexität bzw. Informationsgehalt eines Systems;
- Analyse der Phasenbeziehungen (z. B. durch Hilbert-Transformation). Dynamik der Phasenbeziehungen beschreibt eine fundamentale Eigenschaft der Multistabilität komplexer (physiologischer) Systeme. Damit können sie sich den aktuellen Anforderungen des Organismus und der Umgebung durch synergistisches Verhalten (vgl. 1.1.1), eine sog. gleitende Koordination (von Holst, 1939, Kelso, 1995), anpassen. Phasenbeziehungen sind damit ein Maß der Systemkopplung, welche sich bei pathologischen Zuständen verändern können (starre bzw. keine Koordination, geringe Anpassungsfähigkeit) (vgl. Abschnitt 1.2.2.3 und die Übersichten in Hoyer, 1999, Quian Quiroga et al., 2002, Toledo et al., 2002);
- Phasenraumrekonstruktion. Damit kann man die nichtlinearen dynamischen Eigenschaften einer Zeitreihe (z.B. eine Folge der Herzschlagintervalle) mehrdimensional graphisch darstellen. Trägt man zum Beispiel für die oben erwähnte Abfolge der Herzschlagintervalle die Distanzen des ersten gegen den zweiten Schlag und so weiter Punkt für Punkt im Koordinatensystem auf, so ergeben sich überraschenderweise keine Zufälligkeitsverteilungen über das ganze Diagramm, sondern charakteristische Formen, die Attraktoren der zeitlichen Nichtlinearität dieser Herzschlagintervalle (Abb. 5, Zwiener, 2003). Diese Verfahren und Möglichkeiten ihrer physiologischen Interpretation werden in Zwiener et al., 1997, detailliert erläutert.

1.1.2.3 Mutual Information Function

Die Abb. 4 verdeutlicht den Unterschied zwischen der Komplexität als einem Maß für den Informationsgehalt eines Signals und dem linearen Parameter der spektralen Leistung. Der Informationsgehalt (I) ist von der Amplitude bzw. der spektralen Leistung oder der Gesamtvarianz (P) unabhängig.

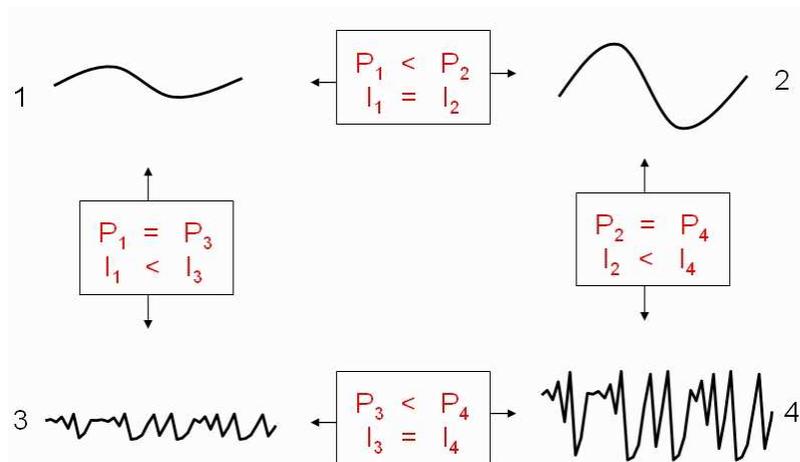


Abb. 4. Vergleich von spektraler Leistungsdichte (P) und Informationsgehalt (I) für vier verschiedene Signale (1-4). (Mit freundlicher Genehmigung von Hoyer.)

Die üblicherweise verwendeten Entropiemasse (z.B. ApEn) erfassen die Quellentropie (den lokalen Informationsfluss bzw. kleinere Vorhersagehorizonte entsprechend einem kleinen τ in der Abb. 5, Pincus, 1991).

Die hier verwendete Mutual Information Function (MIF) kann dagegen den sogenannten globalen Informationsfluss über verschiedene Vorhersagehorizonte (unterschiedliche, auch größere τ -Werte) erfassen (Pompe et al., 1998, Hoyer et al., 2003). Damit ist die Berücksichtigung von komplexen Abhängigkeiten auf unterschiedlichen Zeitskalen gemeint. Der Initialabfall der MIF entspricht dabei der approximierten Entropie, d. h., dem lokalen Informationsfluss. Die Komplexitätsanalyse durch die MIF quantifiziert die Informationsübertragungsfunktion sowohl innerhalb einzelner Signale (als Komplexität) als auch zwischen verschiedenen Signalen (als Kopplungsstärke).

Bis jetzt wurden die Komplexitätsschätzungen in ihrer Beziehung zu den linearen Parametern der respirokardialen und retikulothalamisch-kortikalen Koordination nicht systematisch erforscht. Um dieses zu tun, beschränken wir uns in der vorliegenden Arbeit auf den Aspekt der MIF-Analyse auf der lokalen Zeitskala, um diesen in ihrer Beziehung zu den linearen Eigenschaften der HFF und AB bzw. des ECoG/ETHG zu untersuchen. Durch den neuen signalanalytischen Ansatz der MIF werden die in dieser Arbeit verwendeten Initialabfälle der MIF mit den physiologischen Eigenschaften der respirokardialen und retikulothalamisch-kortikalen Systeme im Frequenzbereich in Verbindung gebracht (4.1.2.2)

Die Abb. 5 zeigt qualitativ das Verhalten der MIF bei Anwendung auf das Einzelsignal in Abhängigkeit von seinen internen Eigenschaften (Komplexitätsschätzung eines Signals).

Dieses wird auch auf die Dimensionalität der Prozesse im Signal bezogen (jeweils die mittlere Graphik der Abb. 5).

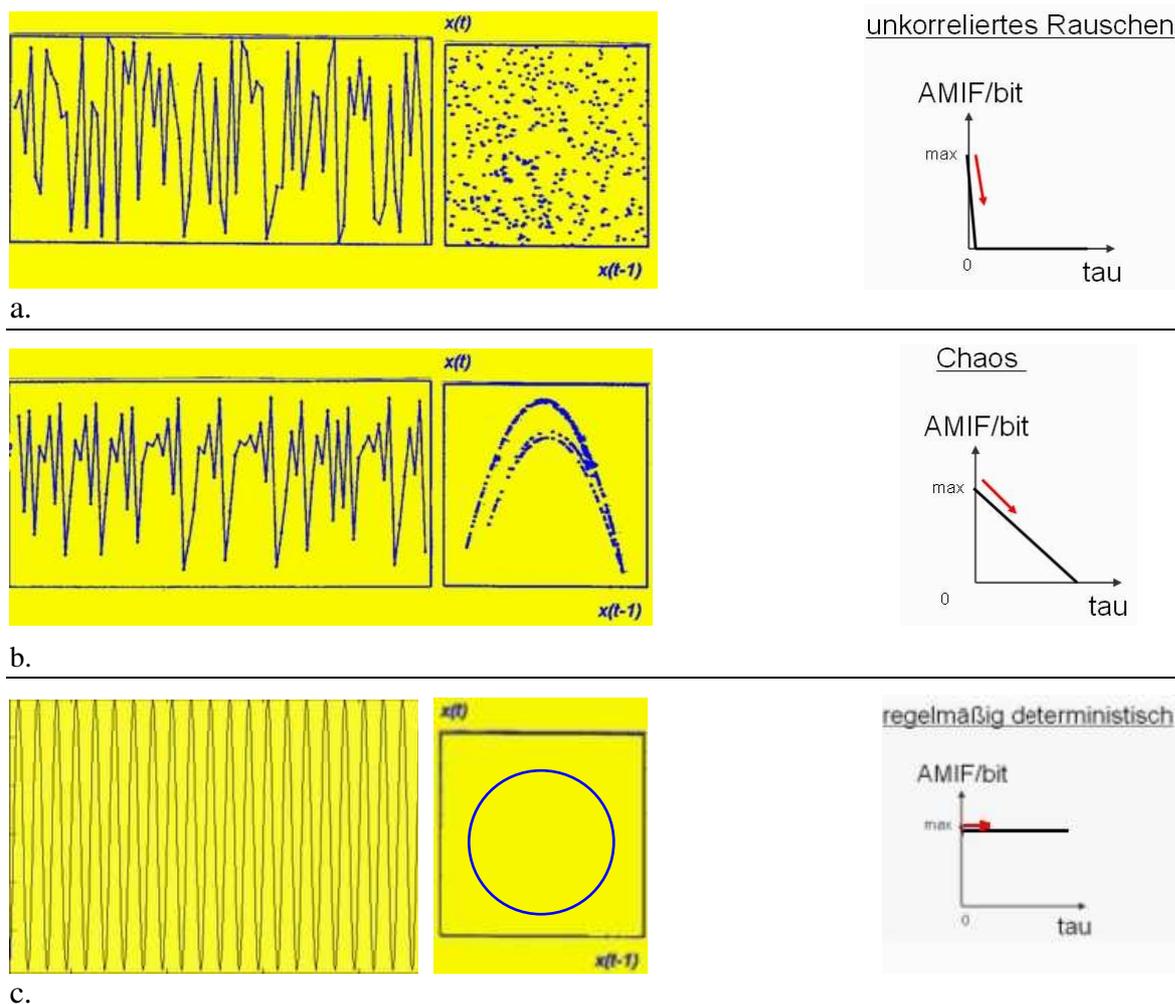


Abb. 5, a-c. Verlauf der Auto-Mutual-Information-Funktion (AMIF) in Abhängigkeit von Signaleigenschaften. Abb. 5a, unkorreliertes Rauschen bedingt einen sehr steilen AMIF-Abfall über Zeit (hohe Irregularität, Entropie und Komplexität des Signals, eine sehr hohe (mathematisch formuliert unendliche) Dimensionalität, sofortiger Informationsverlust bei $\tau \neq 0$, daher keine Vorhersage möglich). Abb. 5b, ein Fall des “Chaos” (nichtlineare deterministisch-chaotische Eigenschaften) führt zum AMIF-Abfall nach einem bestimmten für den Prozess charakteristischen τ – Wert. Komplexitätseigenschaften liegen hier zwischen den beiden Extremfällen in a und c. Abb. 5c, ein regelmäßiges Signal mit deterministischen Eigenschaften und sehr geringem Anteil an Unregelmäßigkeit ist leicht vorhersagbar, niedrig dimensional und niedrig komplex sowie mit einem über Zeit τ langsamen Informationsverlust. Das äußert sich in einem sehr flachen AMIF-Abfall über die Zeit bzw. nur einem leichten initialen Abfall der AMIF. (Ist das Signal völlig regelmäßig, bleibt die AMIF von Anfang an auf einem Maximum, fällt also gar nicht ab).

Der durch die AMIF geschätzte Informationsgehalt bzw. die Voraussagbarkeit hängen mit der Komplexität eines Signals unmittelbar zusammen. Sie entsprechen dem Grad der Unbestimmtheit einer Information im Signal und hängen somit mit dem größten Lyapunov-Exponenten bzw. der approximierten Entropie eng zusammen. Sie gehen aber darüber hinaus, da durch die Erfassung der Komplexität durch die AMIF die ganze Funktion des Abfalls der Information in einem Signal über eine bestimmte physiologisch sinnvoll vorgegebene Zeit τ untersucht wird (Details in Abschnitt 4.1.2.2).

In den physiologischen (bzw. hier untersuchten) Systemen kommen normalerweise Signale entsprechend der Abb. 5b vor. Bemerkenswerterweise ist die Kurve dieses Signals visuell von der in der Abb. 5a nicht zu unterscheiden.

Die Koordinationen im respirokardialen und retikulothalamisch-kortikalen System werden in dieser Arbeit anhand der Kopplungsstärke zwischen den einzelnen Signalen (HFF, AB, Elektrocorticogramm und Elektrothalamogramm (ECoG und EThG)) mittels der Cross-MIF (CMIF) untersucht. Eine höhere Kopplungsstärke wird durch höhere Werte der CMIF-Maxima in bits ausgedrückt und bedeutet, dass mehr Information zwischen den untersuchten Signalen ausgetauscht wird und diese damit stärker koordiniert werden. Der Grad der Koordination zwischen zwei Signalen wird also als der Kopplungsgrad zwischen diesen Signalen erfasst. Dieser kann nicht größer als die kleinste Komplexität eines der beiden Signale sein. Wäre zum Beispiel die Komplexität eines Signals 5 bit und des anderen 2 bit, von dem man vermutet, dass er mit dem ersten koordiniert wird, so könnte die Kopplungsstärke maximal 2 bit betragen.

Durch vorherige Bandfilterung der Signale ist es dabei möglich, den Bezug der Koordination zu den physiologisch bedeutsamen Frequenzbändern herzustellen (z.B. HF- und Totalband der HFF, Details in Abschnitt 4.1.2.2).

In der Abb. 6 zeigt ein Beispiel der qualitativen Schätzung linearer (Kohärenz) und komplexer (CMIF) Eigenschaften von zwei Signalen, dass durch diese Verfahren unterschiedliche Anteile von linearen und komplexen Eigenschaften der Koordination beider Signale erfasst werden können. In den physiologischen (bzw. hier untersuchten) Systemen kommen normalerweise Signale entsprechend der Abb. 6 rechts vor.

Zur Anwendung der ausgewählten Verfahren und Parameter wurden neurovegetative Koordinationen im Schlaf der gesunden und Risikoneugeborenen sowie die retikulothalamisch-kortikalen Koordinationen unter gradueller Propofol-Sedierung gewählt, in denen allen die Komplexität eine besonders charakteristische Eigenschaft ist.

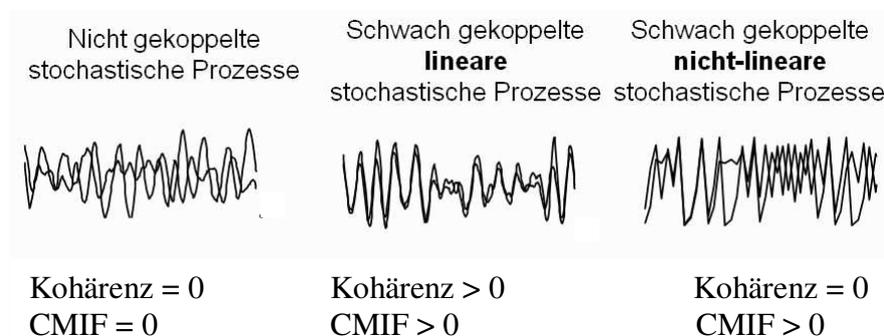


Abb. 6. Vergleich von Kohärenz und CMIF von drei Zeitreihen mit jeweils unterschiedlichen Signaleigenschaften. (Modifiziert mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Hoyer.)

1.2 Komplexität neurovegetativer Koordinationen im Schlaf menschlicher Neugeborener

1.2.1 Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

Schwere zerebrale Störungen werden neonatal vorwiegend mit morphologisch ausgerichteten Untersuchungsverfahren erfasst (Ultraschalluntersuchung, CT, MRT). Für zunächst nur funktionell fassbare Störungen ist das auch heute mit der eingesetzten Routinediagnostik nur in begrenztem Umfang möglich. Die Beurteilung kortikaler und subkortikaler Funktionen, insbesondere der Hirnstammfunktionen und derer efferenten Wirkungen auf die Herzfrequenz und die Atmung kann hier eine genauere Bewertung ermöglichen. Diese wäre bei Kenntnis der physiologischen Prozesse wesentlich vollständiger. Sie sind im normalen wie gestörten Zustand, wie im Abschnitt 1.1 beschrieben, komplex und wahrscheinlich mit klassischen Verfahren der Funktionsdiagnostik, wie der visuell analysierenden Polygraphie, allein nicht erschöpfend zu erfassen. Die Aufklärung der eingangs erwähnten komplexen, physiologischen Dynamik dieser funktionellen Organisation ist deshalb aussichtsreich, um wahrscheinliche, auch geringfügige Störungen objektivieren zu können (Majnemer et al., 1993).

Einen nicht-invasiven Weg dafür bietet die Charakterisierung zentraler neurovegetativer Funktionen und deren efferente Wirkung auf das Herzfrequenz- und Atmungssignal. Um die gesamte Komplexität und Dynamik der neurovegetativen efferenten Wirkungen zu erfassen, müssen neue signalanalytische Verfahren mit einer ausreichenden zeitlichen Auflösung eingesetzt werden. Die HFF und AB weisen schon neonatal in den einzelnen Schlafstadien einen deutlichen Mustercharakter auf. Daher ist eine musterbezogene Auswertung notwendig. In der hier zu untersuchenden Entwicklungsphase ist der Schlaf der zeitlich dominierende Verhaltenszustand. Untersuchungen am Erwachsenen und Neugeborenen zeigen, dass die neurovegetative Organisation von der aktuellen Schlafphase abhängig ist (Parmeggiani & Morrison, 1990; Prechtl et al., 1968, Prechtl, 1974, Curzi-Dascalova & Challamel, 2000, Gozal & Harper, 2000). Auch beim Neugeborenen werden Schlafstadien durch kortikale und subkortikale, aber insbesondere auch durch Hirnstammaktivitäten wesentlich beeinflusst (Übersicht in Curzi-Dascalova & Challamel, 2000). Somit kann eine Untersuchung der funktionellen Organisation nur unter Berücksichtigung des aktuellen Schlafstadiums erfolgen. In der Phase des Übergangs vom intra- zum extrauterinen Leben muss das Neugeborene durch eigenständige Atmung innerhalb von Sekunden die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und den Abtransport von Kohlendioxid übernehmen. Nicht selten kommt es in dieser frühen Entwicklungsphase zum Sistieren der Atmung (Apnoe) und zur Ausbildung hypoxischer Zustände, in deren Folge sich schwere funktionelle Veränderungen bzw. morphologische Schäden ausbilden. Jenseits der Neugeborenenperiode stellt der plötzliche

Suglingstod die häufigste Todesursache im ersten Lebensjahr in den entwickelten Industriestaaten dar (37,5 % aller Suglingstodesfalle jenseits der Neonatalperiode (692 Säuglinge) in der Todesstatistik dieser Altersgruppe 1996 in Deutschland mit dieser Diagnose). Wie mehrere Untersuchungen zeigen (Guilleminault et al., 1979; Haddad & Mellins, 1983; Schechtman et al., 1989, Schechtman et al., 1991), lassen sich bei einem Teil der späteren Opfer des plötzlichen Suglingstodes frühzeitig Veränderungen in der HFF und der AB nachweisen. Unser Wissen über die zu Grunde liegenden Mechanismen dieser Störungen ist gering. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, auch dort durch Nutzung differenzierter Analyseansätze der autonomen Koordination zu einem besseren Verständnis der neurovegetativen Organisation in diesem Entwicklungsstadium zu gelangen.

Eine direkte Untersuchung der neuronalen Prozesse im Hirnstamm verbietet sich beim Menschen aus ethischen Gründen. Das EKG und das Atmungssignal bieten jedoch einen indirekten Zugang zur Charakterisierung dieser Hirnstammfunktionen, da deren Schwankungen vor allem über neurovegetativ wirksame Efferenzen aus dem Hirnstamm vermittelt werden.

1.2.1.1 Genese und Definition der Verhaltenszustände bei Neugeborenen

1.2.1.1.1 Neurophysiologische Veränderungen während des Schlafes

Das Wissen über die Genese der einzelnen Schlafstadien, insbesondere des ruhigen Schlafes, ist bis heute sehr unvollständig (McGinty & Szymusiak, 2000). Als gesichert gilt, dass das Zusammenwirken mehrerer Kerne im Dienzephalon und dem kaudal folgenden Hirnstamm neben Vorderhirnbereichen dafür wichtig ist (McGinty & Szymusiak, 1994, Hobson & Pace-Schott, 2002). Als den aktiven Schlaf fördernd gelten dagegen cholinerge Neurone hauptsächlich aus dem Tegmentum der Pons. So bewirkt die Applikation von cholinergen Agonisten in die pontine retikuläre Formation bei Ratten eine Zunahme des REM-Schlafes (Marks & Birabil, 1998). Der Entwicklungsgang der Cholin-Azetyltransferaseaktivitat korreliert bei neugeborenen Ratten mit der REM-Schlafdauer (Ninomiya et al., 2001). Demgegenüber kommt es nach Gabe von Serotonin zu einer REM-Schlaf-Suppression, Sedierung und EEG-Synchronisation bei Ratten (Jouvet, 1999), also eher zu Zeichen des ruhigen Schlafes.

Im Gegensatz dazu soll der Kortex in der hier zu untersuchenden Entwicklungsphase keine nachweisbare Rolle für die Entstehung der Verhaltensmerkmale oder neurovegetativen Manifestationen des Schlafes spielen (Steriade & Hobson, 1976). So führt eine Dekortizierung beim fetalen Schaf (115.-125. Gestationstag) zu keiner Veränderung der Dauer der Verhaltenszustände mit und ohne schnellen Augenbewegungen (Ioffe et al., 1984). Beim Menschen, insbesondere beim Neugeborenen, muss das aber aufgrund der

Kortikalisierung der Funktionen nicht so sein. Zum Beispiel verlieren Neugeborene nach perinataler Hypoxie die ausgeprägten Verhaltenszustände des Schlafes (Watanabe et al., 1980 in Zwiener, 1990).

Die neurovegetativen Parameter verändern sich im Schlaf wie in den Tab. 1 zusammengefasst (Parmeggiani & Morrison, 1990). Eine ausführlichere Übersicht zum Stand der Forschung von Veränderungen der linearen und komplexen Parameter des neurovegetativen Systems während des Schlafs bei gesunden und Risikoneugeborenen gibt der Abschnitt 1.2.2 wieder.

	Ruhiger Schlaf	Aktiver Schlaf
Atemfrequenz	<	
Herzfrequenz	<	
RSA	>	
HFF	<	
Vagus-Aktivität	>	
Sympathikus-Aktivität	<	

Tab. 1. Zusammenfassung neurovegetativer Veränderungen bei gesunden Neugeborenen nach der postnatalen Adaptationsperiode (d.h., nach dem 3. Lebenstag). RSA, respiratorische Sinusarrhythmie, HFF, Herzfrequenzfluktuationen.

1.2.1.1.2 Klassifizierung der Verhaltenszustände bei Neugeborenen

Der Begriff des Verhaltenszustandes oder in der englischsprachigen Literatur des "state" wird beim menschlichen Neugeborenen genutzt, um interindividuell konstante Muster bestimmter funktioneller und physiologischer Variablen zu beschreiben, die in ihrer zeitlichen Ausprägung relativ stabil sind und wiederkehrend auftreten (Prechtel, 1974). In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff des Verhaltenszustandes ausschließlich für die beiden Phasen des Schlafes - den ruhigen (nach Prechtel S1) und aktiven (nach Prechtel S2) Schlaf - verwendet.

Das von Anders entwickelte Schema der Verhaltensklassifikation ist auch für die Untersuchungen am Säugling geeignet (Anders et al., 1971). Ein modifiziertes Klassifikationsschema ist für Neu- und Frühgeborene notwendig. Hier kann die Definition der Verhaltenszustände im Wesentlichen durch zwei Gruppen von Parametern erfolgen:

- 1.) neurophysiologische Parameter: registriert mit dem EEG, EOG und EMG (Curzi-Dascalova & Mirmiran, 1996).
- 2.) Verhaltensparameter: Muster der AB, Augen (offen/geschlossen), Muster der Extremitäten- und Ganzkörperbewegungen (Prechtel, 1974).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Verhaltenszustände nach Prechtel klassifiziert. Wenn bei der States-Einteilung Unsicherheiten bestanden, wurden aber auch die EEG-Kurven zur Entscheidung hinzugezogen.

1.2.1.2 Funktionelle neurovegetative Organisation in der Neugeborenenperiode

1.2.1.2.1 Steuerung der Atembewegungen

Für die Generierung des Atemrhythmus werden vor allem Neurone in der ventralen respiratorischen Gruppe des Myelenzephalons bis Mesenzephalons verantwortlich gemacht (Richter & Spyer, 1990). Diese liegen in unmittelbarer Nähe zum Nucl. ambiguus und werden bei der adulten Katze in den Bötzing-Komplex, den Prä-Bötzing-Komplex und einen sich kaudal anschließenden Komplex atemaktiver Neurone unterteilt (Schwarzacher et al., 1995). Diese Region ist als ein in der ventralen respiratorischen Gruppe verteiltes Netzwerk verschiedener Klassen respiratorischer Neurone bei allen Säugetieren für die Atemgeneration essentiell. Dabei wird die wichtigste Rolle dem Prä-Bötzing-Komplex zugeschrieben (Onimaru et al., 1995, Onimaru et al., 1996, Richter & Spyer, 2001). Die Myelinisierung ist zwar in diesen Bereichen beim menschlichen Neugeborenen im Vergleich zu Strukturen des Telenzephalons am weitesten fortgeschritten. Die Faserstrukturen zeigen jedoch noch in einem hohen Prozentsatz nichtmyelinisierte Fasern im Vergleich zum Erwachsenen (Brody et al., 1987, Richter & Spyer, 2001). Es kann somit vermutet werden, dass diese Strukturen auch beim menschlichen Neugeborenen zwar aktiv, aber noch relativ unreif sind und in ihrer funktionellen Charakterisierung von der des Adulten abweichen.

Die Atemwege enthalten Chemo- und Dehnungsrezeptoren. Diese liegen als Nervenendigungen subepithelial im Larynx, der Trachea, den Bronchien, der Bronchialmuskulatur bis hin zu den Bronchioli respiratorii und der Pleura. Die Mehrzahl dieser afferenten Fasern verläuft im Nervus vagus. Blähung der Lunge und damit Reizung von Dehnungsrezeptoren hemmt die Inspiration, eine Abnahme der Lungenblähung stimuliert die Inspiration (Hering-Breuer-Reflex). Die Information über den jeweiligen Dehnungszustand des Respirationstraktes wird über den Nervus vagus an Neurone des Nucl. tractus solitarii weitergeleitet.

Die Aktivität der Atemmuskulatur (Orem & Anderson, 1996) sowie die Ansprechbarkeit auf afferente Reize wechseln zwischen aktivem und ruhigem Schlaf. Dies betrifft z.B. die Muskulatur der oberen Luftwege und die Muskulatur der Thoraxwand (Shea et al., 1999). So ist die Aktivität einzelner Muskeln im REM-Schlaf reduziert (Bellingham & Funk, 2000).

Die Besonderheiten der neonatalen Physiologie und Pathophysiologie dieses peripher-nervösen Teils der Atemsteuerung werden in der Übersicht von Eiselt (Eiselt, 2002) sowie in den folgenden einzelnen Publikationen vorgestellt: Marlot & Duron, 1979, Wozniak & O'Rahilly, 1981, Sachis et al., 1982, Krous et al., 1985, Fisher et al., 1991, Trippenbach, 1994. Wir können festhalten, dass zumindest die morphologischen Voraussetzungen für eine Erregungsübertragung von den Dehnungsrezeptoren der Lunge zum Nucl. tractus solitarii beim menschlichen Neugeborenen gegeben sind.

1.2.1.2.2 Steuerung der Herzfrequenz

In der fetalen Frühphase der menschlichen Entwicklung, d.h. in den ersten 15 Gestationswochen, ist die Herzfrequenz ausschließlich von den Veränderungen der Frequenz kardialer Schrittmacher abhängig (Walker, 1984). Erst ab einem Gestationsalter von 15 Wochen lassen sich beim menschlichen Feten parasympathische Fasern bzw. cholinerge Nervenendigungen im Herzen nachweisen. Die parasympathische Beeinflussung durch die Herz-Kreislauf-aktiven Neurone im Hirnstamm erfolgt über den Nervus vagus. Die präganglionären Neurone der vagalen Innervation des Herzmuskels liegen vorwiegend im Bereich des Nucl. ambiguus und bei einigen Spezies auch im Nucl. dorsalis nervus vagi (Jones, 2001). Der Einfluss des Parasympathikus nimmt im weiteren Verlauf der Entwicklung durch die morphologische Reifung in diesen Kerngebieten und den innervierenden Nerven zu. Beim gesunden, menschlichen Feten und Neugeborenen spielen die humoralen Faktoren nur eine untergeordnete Rolle (Lagercrantz, 1994). Nach Mott trägt das Renin-Angiotensin-System (RAAS) bereits beim gesunden Feten wesentlich zur Kontrolle des kardiovaskulären Systems bei (Mott, 1978). Das fetale RAAS ist qualitativ mit dem des Erwachsenen vergleichbar (Mott, 1978). Damit dürften die HFF vor allem das Ergebnis des zunehmenden Einflusses durch das vegetative Nervensystem sein. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass HFF im Wesentlichen zentrale neurovegetative Beeinflussung widerspiegeln und geeignet sind, deren funktionelle Organisation zu beschreiben.

1.2.1.2.3 Respirokardiale Koordination

Beim erwachsenen Individuum liefern kardiale vagale Motoneurone des Stammhirns den entscheidenden modifizierenden Einfluss auf die momentane Herzfrequenz und ihre Sequenz (HFF, Spyer, 1981). Wie Untersuchungen an Katzen und Ratten zeigen, erhalten diese vagalen Neurone des Hirnstamms eine direkte Afferenz von Neuronen des Nucl. tractus solitarii sowie von Neuronen aus der Raphe obscura und magnus (Gilbey et al., 1984). Ihre Entladung ist charakterisiert durch eine respiratorische Modulation und barorezeptive Kontrolle (Spyer, 1991). Sie entladen kaum während der Inspiration, die Entladungsfrequenz steigt in der Phase I der Expiration (postinspiratorisch) an und bleibt in der Phase II der Expiration (expiratorisch) weitgehend erhalten. Während der Inspiration wird außerdem der normalerweise bestehende exzitatorische Einfluss der arteriellen Barorezeptoren gehemmt.

Auch der Herz-Kreislauf-wirksame Anteil des Sympathikus zeigt eine atemsynchrone Veränderung seiner Aktivität (Richter & Spyer, 1990). Die Aktivität prä- und postganglionärer sympathischer Neurone wird atmungsbedingt moduliert (Jänig, 1985). Bei der Beurteilung des Einflusses beider Teile des vegetativen Nervensystems auf das Herz ist eine Interaktion sympathischer und parasympathischer Aktivität sowohl zentralnervös als auch am Herzen zu berücksichtigen (Levy, 1988, Murthy & Hwang, 1986, Smith White et al.,

1999). Sie konnten zumindest tierexperimentell auch postnatal nachgewiesen werden (Rios et al., 1996).

Eine umfangreiche afferente Rückkopplung durch periphere Rezeptoren erreicht den Nucl. tractus solitarii. Hier enden Afferenzen sowohl an seinen kardiovaskulären als auch respiratorischen Neuronen (Richter & Spyer, 1990). Die Wirksamkeit einzelner Afferenzen zeigt eine Abhängigkeit von der jeweiligen Phase des Atemzyklus. Die wirksamste Phase für die Beeinflussung des kardialen Effekts von barorezeptorischen, laryngealen und anderen Afferenzen ist die Phase I der Expiration. Gleichfalls ist dies die Phase, in der zentrale Afferenzen den größten Einfluss auf den Atemzyklus haben.

Die Beeinflussung kardialer Motoneurone scheint somit zum einen durch reflektorisch wirkende Afferenzen aus der Lunge während der Dehnung und zum anderen durch eine Einflussnahme des Atmungszentrums selbst zu erfolgen.

Daneben gibt es periphere hämodynamisch-mechanische und atemmechanische Kopplungen bzw. Koordinationen. Diese nichtnervalen Einflüsse können zwar eine Modifikation der respirokardialen Koordination bewirken (Akselrod et al., 1981, Zwiener et al., 1991, Malpas, 2002). Die zentralnervöse Interaktion und Koordination werden aber als die bedeutsamsten Generatoren der zu untersuchenden respirokardialen Koordination angesehen (Richter & Spyer, 1990, Berntson et al., 1993, Eckberg, 2000). Der diagnostischen Kennzeichnung der Hirnstammvermittelten neurovegetativen Funktionen kommt in der Gruppe der Risikoneugeborenen eine übergeordnete Bedeutung zu, da mit seiner direkten oder indirekten Alteration lebenswichtige neuronale „Zentren“ oder ihre beeinflussenden Strukturen tangiert werden und sowohl der klinische Aktualzustand als auch die Prognose hierdurch wesentlich mitbestimmt werden.

Es stellt sich die Frage, welchen Einfluss prä- und perinatale Risikofaktoren auf die Ausprägung dieser besonders neurovegetativ gesteuerten komplexen Koordinationen von HFF und AB haben können.

1.2.1.3 Einfluss der Risikofaktoren auf die Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen und die respirokardiale Koordination

Es konnte gezeigt werden, dass in der Perinatalperiode die Veränderungen der HFF mit der Schwere zentralnervöser Störungen korrelieren, und so zum Beispiel nach schwerer Asphyxie oder beim Hirntod eingeschränkt sind (Kero et al., 1978, Divon et al., 1986 und Rother et al., 1993).

Dass die HFF aber auch ein sensitiver Parameter für geringgradige Veränderungen sind, lassen Ergebnisse zur Beurteilung der Neugeborenenreife (Harper et al., 1978; Clairambault et al., 1992) sowie zu Veränderungen der neurovegetativen Organisation bei hypotrophen Neugeborenen (Spasov et al., 1994) vermuten.

Untersuchungen an Risikoneugeborenen mit Zeichen geringgradiger, perinataler Belastung lassen kein einheitliches Muster der Veränderungen neurovegetativer Parameter erkennen. Trotzdem erscheint die Erfassung von Störungen in der Gruppe von Risikoneugeborenen von großer Bedeutung (Majnemer et al., 1993). So können lebensbedrohliche Situationen auftreten, die auf Grund einer unbekanntem Gefährdung und damit nicht ausreichend engmaschigen Überwachung des Neugeborenen nicht rechtzeitig erfasst werden. In den HFF und AB könnten frühe Hinweise auf folgende, stärkere Veränderungen erfassbar sein, wenn diese Parameter mit empfindlichen Methoden quantitativ bestimmt werden. Dabei könnte die Prüfung respirokardialer Koordination bereits geringfügige Veränderungen bei Risikoneugeborenen noch empfindlicher kennzeichnen, da dadurch zusätzlich zur Generierung der Fluktuationen die vor allem Stammhirnvermittelten Koordinationen erfasst werden. Zu den Neugeborenen, die zu dieser Risikogruppe zu zählen sind, gehören auch hypotrophe Neugeborene. Deshalb wird im Folgenden der Stand der Forschung zu dieser Neugeborenenengruppe dargestellt.

Hypotrophe Neugeborene

Wird die Klassifikation der WHO für Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht genutzt (< 2500 g), dann sind etwa 16 % aller Neugeborenen weltweit im Jahre 1982 untergewichtig gewesen (Kramer, 1987). Ein großer Prozentsatz dieser Neugeborenen wies Zeichen einer intrauterinen Wachstumsretardierung auf. Chiswick berichtet, dass 10% aller Lebendgeborenen und 30 % aller untergewichtigen Neugeborenen intrauterin wachstumsretardiert also hypotroph sind (Chiswick, 1985).

Die Ursachen für ein im Vergleich zum Gestationsalter zu geringes Geburtsgewicht können unterschiedlich sein, so u.a. eine mangelnde plazentare Versorgung (Philip & Sunshine, 1997). Die daraus resultierende Wachstumsretardierung wird zum Teil als Anpassung an die mangelnde Bereitstellung von Nährstoffen aufgefasst (Bauer et al., 1998b).

Eine chronische oder subakute Mangelversorgung hat in der Mehrzahl der Fälle ein disproportionaler, intrauterines Wachstum im dritten Trimenon zur Folge, das als asymmetrische Wachstumsretardierung imponiert. Das Gehirn ist im Gegensatz zu den anderen Organen weit weniger von der Hypotrophie betroffen. Obwohl das Konzept der asymmetrischen Wachstumsretardierung davon ausgeht, dass das Hirnwachstum weitgehend unbeeinflusst bleibt, zeigen diese Neugeborenen doch einen verminderten Kopfumfang (Kramer et al., 1989). Es ist somit zu vermuten, dass auch zentralnervöse und neurovegetative Funktionen durch die Mangelversorgung gewisse Veränderungen erfahren.

Der Einfluss einer geringgradigen, plazentaren Mangelversorgung und der damit verbundenen Anpassungsprozesse auf die Reifung ist unterschiedlich. So wurde im Vergleich zu normotrophen Neugeborenen gleichen Konzeptionsalters eine Retardierung in der

Entwicklung des Muskeltonus, der generellen nervösen Erregbarkeit (Schulte et al., 1971) und des auditorischen Antwortverhaltens (Todorovich et al., 1987) beobachtet. Einen ähnlichen, also retardierten Entwicklungsstand wiesen hypotrophe Neugeborene im Vergleich zu normotrophen Neugeborenen in Untersuchungen des EEG (Dreyfus-Brisac, 1979a), der Bewegungsmuster (Peirano et al., 1988) und der Ausbildung von Schlafstadien auf (Curzi-Dascalova & Peirano, 1989). In Untersuchungen an neugeborenen Schafen (Maritz et al., 2001) zeigte sich eine Retardierung der Lungenentwicklung.

Im Gegensatz dazu sind die neurologische Entwicklung (Amiel-Tison, 1980; Gould et al., 1977) und die Lungenreifung (Pettigrew et al., 1985), bei Neugeborenen mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung akzeleriert. Ebenfalls akzeleriert ist die Reifung der akustisch evozierten Hirnstammpotenziale (Henderson-Smart et al., 1985; Kesson et al., 1985). Ergebnisse aus Vergleichsuntersuchungen zwischen akustisch evozierten Hirnstammpotenzialen und Apnoehäufigkeiten durch Henderson-Smart (Henderson-Smart, 1981) sowie der quantitativen linearen Analyse neurovegetativer Dynamik (HFF) bei Risikoneugeborenen durch Eiselt (Eiselt, 2002) lassen vermuten, dass diese beschleunigte Reifung im Hirnstamm nicht auf das auditorische System beschränkt ist, sondern auch neurovegetative Hirnstammfunktionen betreffen könnte.

Es stellt sich für uns die Frage, inwieweit die neurovegetative Modulation der AB und die zentralnervöse Beeinflussung der HFF im Vergleich zu normotrophen gesunden Neugeborenen in ihrer Komplexität und Koordination verändert sind.

1.2.2 Bisherige Ergebnisse der Analyse der respirokardialen Koordination

1.2.2.1 Lineare Verfahren

Bei Erwachsenen wurde die quantitative Analyse der Frequenzbereiche der HFF zur Analyse der neurovegetativen Funktion durch Akselrod eingeführt (Akselrod et al., 1981) und von der Task Force 1996 international etabliert (Electrophysiology, 1996). Sie zählt zu den linearen Analyseverfahren im Frequenzbereich. Durch diesen Zugang wird auch die spektrale Leistungsdichte der AB in Abhängigkeit von Schlafstadien untersucht. Daraus lässt sich dann die Kohärenz beider Signale als ein lineares Maß für deren Kopplung im bestimmten physiologisch definierten Frequenzbereich berechnen. Tab. 8 gibt eine Übersicht über die physiologische Bedeutung dieser Frequenzbereiche. Eine Einteilung in Frequenzbänder ist für die Neugeborenen noch nicht einheitlich durch eine Task Force wie für die Erwachsenen geregelt. Arbeitsgruppen um Porges und Zwiener (Porges, 1983, und Zwiener et al., 1984) zeigten die Möglichkeiten, durch eine quantitative Betrachtung der HFF mittels Leistungsspektralanalyse diagnostische Aussagen zur neurovegetativen Funktion der Neugeborenen zu erhalten. Hervorzuheben ist die Bedeutung des HF-Bands (spektrale

Leistung im Hochfrequenz-Band). Das HF-Band der HFF stellt die lineare Komponente des Einflusses der respiratorischen Atemzentren und der Peripherie auf das kardiovaskuläre Hirnstamm-Zentrum bzw. die Peripherie dieses Systems dar. Deshalb sind die Schlafstadien-abhängigen Veränderungen der Spektralleistung im HF-Band der HFF besonders interessant als Ausdruck der respirokardialen Koordination.

In der Zeitdomäne wird die lineare Auto- und Kreuzkorrelationsanalyse zur Bestimmung der Korrelationsfunktionen verwendet. Die Autokorrelationsfunktion beschreibt nur die lineare Eigenschaften von HFF und AB im Zeitbereich. Ihr komplexes Pendant ist die AMIF (Abschnitt 1.1.2.2, Abb. 5). Die Kreuzkorrelationsfunktion erlaubt die Untersuchung der linearen Komponente respirokardialer Koordinationen im Zeitbereich. So können die Hauptfrequenzen der Fluktuationen leicht identifiziert werden, welche die beiden Signale gemeinsam haben (Dykes et al., 1986). Ihr komplexes Pendant ist die CMIF (Abschnitt 1.1.2, Abb. 6).

Der Stand der Forschung im respirokardialen System im ruhigen und aktiven Schlaf mittels linearer Signalanalyseverfahren für gesunde bzw. Risikoneugeborene wird jeweils in Tab. 2 und Tab. 3 zusammengefasst.

1.2.2.2 Grenzen der linearen Verfahren

Respirokardiale Koordinationen entwickeln sich im entscheidenden Masse neonatal und werden durch die zentralnervöse Schlaforganisation wesentlich beeinflusst (Curzi-Dascalova & Challamel, 2000).

Zwiener et al., 1984	HFF in LF-Band größer im aktiven als im ruhigen Schlaf; HFF-AB-Kohärenz größer im ruhigen Schlaf; geringere Interaktionen zwischen HFF und AB im aktiven Schlaf vermutet.
Baldzer et al., 1989 nur der ruhige Schlaf untersucht	Eine Klassifikation der Spektralleistungsindizes zum Studium der neonatalen respirokardialen Koordination. Verwendet in der vorliegenden Arbeit. Details in Tab. 8, Abschnitt 4.1.2.2.
Schubert et al., 1996	Atem- und Herzfrequenz, Total- und HF-Band, Kohärenz unterschieden den ruhigen vom aktiven Schlaf. Der ruhige und aktive Schlaf folgen unterschiedlichen rhythmischen Mechanismen.
Mrowka et al., 1996a	LF, HF, Totalband von HFF: Signifikant höhere Werte im aktiven versus ruhigen Schlaf
Porges et al., 1999	Größere RSA-Amplituden im ruhigen Schlaf versus aktiven Schlaf, niedrigere HFF. Kopplung zwischen RSA und HFF signifikant größer im aktiven versus ruhigen Schlaf. RSA-Amplitude hängt von der vagalen Aktivität, generiert im Nucl. ambiguus. Daher Hypothese: Schlafstadien beeinflussen die Regulation der HFF durch den Vagus.

Tab. 2. Übersicht über Studien der schlafstadienabhängigen Änderungen der instantanen Herzfrequenzfluktuationen (HFF) und Atembewegungen (AB) bei gesunden Neugeborenen mit linearen Signalanalyse-Verfahren. LF, Niederfrequenzleistungsband; HF, Hochfrequenzleistungsband; Totalband, Gesamtfrequenzleistungsband; RSA, respiratorische Sinusarrhythmie.

Für diese ist eine Dynamik der nicht-linear schwach gekoppelten kardialen und respiratorischen Oszillatoren charakteristisch (Hoyer et al., 1998b, Abb. 5b, Abb. 6 rechts). Deshalb ist die dynamische zentralnervös vermittelte neurovegetative Schlafororganisation der Neugeborenen in den beiden Phasen (aktiver und ruhiger Schlaf) wahrscheinlich durch komplexe Verfahren empfindlicher zu kennzeichnen als durch die linearen Analyseverfahren allein. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse früherer Arbeiten unterstützt (Literaturübersicht in den Tab. 4 und Tab. 5). Wie in der Tab. 3 gezeigt, konnte bis jetzt kein lineares Verfahren die Gruppen von gesunden und Risikoneugeborenen in jedem Einzelfall unterscheiden.

1.2.2.3 Komplexe Verfahren

In den letzten ca. 10 Jahren sind erste Schritte in Richtung der Einführung und Validierung neuer Verfahren der Komplexitätsanalyse für Untersuchung des kardiorespiratorischen Systems unternommen worden. Dabei wurden nur univariate Analysen im Gegensatz zu den hier verwendeten bivariaten Analysen eingesetzt, jedoch nicht Analysen der Koordinationsdynamik. Diese Dynamik hängt von den Schlafphasen und eventuell auch vom Gesundheitszustand der Neugeborenen ab. Diese könnten deshalb besonders empfindliche Indikatoren für die State-Analyse liefern, wenn die Resultate mit denen gesunder Neugeborenen verglichen werden.

Es wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen die approximierte Entropie, der Lyapunov-Exponent sowie die Korrelationsdimension tierexperimentell und bei gesunden und Risikoneugeborenen untersucht (Übersicht in den Tab. 4 und Tab. 5, Pincus & Viscarello, 1992, Pincus et al., 1993, Hoyer et al., 1996, Zwiener et al., 1996a, Zwiener et al., 1996b, Mrowka et al., 1996a, Mrowka et al., 1996b, Schubert et al., 1996, Patzak et al., 1997, Pincus & Minkin, 1998). Bisher wurden jedoch weder deren Effizienz für die Schlafstadien-Kennzeichnung, noch die Unterscheidung der gesunden von den Risikoneugeborenen mit geringfügigen Abnormitäten oder ihre physiologische Bedeutung ausreichend geklärt.

Wie im Abschnitt 1.2.1.2 erörtert, wird die Dynamik respirokardialer Koordinationen durch kardiale und respiratorische Komponenten bestimmt. Das schließt zentralnervöse, peripher-nervöse sowie hämodynamische und humorale Komponenten ein. Im Hirnstamm gehört zu den wahrscheinlichen Vermittlern das sog. gemeinsame Hirnstammsystem (CBS, Lambertz et al., 2000). Dies ist ein breiter, stark synaptisch vernetzter Bereich mit Einschluss von Teilen der *Formatio reticularis*, der das somatische und neurovegetative Nervensystem steuert und koordiniert (Abb. 7). Man postuliert ein dynamisch gekoppeltes oszillierendes neuronales Netzwerk im Sinne der relativen Koordination von v. Holst (von Holst, 1939) bzw. der nicht-linearen Dynamik komplexer Systeme (Synergetik) nach Haken et al. (Haken, 1985, vgl. Abschnitt 1.1.1). Das dynamische Verhalten des gemeinsamen Hirnstammsystems wird durch

die Kopplungsstärken innerhalb des Systems und außerhalb des gemeinsamen Hirnstammsystems in seiner Interaktion mit suprabulbären und peripheren Efferenzen und Afferenzen moduliert. Es variiert seine Aktivität somit je nach Zustand des zentralen Nervensystems, insbesondere bei verschiedenen Vigilanzstufen (quantitative Bewusstseinsänderungen während verschiedener Schlafstadien, Sedierung) sowie im Laufe der Reifung des Organismus, insbesondere des Vorderhirns (Zwiener et al., 1991, Zwiener et al., 1997, Langhorst et al., 1996, Lambertz et al., 2000 und Richter & Spyer, 2001).

Rother et al., 1988 gesunde versus "low-risk" Risikoneugeborene	HFF und AB in LF- und HF-Band sowie HFF-AB-Kohärenz konnten beide Gruppen nicht signifikant trennen; höhere Kohärenz im ruhigen versus aktiven Schlaf in fast allen Fällen jeweils in den beiden Gruppen.
Kluge et al., 1988 Neugeborene mit SIDS-Risiko, Konzeptionsalter um 43 Wochen;	Ausmaß der RSA ist in allen Verhaltensstadien auch unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Herzfrequenzniveaus geringer; die Kohärenz zeigt keinen signifikanten Unterschied.
Antila et al., 1990 gesunde versus SIDS-Neugeborene	lineare HFF-Analyse bringt keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.
Patzak et al., 1997 HFF der Risikoneugeborenen im Vergleich zu den gesunden	von allen Spektralleistungsparametern nur eine Abnahme des LF im ruhigen Schlaf bei Risikoneugeborenen im Vergleich zu gesunden; Im Vergleich dazu ist der Komplexitätsparameter LLE positiv und n.s. verändert im ruhigen versus aktiven Schlaf. Lineare Eigenschaften der HFF (LF-Komponente der HFF-Rhythmus) könnten bei Risikoneugeborenen stärker verändert sein als die nichtlinearen im Vergleich zu den gesunden Neugeborenen.
Rantonen et al., 1998 HFF und AB der SIDS-Neugeborenen	LF/HF der AB größer in der SIDS-Gruppe als bei den gesunden. Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen für lineare HFF-Parameter. SIDS-Neugeborene zeigen signifikant mehr langsame Fluktuationen im AB-Signal. Unreife der Steuerung des neurovegetativen Nervensystems wird als ein Schlüsselfaktor für die Pathophysiologie des SIDS angesehen. Dies könnte auf eine schlechtere Atemregulation zurückzuführen sein. Sie könnte weniger stabil sein und mehr langsame Atemfluktuationen verursachen. Das äußert sich in der Leistungsspektralanalyse der AB auch dann, wenn die AB der Risikoneugeborenen visuell regelmäßig erscheinen.

Tab. 3. Übersicht über Studien der schlafstadienabhängigen Änderungen von instantanen Herzfrequenzfluktuationen (HFF) und Atembewegungen (AB) an Risikoneugeborenen mit linearen Signalanalyse-Verfahren. SIDS-Neugeborene, Risikoneugeborene, die am SIDS verstorben waren. LF, Niederfrequenzleistungsband; HF, Hochfrequenzleistungsband; RSA, respiratorische Sinusarrhythmie; LLE, der größte Lyapunov-Exponent.

Wie Vandenhoueten et al. ausführen, ist eine direkte Analyse der internen dynamischen Struktur neurophysiologischer Systeme aufgrund ihrer Komplexität schwierig (Vandenhoueten et al., 2000). Außerdem muss jede Beobachtung mehr oder weniger nicht-invasiv sein, um das System nicht zu zerstören. Da diese Systeme komplex bzw. nichtlinear sind und damit deren

Verhalten als Ganzes nicht durch Beschreibung des Verhaltens der Einzelteile erklärt werden kann, muss die Gesamtfunktion zunächst als eine Blackbox mit adäquaten komplexen Verfahren (Abschnitt 1.1.2.2) pauschal untersucht werden. Dabei werden Aussagen über die „Blackbox“ mittelbar über die Analyse der Signale gemacht, welche dieser entstammen, wie zum Beispiel des EEG, EKG und der AB. Die verschiedenen Parameter der Komplexität erlauben dabei eine quantitative Beschreibung der Systemdynamik als Ganzes.

Die Arbeitsgruppe um Langhorst verfolgte in Tierversuchen die komplexe Dynamik der Kopplungen zwischen verschiedenen Hirnstammneuronen und mehreren Signalen der physiologischen Subsysteme (z.B. Atmung, Herzfrequenz, Blutdruck, Elektroenzephalogramm) mit den Methoden der nicht-stationären Zeitreihenanalyse (Lambertz et al., 2000, Vandenhouten et al., 2000). Diese Kopplungen änderten sich spontan durch Phasenübergänge zwischen verschiedenen Funktionszuständen des Organismus. Zur Signalanalyse setzten Vandenhouten et al. Verfahren zur Schätzung der Komplexität und der Phasenbeziehungen ein. So konnte erstmalig die Dynamik von Übergängen zwischen den physiologischen Zuständen, wie dem trophotropen (Ruhe, Dominanz der vagalen Aktivität) und dem ergotropen Zustand (Dominanz der sympathischen Aktivität) in vivo demonstriert. Die zeitliche Dynamik solcher Selbstorganisationsprozesse konnte nicht mit den bekannten linearen Verfahren wie Kovarianzfunktionen, Leistungsspektren u. ä. beschrieben werden (Langhorst et al., 1996, Lambertz et al., 2000, Vandenhouten et al., 2000).

Die Hirnstammneurone sind ein Teil des Netzwerks, welches sich an der gemeinsamen Grundsteuerung und -koordination der verschiedenen funktionellen Systeme des Organismus beteiligt. Diese Neurone beeinflussen das respiration-kardiovaskuläre sowie das motorische System und die Vigilanz. Damit werden verschiedene Verhaltenszustände auch neurovegetativ gestaltet. Dies geschieht unter dem Einfluss der viszer- und somatosensorischen afferenten Signale sowie der Signale von den höheren Gehirnstrukturen. Das heißt, das gemeinsame Hirnstammsystem verfügt über multiple Rückkopplungsschleifen (Abb. 7). Lambertz et al. zeigten, dass die funktionelle Organisation dieses neuronalen Netzwerks sich unter dem Einfluss der wechselnden afferenten Signale von einem Modus in den anderen „umschalten“ kann (Lambertz et al., 2000). Dies geschieht, wenn sich interne oder externe Bedingungen im Organismus ändern. Ändert sich die Organisation des Hirnstamm-Netzwerkes, so hat dies zur Folge, dass sich die Verarbeitung der afferenten Information in ihren Relais-Stationen zum zentralen Nervensystem hin auch ändert (z.B., an den Barorezeptoren, welche die Informationen über Blutdruckfluktuationen an den Nucl. tractus solitarii weitervermitteln). Das Aktivitätsniveau der neurovegetativen und somatischen sowie zentralnervösen Systeme wird an die von Hirnstammneuronen gesteuerten Verhaltensmuster angepasst (zum Beispiel aktiver und ruhiger Schlaf).

Zusammengefasst demonstrieren die Ergebnisse dieser Arbeiten somit, dass die komplexen Verfahren zur “Black-box-Analyse” besser als die linearen geeignet sind, die Reorganisationsprozesse im zentralen Nervensystem sowie die Übergänge zwischen verschiedenen funktionellen Zuständen im Organismus (z.B. den trophotropen und ergotropen Zuständen oder Schlaf- und Narkosezuständen) zu kennzeichnen.

Damit lassen das Konzept und die Methoden nicht-linearer Dynamik sowie das heutige Verständnis der neurovegetativen Schlaforganisation eine vollständigere Beschreibung der respirokardialen Koordinationen in verschiedenen Schlafstadien erwarten, weil sie insbesondere den Zugang zur Beschreibung der komplexen neurovegetativen Regulationsprozesse höherer Ordnung eröffnen. Die letzteren sind nichtlinear. Das heißt, sie unterliegen als statistische Momente höherer Ordnung nicht dem Superpositionsprinzip (Abb. 2, Abschnitt 1.1.1). Sie entziehen sich daher einer adäquaten Beschreibung durch lineare Signalanalyseverfahren, da diese nur Abhängigkeiten erfassen können, welche dem Superpositionsprinzip gehorchen, also lineare Eigenschaften besitzen.

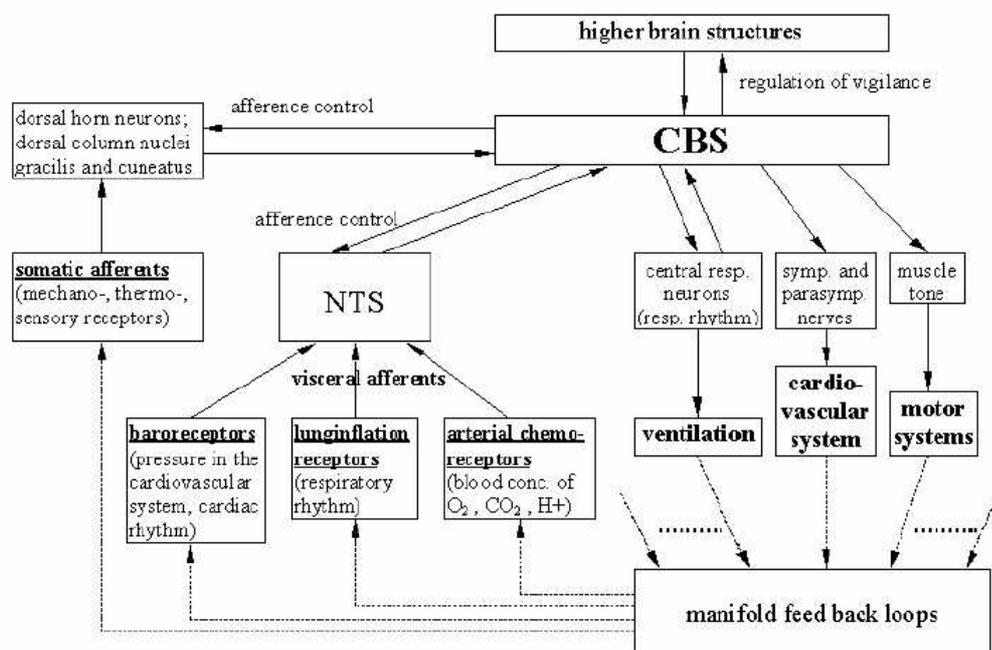


Abb. 7. Das Schema einiger wichtiger Beziehungen zwischen der Formatio reticularis des gemeinsamen Hirnstammesystems (CBS) und anderen Systemen des Organismus. (NTS, Nucl. tractus solitarii). Vandenhouten et al., 2000.

Die im Abschnitt 1.1.2.2 dargestellten neuen komplexen Verfahren der AMIF und CMIF könnten für den ruhigen bzw. aktiven Schlaf charakteristische Muster aufweisen. Damit könnten sie eine bessere Unterscheidung der Schlafphasen unter Berücksichtigung komplexer Aspekte der Koordination erlauben. Bis jetzt waren immer mehrere Parameter notwendig, um Schlafstadien mit einer hohen Sensitivität zu kennzeichnen (Harper et al., 1987, Rother et al., 1987). Kein linearer oder bisher eingesetzter Komplexitätsparameter konnte die Schlafzustände oder die Risikoneugeborenen in jedem Einzelfall trennen (Literaturübersicht

in den Tab. 2 – Tab. 5). Könnten durch die hier eingesetzten Parameter allein die Schlafphasen-abhängigen Änderungen der Komplexität der Einzelsignale bzw. Änderungen der respirokardialen Koordinationen gekennzeichnet werden, wären solche Parameter aussichtsreich für eine quantitative Beschreibung veränderter nervöser Funktionen von Risikoneugeborenen gegenüber normalen Neugeborenen.

Mrowka et al., 1996b	Quantitative Beschreibung: a. D2 größer im ruhigen als im aktiven Schlaf; b. LLE positiv und größer im aktiven versus ruhigen Schlaf. Schlafstadien-abhängige Änderung von D2 und LLE – Ausdruck einer Modulation dieser HFF-Eigenschaften durch Schlafstadiendynamik.
Mrowka et al., 1996a	LLE und Surrogatendatentest: Keine Unterschiede im ruhigem versus aktiven Schlaf. Positiver LLE in beiden Schlafstadien – typisches Merkmal deterministisch-chaotischer Systeme. HFF beinhalten eine nichtlineare Komponente, die durch strukturelle und funktionelle Reifung bedingt sein könnten.
Schubert et al., 1996	LLE + Surrogatendatentest: Keine Unterschiede im ruhigem versus aktiven Schlaf.
Zwiener et al., 1997 erwachsene Kaninchen und neugeborene Ferkel	Bestimmung von LLE, CD, Surrogatendaten-Tests und Phasenraumportraits von HFF und AB am wachen narkotisierten Tier sowie unter cholinergem und beta-adrenerger Blockade und nach medullärer Transsektion. Auf diese Arbeit wird im Abschnitt 6.2.1.2.2 der Diskussion eingegangen.
Hoyer et al., 1998a neugeborene Ferkel	Bestimmung von Komplexitätsparametern, Surrogatendaten und Phasenbeziehungen. Nichtlineare Eigenschaften gefunden in HFF und AB. Lineare Eigenschaften der AB und HFF überwiegen im ruhigen Schlaf, die nichtlinearen im aktiven Schlaf. Lineare Eigenschaften der HFF-AB-Koordination sind reduziert im aktiven Schlaf; die nichtlinearen erhöht. Cholinerge Blockade: Parasymphatische Efferenzen sind für nichtlineare Eigenschaften der respirokardialen Koordination essentiell.
Hoyer et al., 1998b neugeborene Ferkel	Schätzungen komplexer Kopplungseigenschaften basierend auf Komplexität und Vorhersagbarkeit der respirokardialen Koordination. Komplexität der AB im ruhigen Schlaf kleiner als im aktiven Schlaf. Keine signifikante Änderung der HFF-Komplexität im ruhigen Schlaf versus aktiven Schlaf. Änderungen des Vorhersagbarkeits-Parameters wie für Komplexität.

Tab. 4. Übersicht über Studien der schlafstadienabhängigen Änderungen der instantanen Herzfrequenzfluktuationen (HFF) und Atembewegungen (AB)) bei gesunden Neugeborenen mit Anwendung komplexer Signalanalyse-Verfahren. Vergleichbare tierexperimentelle Studien sind entsprechend gekennzeichnet. LLE, leitender Lyapunov Exponent; D2 oder CD, Korrelationsdimension; spektrale Leistung im LF, Niederfrequenzband, HF, Hochfrequenzband und Totalband, Gesamtfrequenzband; RSA, respiratorische Sinusarrhythmie.

Wie im Abschnitt 1.2.1.3 dargestellt, geht man bei den Risikoneugeborenen von einer fetalen bzw. perinatalen Stresssituation mit sukzessiver Reifestörung bzw. einer unterschiedlich ausgeprägten funktionellen neuronalen Schädigung aus (Gozal & Harper, 2000). Durch diese

Belastung werden die Schlafstadienmuster verändert (Gould et al., 1988). Daraus könnte eine veränderte respirokardiale Koordinationsdynamik resultieren (Eiselt et al., 1993).

<p>Pincus et al., 1993 HFF von gesunden und SIDS-Neugeborenen</p>	<p>1. ApEn im aktiven Schlaf: größere Gesamtvariabilität; 2. aktiver Schlaf weniger stationär als ruhiger Schlaf; 3. Wenn für Gesamtvariabilität normiert, ist der aktive Schlaf regelmäßiger als der ruhige Schlaf. SIDS-Neugeborene: größere ApEn-Instabilität im ruhigen Schlaf als bei gesunden Neugeborenen. Wahrscheinlich ist die neurovegetative HFF-Regulation zeitweise abnorm bei Risikoneugeborenen. Niedrige ApEn-Werte (niedrigere Komplexität) kommen bei SIDS-Neugeborenen, insb. im ruhigen Schlaf, häufiger vor als bei den gesunden.</p>
<p>Zwiener et al., 1996a neugeborene Ferkel</p>	<p>Deterministisch-chaotische (nichtlineare) und periodische Eigenschaften der HFF kommen bei gesunden neugeborenen Ferkeln vor. Unter Hypoxie und der cholinergen Blockade nehmen die nichtlinearen Komplexitätseigenschaften ab. Beta-adrenerge Blockade verringert diese Eigenschaften weiterhin, aber weniger stark als die cholinerge. Die nichtlinearen Eigenschaften der HFF sind folglich vorwiegend cholinerg und zum Teil auch beta-adrenerg vermittelt. Der Abfall der HFF-Komplexität während der Hypoxie könnte ein charakteristisches Merkmal pathologischer Reaktionen bei Risikoneugeborenen sein.</p>
<p>Patzak et al., 1997 HFF der Risikoneugeborenen im Vergleich zu den gesunden</p>	<p>Lineare Parameter: von allen Spektralleistungsparametern nur eine Abnahme des LF im ruhigen Schlaf bei Risikoneugeborenen versus den gesunden; Im Vergleich dazu ist der Komplexitätsparameter LLE positiv und n.s. verändert im ruhigen versus aktiven Schlaf. Lineare Eigenschaften der HFF (LF-Komponente der HFF-Rhythmus) könnten bei Risikoneugeborenen stärker verändert sein als die nichtlinearen im Vergleich zu den gesunden Neugeborenen.</p>
<p>Nelson et al., 1998 HFF der Risikoneugeborenen im Vergleich zu den gesunden</p>	<p>Bei intensivmedizinisch behandelten Neugeborenen (unterschiedliche Krankheitsursachen) findet man eine Zunahme der Regularität bzw. eine höhere Ordnung von HFF (geringere ApEn).</p>
<p>Hoyer et al., 1998a neugeborene Ferkel unter transienter Hypoxie</p>	<p>Untersuchung von Komplexität, Surrogatendaten, Phasenbeziehungen. Unter Hypoxie findet sich stärkere HFF-AB-Kopplung und Überwiegen der nichtlinearen Eigenschaften. Werden die linearen Eigenschaften durch Störungen schwach oder verschwinden ganz, ist die Erfassung der nichtlinearen Komponente für vollständige Beschreibung der neurovegetativen Funktion besonders wichtig.</p>

Tab. 5. Übersicht über Studien der schlafstadienabhängigen Änderungen von instantanen Herzfrequenzfluktuationen (HFF) und Atembewegungen (AB) an Risikoneugeborenen mit Anwendung komplexer Signalanalyse-Verfahren. Vergleichbare tierexperimentelle Studien sind entsprechend gekennzeichnet. Ausserdem sind zwei allgemeinere relevante Studien zu Risikoneugeborenen aufgeführt (Nelson et al und Hoyer et al). SIDS-Neugeborene, Risikoneugeborene, die am SIDS verstorben waren. LLE, der größte Lyapunov-Exponent; D2, Korrelationsdimension; ApEn, approximierte Entropie; spektrale Leistung im LF, Niederfrequenzleistungsband.

1.3 Komplexität in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination in Abhängigkeit von der Narkosetiefe

1.3.1 Grundlagen der retikulothalamisch-kortikalen sowie kortikokortikalen Koordination und ihrer Komplexität sowie der Anästhesie-induzierten Bewusstlosigkeit

Neurophysiologische Grundlagen retikulothalamisch-kortikaler und kortikokortikaler Koordination

Projektionen der neokortikalen Neurone zum Thalamus sind wesentlich dichter als jene der aufsteigenden Bahnen des Rückenmarks und des Hirnstamms. Kortikothalamische Projektionen übersteigen die thalamokortikalen schätzungsweise um eine Größenordnung. Der Thalamus ist daher zwar das Tor (“the gate”) für die meisten sensorischen Signale auf ihrem Weg zum Neokortex, die kortikothalamischen Projektionen sind jedoch bedeutend massiver. Bis vor kurzem blieb die funktionelle Bedeutung der kortikothalamischen Bahnen unklar. Man hat mittlerweile gelernt, dass es drei Haupttypen der Neuronen im Thalamus gibt und dass damit eine Prävalenz kortikaler exzitatorischer oder inhibitorischer Aktivitäten von einer Feinbalance der elektrischen Erregungsaktivitäten dieser verschiedenen thalamischen Neuronentypen abhängt (Abb. 8). Zwei von diesen drei Neuronentypen projizieren in den Kortex (Relais- oder thalamokortikale Neurone) und sind glutamaterg (exzitatorisch). Neurone des Nucl. reticularis thalami (RTN in Abb. 8) sind GABAerg (inhibitorisch) und senden keine Projektionen zum Kortex, sondern projizieren zurück zu den thalamokortikalen Neuronen, womit sie die inhibitorische Schleife schließen. Die wichtigsten Inputs bekommen die Neurone des Nucl. reticularis thalami vom Neokortex und den thalamokortikalen Neuronen. Die intrinsisch-rhythmische Aktivität des Nucl. reticularis thalami wird durch Depolarisationen der GABAA-Rezeptor-Potentiale vermittelt (Bazhenov et al., 1999, Hobson & Pace-Schott, 2002). Der dritte Zelltyp, die GABAergen “local-circuit” Neurone finden sich vorwiegend in allen dorsalen Thalamuskernen der Katzen und Primaten (sowie im visuellen Thalamus der Nagetiere) in beträchtlichen (25%) Proportionen (nach Steriade, 2001a).

Sowohl die Entladungsfrequenz als auch die Synchronizität der Entladungen tragen zu effektiven Interaktionen im thalamokortikalen System in einer unabhängigen Weise bei. Ein ausreichendes Maß an Aktivität ist für das Zustandekommen der Synchronisierung erforderlich. Andererseits beeinflusst die „Emergenz“ der Synchronizität signifikant die Entladungsfrequenz. (Mit „Emergenz“ bezeichnen Lumer et al., 1997a, und Varela et al., 2001, die Selbstorganisation von qualitativ neuen neuronalen Aktivitätsmustern auf der Basis der zugrunde liegenden komplex wechselwirkenden Neuronenverbänden).

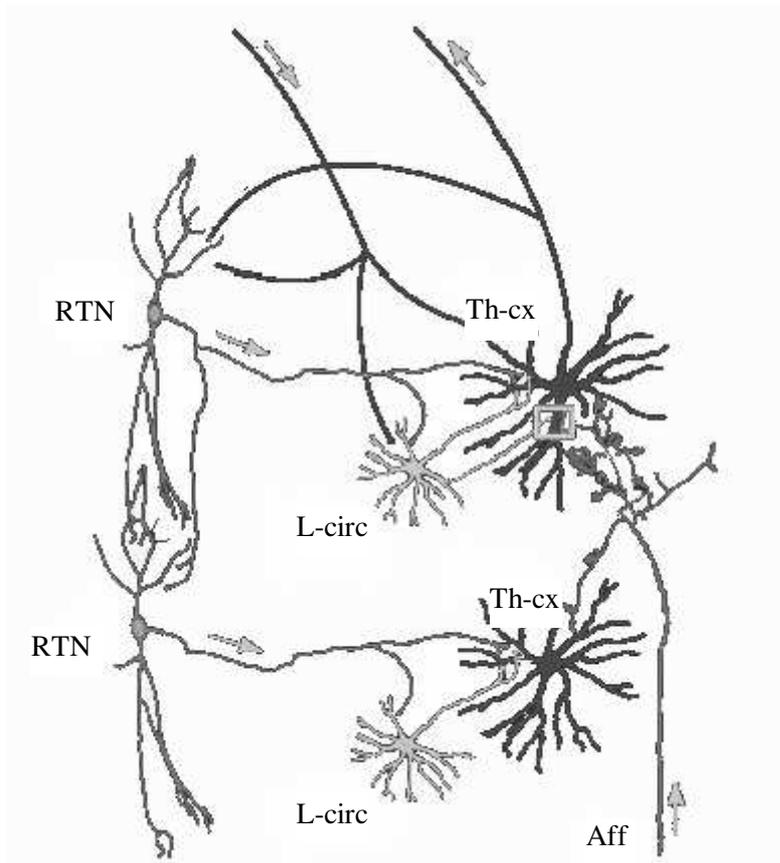


Abb. 8. Beziehungen zwischen dem GABA-ergen Nucl. reticularis thalami (RTN) und "local-circuit" (L-circ) Neuronen sowie deren Wirkung auf thalamokortikale (Th-cx) Neurone. Das obere Th-cx-Neuron erhält vorwiegend erregende Afferenzen (Aff.), während das untere Th-cx-Neuron weniger Kollateralen von afferenten Axonen bekommt. Die RTN-Neurone, welche mit dem oberen Th-cx-Neuron direkt verbunden sind (das obere RTN-Neuron), tragen zur weiteren Fazilitierung relevanter Aktivität bei, indem sie das Pool der L-circ-Neurone (das obere L-circ-Neuron) hemmen. Gleichzeitig wird die Aktivität der benachbarten RTN-Gebiete (das untere RTN-Neuron) durch axonale Kollaterale und dendro-dendritische Synapsen innerhalb des RTN supprimiert. Die Konsequenz ist eine gesteigerte Aktivität der Ziel-L-circ-Neurone (das untere L-circ-Neuron) sowie Hemmung der schwach erregten Th-cx-Neurone (das untere Th-cx-Neuron) in den Gebieten, welche dem aktiven Fokus benachbart sind (Steriade et al., 1986 und Steriade, 2001b).

Synchrone neuronale Aktivität ist eine charakteristische Komponente der retikulothalamisch-kortikalen Koordinationen. Um sie zu erfassen, ist die Aktivität von vielen Neuronen über Perioden von einigen Hundert Millisekunden durch Multi-unit- oder Feldpotential-Ableitungen zu analysieren (Nicoletis et al., 1995, Lumer et al., 1997b). Die letzteren werden definiert als ein bioelektrisches, im Extrazellulärraum aufgenommenes Potential, welches durch synchrone Aktivierung eines neuronalen Ensemble generiert wird (Nicholson, 1973). Es liefert daher Informationen über die synchronisierte neuronale Aktivität in der stimulierten Region (Lauritzen, 2001, Steriade & Amzica, 1994, Destexhe et al., 1999, Suzuki et al., 2002). Im Gegenteil dazu kann eine Aktivitätsanalyse an wenigen Nervenzellen zu Verlust von essentiellen Informationen über die wesentliche Netzwerkaktivität führen (Lumer et al., 1997b). Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit Feldpotentiale (Elektrothalamogramm)

abgeleitet (Abschnitt 4.2.1). Der Ableitungsort im Nucl. reticularis thalami entspricht nach Crabtree, 1999, dem somatosensorischen retikulären Sektor (vgl. Abb. 16 und Abb. 17 im Abschnitt 4.2.1).

Komplexität retikulothalamisch-kortikaler Interaktionen

Retikulothalamisch-kortikale Interaktionen sind nichtlinearer Natur (vgl. Lumer et al., 1997b, 1997a, Llinás et al., 2001, Friston, 2001, Faure & Korn, 2001, John et al., 2001, John, 2001 zu Nichtlinearitäten im kortikothalamischen System).

Kortikokortikale interareale und kortikothalamische Schleifen sind für die Koordination der Aktivitäten über weit verbreitete Territorien des Neokortex verantwortlich (Lumer et al., 1997a). Lumer et al. demonstrierten, dass ein kritisches Aktivitätsmaß erreicht werden muss, um synchrones Feuern zwischen den Neuronen dieser Schleifen auszulösen (Lumer et al., 1997b). Ein plötzlicher weiterer Zuwachs an Synchronizität ist mit einem plötzlichen Zuwachs an Varianz der neuronalen Aktivität assoziiert. Dieser abrupte, nichtlineare Effekt ist für die Phasenübergänge in den fern vom Gleichgewicht ablaufenden Prozessen charakteristisch („non-equilibrium phase transition“). Diese Befunde sprechen für nichtlineare Abhängigkeiten der synchronen Aktivität. Dabei ist die „reentry“ Aktivität in den reziproken Bahnen des thalamokortikalen Systems von wesentlicher Bedeutung (Sporns et al., 1991).

Eine Störung in kortikokortikalen and kortikothalamischen Schleifen reduziert beträchtlich die Aktivitäten spezifischer Neuronenpopulationen und verhindert das Zustandekommen der oben erwähnten Phasenübergänge. Sie kann zu einem Zusammenbruch der synchronen Aktivität der neuronalen Ensembles führen, ohne dabei deren Entladungsfrequenz zu beeinträchtigen (Lumer et al., 1997b). Dies könnte sich in einer veränderten Komplexität der retikulothalamisch-kortikalen Koordinationen widerspiegeln. Die Studien auf den zellulären und funktionell-bildgebenden Ebenen (Llinás et al., 2001) zeigten, dass thalamokortikale Koordination bzw. Resonanz nicht nur für eine normale Kognition essentiell ist. Deren Störung, in einem nichtlinear-dynamischen Sinne (z.B. eine Dysrhythmie), kann die Ursache einer Vielfalt von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sein (sog. thalamokortikale Dysrhythmien). Es wäre zu daher erwarten, dass eine Erfassung der Komplexität von durch Sedierung veränderten komplexen thalamokortikalen Koordinationen dieses komplexe System vollständiger und trennschärfer beschreibt als die Verfahren, die nur dessen linearen Eigenschaften berücksichtigen. Dies ist auch aus Erfahrung der Arbeiten von Witte et al. zu erwarten (Witte et al., 1999b).

Neurophysiologische Grundlagen der Anästhesie-induzierten Bewusstlosigkeit

Der Einfluss der Propofol-Sedierung auf das retikulothalamische System ist in der Literatur gut beschrieben und offenbar für die Wirkung des Narkotikums von wesentlicher Bedeutung (Fiset et al., 1999, Jasper & Koyama, 1968 und Baars, 1988 zitiert in Hameroff, 2001). Wesentliches elektrophysiologisches Korrelat für die eintretende Bewusstlosigkeit könnte dabei die thalamokortikale Hyperpolarisation sein, die zur Blockade der Informationsübertragung der afferenten thalamokortikalen Signale führt. Diese Hyperpolarisation wird durch direkte oder indirekte agonistische bzw. potenzierende Wirkung des Propofol an inhibitorischen GABAergen Synapsen in der mesenzephalen Formatio reticularis bzw. dem Nucl. reticularis thalami vermittelt (Abb. 9, Alkire et al., 2000). Propofol bewirkt in diesem System auch eine Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses, die mit dieser Hemmwirkung verbunden sein könnte (Fiset et al., 1999).

Die Zwischenhirnregionen, insbesondere der Nucl. reticularis thalami, sind in Abb. 9b besonders hervorgehoben. Sie werden als ein spezifischer Angriffsort der Inhalations- und Injektions-Anästhetika bei Menschen angesehen. Diese wirken an zahlreichen Interaktionspunkten innerhalb der thalamokortikalen, kortikothalamischen und retikulothalamischen Schleifen und verursachen die thalamokortikale Hyperpolarisation durch mehrere Mechanismen: Direkte Hyperpolarisation, GABA-Rezeptor-Agonismus, sowie Antagonismus an cholinergen und Glutamat-Rezeptoren (Alkire et al., 2000).

Die retikulothalamisch-kortikalen Aktivitätsmuster unter Sedierung bzw. Neuroleptanalgesie entsprechen mit ihrem typischen Deltaband-Leistungsspektrum einem ruhigen Wachzustand oder Benommenheit (Pinault et al., 2001, Contreras et al., 1997, Contreras & Steriade, 1996, Contreras et al., 1996). Dieser Status könnte dem hier angestrebten der schwächeren Propofol-Sedierung ähnlich sein.

1.3.2 Bisherige Anwendung derartiger Verfahren zur Beschreibung der Narkosetiefe

Die Vor- und Nachteile von verschiedenen, zur Zeit verfügbaren linearen und komplexen Verfahren zur Korrelation der Anästhesietiefe mit dem Vigilanzzustand bzw. Propofol-Blutspiegeln anhand der verschiedenen originalen physiologischen und davon abgeleiteten linearen und Komplexitätsparameter werden eingehend von Heier & Steen, 1996, sowie aktuell von Drummond, 2000, Hameroff, 2001, und Hoymork et al., 2000, beschrieben. Tab. 6 fasst diese zusammen. Insbesondere auf die Bispektralindex-Analyse (BIS) wird in Strachan & Edwards, 2000, Sleight & Donovan, 1999, Glass et al., 1997, und Doi et al., 1997, eingegangen.

Der Bispektral-Index (BIS) erwies sich neben den evozierten akustischen Potentialen mittlerer Latenz als – statistisch gesehen - bester Indikator der Sedierungstiefe und unter bestimmten Bedingungen auch der entsprechenden Propofol-Blutspiegel (Doi et al., 1997). (Der Bispektral-Index erfasst einen Teil nichtlinearer Eigenschaften der Koordinationen.) Dies ergab allerdings eine für die individuelle Nutzung in der Routine der Intensivmedizin inakzeptabel niedrige Sensitivität und Spezifität. Auch besteht eine deutliche Varianz bei den häufigen anästhetischen multimedikamentösen Regimes, z.B. bei Anwendung von Opioiden (Sebel et al., 1997) und Gasnarkotika (Glass et al., 1997), zusammengefasst in Drummond, 2000. Dementsprechend variieren bzw. überlappen sich die absoluten BIS-Größen, je nach konkretem Fall, erheblich.

Die evozierten akustischen Potentiale mittlerer Latenz und ihre abgeleiteten Parameter (insb. N_b -Latenzen und 40 Hz Spektralleistung in N_a - P_a - N_b -Komplex (Schwender et al., 1991, Goto et al., 2001) erwiesen sich zwar in vielen Studien als ein noch sensitiverer Parameter der Sedierungstiefe als der Bispektral-Index (schärfere Diskriminierung der Wachheitszustände, Gajraj et al., 1999 Schraag et al., 1999, Iselin-Chaves et al., 2000, Haberham et al., 2000, Palm et al., 2001, Zhang et al., 2001b bzw. Drummond, 2000). Bisher bleiben diese aber aufgrund der damit verbundenen komplizierten und nicht automatisierten Datenverarbeitung und der noch fehlenden Erfahrung bei verschiedenen therapeutischen Regimes den Sonderfällen vorbehalten. Sie sind aber weiterhin gerade aus (patho-)physiologischer Sicht für das Verständnis der neuronalen Korrelate der Anästhesie vom prinzipiellen Interesse, weil dabei ein definierter Bereich sensorischer intrathalamischer Informationsverarbeitung analysiert wird.

Derivate des spontanen EEG	Evozierte Potentiale	Verschiedene Verfahren	
Spektrale Eckfrequenz	P300	Kraniofaziale Elektromyographie	Kontingente negative Variation
Medianfrequenz	Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP)	Respiratorische Sinusarrhythmie	Kontraktilität des unteren Ösophagus-sphinkters
Quotienten spektraler Leistungen	Auditorische Steady-state-Antwort (ASSR)	Herzfrequenzvariabilität	Elektroretinographie
Bispektralindex (BIS)	Kohärente Frequenz der ASSR		

Tab. 6. Methoden, welche zur Bestimmung der Sedierungstiefe genutzt worden sind. (nach Hameroff, 2001, und Drummond, 2000)

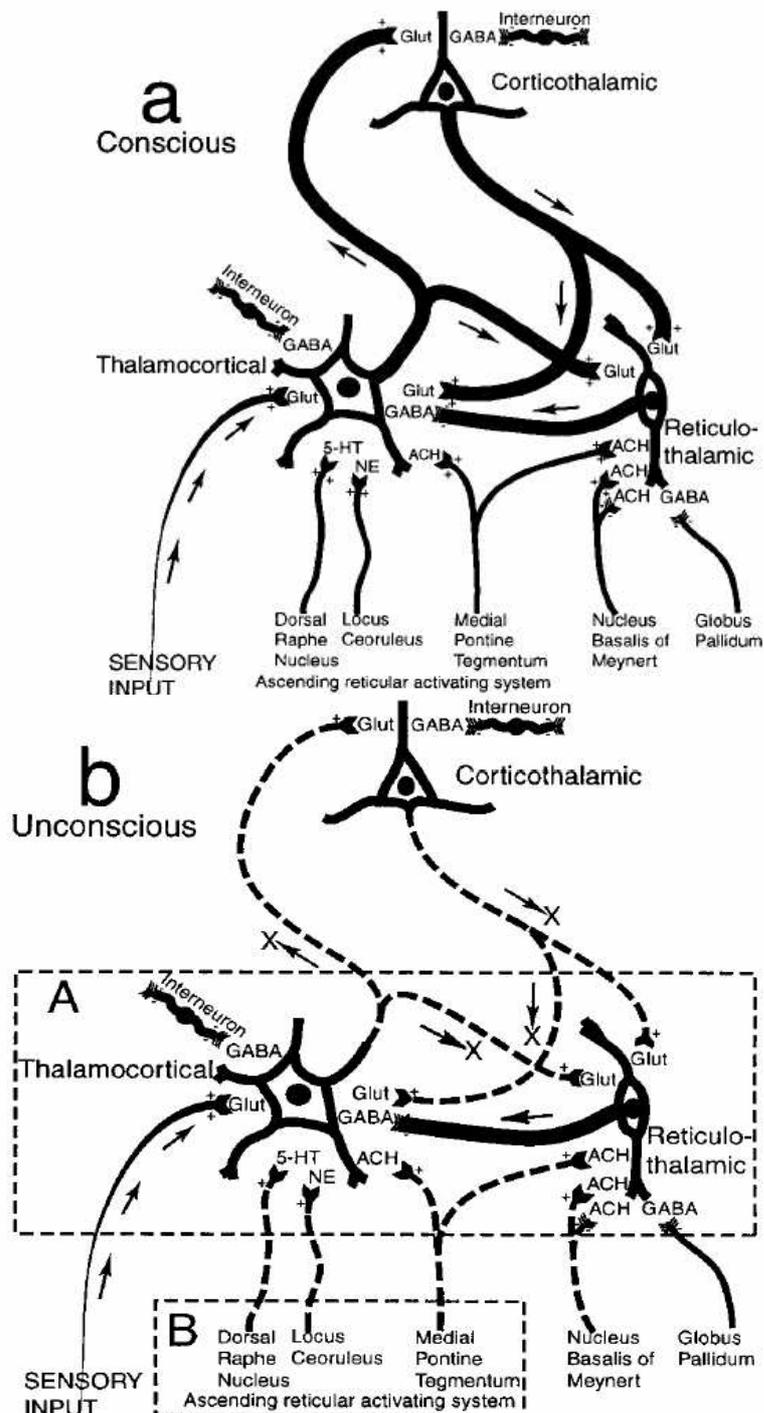


Abb. 9. Ein neuroanatomisches / neurophysiologisches Modell der Anästhesie-induzierten Bewusstlosigkeit. Die Hauptrolle spielen die thalamokortikalen, kortikothalamischen und reticulo-thalamischen Zellen. (a) Das System während des Bewusstseins: Sensorische Informationen werden durch den Thalamus vermittelt. (b) Das System während der Anästhesie-induzierten Bewusstlosigkeit: Verarbeitung sensorischer Informationen ist auf der Ebene des Thalamus infolge einer thalamokortikalen Hyperpolarisation blockiert. Diese schaltet die thalamokortikalen Zellen vom tonischen in den Burst-Entladungsmodus. Abkürzungen: ACH, Acetylcholin; 5-HT, 5-Hydroxy-Tryptamin; GABA, Gammaaminobutter-Säure; Glut, Glutamat; NE, Noradrenalin. Alkire et al., 2000.

Zhang et al. stellten eine Studie an 27 gefäßchirurgischen Patienten unter Allgemeinanästhesie mit Sevofluran-, Isofluran-, Propofol- oder Desfluran-Narkosen vor (Zhang et al., 2001a). Sie bestimmten bei ihnen die Korrelation zwischen dem Beobachter-

basierten Wachheit-/ Sedierungs-Score und der Lempel-Ziv-Komplexitätsanalyse des EEG zur Beschreibung der Sedierungstiefe. Bei dieser Art der Komplexitätsanalyse handelt es sich um ein nichtlineares Echtzeit-Verfahren zur Bestimmung der Sedierungstiefe aus der Komplexität des spontanen EEG. Sie konnten die Änderungen der Sedierungstiefe von Wachheit bis zur tiefen Narkose mit einer Genauigkeit von 93% für die o.g. Korrelation angeben. Eine Analyse der Sedierungstiefe mit Hilfe von approximierter Entropie, Spektralentropie und Medianfrequenz lieferte eine weniger genaue Korrelation. Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe sind mit unserem Ansatz aus methodischen Gründen nicht direkt vergleichbar. Sie weisen aber darauf hin, dass durch Komplexitätsschätzungen des EEG grundsätzlich eine empfindlichere Kennzeichnung der Propofol-Sedierungstiefe möglich ist als mit den herkömmlichen Verfahren (approximierte und spektrale Entropie sowie die Medianfrequenz).

Eine Vorhersage von Sedierungszuständen, wie etwa das Auftreten eines BSM, wurde jüngst durch fortlaufende Bestimmung der Interrelationen langsamer Frequenzkomponenten (0 - 2,5 Hz) und Oszillationen höherer Frequenzbänder (3 - 7.5 und 8 - 12 Hz) auf der Basis einer Kurzzeit-Kohärenzanalyse erreicht (Witte et al., 1999b, Arnold et al., 1998). Letztere Methoden wurden inzwischen klinisch zur Erfassung der Sedierungstiefe bei tiefer Propofol-Sedierung validiert (Leistritz et al., 1999, Witte et al., 1999b). Jedoch fehlen bislang Aussagen über die Anwendung dieser EEG-Analyseverfahren bei moderater Sedierung, also etwa 1/3 der für BSM nötigen Propofoldosis.

John et al. haben erstmalig einen bezüglich der Sedierungsmethode invarianten Zusammenhang zwischen der Sedierungstiefe und den Anästhetikawirkungen demonstriert (John et al., 2001). Das wurde anhand einer quantitativen neurometrischen linearen EEG-Analyse erreicht (John et al., 1988). Präfrontale, frontale, präzentrale und diencephale (insb. thalamische) Hirnareale sind in die Generierung und Koordination der EEG-Frequenzkomponenten eingeschlossen und zeigten während des Bewusstseinsverlusts eine persistierende und bei der Wiederkehr des Bewusstseins reversible Hypersynchronie der langsamen Wellen unabhängig vom Anästhesieverfahren (Steriade et al., 1993, Contreras & Steriade, 1997, Fiset et al., 1999, Hoffman et al., 1999, Hughes & John, 1999).

Während des Bewusstseinsverlustes wurden folgende EEG-Veränderungen beschrieben, die mit dem Wiedererlangen des Bewusstseins wiederkehrten: (i) globale Erhöhung der absoluten Leistungsspektraldichte zwischen 1,5-25 Hz bei einer globalen Erniedrigung der Gammaband-Leistungsspektraldichte; (ii) Verlust der posterioren Alpha-Dominanz und ein initialer Shift zu frontaler Alpha- und Betadominanz während der Sedierungszeit, welche sich

bei Vertiefung der Sedierung zu einer Anteriorisierung der verstärkten Delta- und Theta-Leistungsspektraldichte entwickelte, ohne dass eine signifikante Änderung der Gammaband-Leistungsspektraldichte auftrat; (iii) „hypercoupling“ zwischen den präfrontalen und frontalen Regionen jeder Hemisphäre bei Entkopplung der anterioren und posterioren Regionen innerhalb jeder Hemisphäre sowie zwischen den homologen Regionen der Hemisphären; (iv) eine anteriorisierte Hypersynchronie wurde unveränderlich den neuroanatomischen Strukturen zugeordnet, welche z. B. in PET-Studien von Fiset et al. der Entstehung der Propofol-induzierten Bewusstlosigkeit zugeordnet wurden (Fiset et al., 1999, vgl. Abschnitt 1.3.1, Abb. 9). Das wird auch durch die Resultate der neuroelektrophysiologischen Arbeiten von Steriade et al. (Steriade et al., 1993, Contreras & Steriade, 1997) sowie der signalanalytischen Studien von Witte und Schack unterstützt (Witte et al., 1999b, Schack et al., 2001). Daraus bietet sich eine Untersuchung dieses Ansatzes in der aktuellen Fragestellung durch neue Verfahren mit breiterer Erfassung komplexer Eigenschaften an (vgl. Abschnitte 1.3.1 und 1.1.2.2). Diese komplexe Analyse soll sich auf die erwähnten Frequenzbänder des EEG und Hirnregionen beziehen (Genaueres im methodischen Abschnitt 4.2).

3 Ziele und Aufgabestellungen der Arbeit

3.1 Simultane Erfassung linearer und komplexer Eigenschaften neurovegetativer Koordinationen im Schlaf menschlicher Neugeborener

3.1.1 Quantitative Beschreibung der linearen und komplexen Eigenschaften respirokardialer Koordination bei gesunden Neugeborenen in Abhängigkeit von den Schlafstadien

Folgende Hypothesen sollen verifiziert/ falsifiziert werden:

- (i) Die MIF-Parameter der AB und HFF könnten eine durchgehend unterschiedliche Ausprägung in den beiden Verhaltenszuständen des ruhigen und aktiven Schlafes bei Neugeborenen aufweisen. Somit könnten diese Parameter eine vollständigere Klassifizierung der neonatalen Schlafstadien ermöglichen als dies bisher mit einzelnen linearen und Komplexitätsparametern möglich ist.
- (ii) Die vagal und sympathisch vermittelten Anteile der HFF sowie der HFF-AB-Interaktion können unterschiedliche Komplexitätseigenschaften aufweisen. Das könnte sich darin äußern, dass die Parameter der MIF sowie deren Korrelation zu den linearen Spektralparametern für die physiologisch definierten Spektralbereiche der HFF und AB unterschiedlich sind.

Deshalb wollen wir durch quantitative Kennzeichnung der Komplexität von HFF und AB durch AMIF sowie der respirokardialen Koordination durch CMIF anhand der nicht-invasiv erfassten HFF und AB

- bei gesunden Neugeborenen Schlafstadien-abhängige Änderungen dieser Parameter untersuchen;
- die vagalen und sympathischen Steuerungseinflüsse auf AB und HFF durch die Komplexitätsparameter der AMIF und CMIF abschätzen;
- diese linearen und Komplexitätseigenschaften der HFF und AB von Neugeborenen jeweils im ruhigen und aktiven Schlaf vergleichen.

3.1.2 Vergleich der linearen und komplexen Eigenschaften respirokardialer Koordination bei gesunden und Risikoneugeborenen

(i) Die verschiedenen Belastungen, welche die Gruppe der untersuchten Risikoneugeborenen auszeichnen, beeinflussen alle im unterschiedlichen Maße das neurovegetative Nervensystem. Eine fötale und perinatale Mangelversorgung geht mit morphologischen wie funktionellen Anpassungsprozessen des Feten einher. Die perinatale Asphyxie, 5 Minuten APGAR-Wert unter 7 sowie die Hypotrophie stellen Risikofaktoren für die Ausbildung des plötzlichen Kindstodes dar. Die hier untersuchten Risikoneugeborene sind nach Majnemer et al., 1993, als sog. „low risk“ Neugeborene einzustufen.

Folgende Hypothese soll verifiziert/ falsifiziert werden:

- die neurovegetative Organisation könnte durch die erwähnten Belastungen ebenfalls Veränderungen erfahren. Das kann die Ausprägung der hier zu untersuchenden Komplexitätsparameter der HFF und AB beeinflussen. Dabei könnte die Beurteilung unter Berücksichtigung der Resultate aus funktionell unterschiedlichen Frequenzbereichen Zuordnungen zu neurovegetativen Veränderungen erlauben.

(ii) Entsprechend den Resultaten aus der Literatur ist eine fötale Mangelversorgung je nach untersuchter Funktion mit Retardierung, zum Teil aber auch einer Akzeleration der Entwicklung verbunden. Eine Akzeleration wurde für hirnstamm-vermittelte Funktionen beschrieben (betreffend das auditorische System und weitere Systeme nach Henderson-Smart et al., 1983, sowie neurovegetative Hirnstammfunktionen nach Eiselt, 2002). Die linearen und komplexen Komponenten der HFF und AB bei Risikoneugeborenen können auf unterschiedliche Weise (z.B. zu verschiedenen Zeitpunkten) heranreifen. Damit werden solche Neugeborene eher lebensgefährlichen Situationen ausgesetzt als gesunde Neugeborene (Schubert et al., 1996).

Folgende Hypothese soll verifiziert/ falsifiziert werden:

- für die neurovegetative Modulation der AB und der damit verbundenen zentralnervösen Herzfrequenzbeeinflussung wäre auch eine akzelerierte Entwicklung im Vergleich zur Gruppe der gleichaltrigen gesunden Neugeborenen zu vermuten. Dies könnte sich in den zu untersuchenden Komplexitätsparametern (AMIF, CMIF) niederschlagen.

Deshalb wollen wir durch quantitative Kennzeichnung der Komplexität von HFF und AB durch AMIF sowie der respirokardialen Koordination durch CMIF anhand der nicht-invasiv erfassten HFF und AB

- bei Risikoneugeborenen Schlafstadien-abhängige Änderungen dieser Parameter untersuchen;
- die vagalen und sympathischen Steuerungseinflüsse auf AB und HFF durch die Komplexitätsparameter der AMIF und CMIF abschätzen;
- diese linearen und Komplexitätseigenschaften zwischen den beiden Gruppen von Neugeborenen jeweils im ruhigen und aktiven Schlaf vergleichen.

3.2 Komplexität in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein

3.2.1 Quantitative Beschreibung der linearen und komplexen Eigenschaften der retikulothalamisch-kortikalen und kortikokortikalen Koordination unter zwei verschiedenen Sedierungstiefen

Bislang wurden keine Untersuchungen zur quantitativen Charakterisierung der retikulothalamisch-kortikalen Koordination durch Komplexitätsanalyse durchgeführt, um die Sedierungstiefe zu erfassen. Dieses System gilt jedoch als ein wesentlicher Angriffspunkt von Sedativa und weist komplexe Eigenschaften auf. Es ist möglich, dass die Veränderungen dieser Koordinationen empfindlich die Narkosetiefe erfassen.

Die physiologischen Beziehungen der linearen und komplexen Eigenschaften der retikulothalamisch-kortikalen Koordination unter Propofol-Sedierung sind noch nicht systematisch untersucht worden.

In der vorliegenden Arbeit soll deshalb an einem neu zu etablierenden Tiermodell der graduellen Propofol-Sedierung bei Normothermie an 7 Wochen alten Schweinen untersucht werden, ob verschiedene Propofol-Sedierungstufen mit Hilfe der MIF besser beschrieben werden können (vgl. Kapitel 4.2). Das gewählte Schweine-Tiermodell eignet sich für diese Fragestellung gut. Es ist in der neurowissenschaftlichen Forschung (unter anderem auch in den Studien zur Sedierungstiefenbestimmung) seit Jahren als ein Tiermodell mit großer Nähe zur Human(patho-)physiologie etabliert (Rampil et al., 1988, Tumbleson & Schook, 1996, Lagerkranser et al., 1997, Kuhnen et al., 1999, Walter et al., 2000, Martoft et al., 2001).

Folgende Hypothese soll verifiziert/ falsifiziert werden:

- Komplexitätsparameter der retikulothalamisch-kortikalen Koordination sind verlässlichere Indikatoren veränderter Spontanaktivität von ECoG und thalamischen Feldpotentialen, die durch graduelle Propofol-Sedierung verursacht werden, als die bisher bekannten linearen Parameter.

3.2.2 Anwendung dieser Verfahren zur Beschreibung der Narkosetiefe

Die zurzeit verfügbaren elektrophysiologischen Verfahren zur Kennzeichnung und fortlaufenden Überwachung der Sedierungstiefe erlauben keine individualspezifische Kontrolle der Sedierungstiefe und können deshalb bettseitig nicht genutzt werden.

Der gewählte experimentelle Ansatz (siehe Abschnitt 4.2) ermöglicht eine Verifizierung der Aussagefähigkeit linearer und komplexer Verfahren der Analyse hirnelektrischer Aktivität hinsichtlich der Propofol-Sedierungstiefe. Bislang fehlt eine Validierung aussichtsreicher komplexer Verfahren im Vergleich mit den gut untersuchten linearen Verfahren. Deshalb soll die Aussagefähigkeit von Komplexitätsmaßen AMIF und CMIF im Vergleich zu linearen Parametern bei gradueller Propofol-Sedierung im Tierexperiment untersucht werden.

Folgende Hypothese soll verifiziert/ falsifiziert werden:

- aus den Resultaten der Analyse komplexer retikulothalamisch-kortikaler Koordination in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe (entsprechend dem Abschnitt 3.2.1) lassen sich klinisch fassbare Monitoringparameter zur Kennzeichnung gradueller Sedierung ableiten.

Um die beiden Hypothesen in Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 zu überprüfen, wollen wir

- am Schweine-Tiermodell die Unterschiede in retikulothalamisch-kortikaler Koordination
- in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe durch Propofol (Burst-Suppression-ECoG und moderate Sedierung mit 1/3 der Dosis für Burst-Suppression-Muster)
- durch Analyse des ECoG und der intrathalamischen Feldpotentiale des Nucl. reticularis thalami (RTN)
- mit Hilfe der MIF und linearen Verfahren (spektrale Leistungsanalyse, Augmented Delta Ratio und Kohärenz) quantitativ beschreiben.

4 Probanden, Patienten, Versuchstiere und Methoden

4.1 Neurovegetative Koordinationen im Schlaf menschlicher Neugeborener

Der gesamte Ablauf der Datenerfassung und Signalanalyse wird in Abb. 12 zusammengefasst und im Folgenden erläutert.

4.1.1 Probanden und Patienten

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Gestationsalter ausgehend vom erster Tag der letzten Regelblutung, dem Ergebnis der Untersuchung zur postnatal neurologischen und somatischen Reife (Hoepfner & Rautenbach, 1972; Saint-Anne Dargassies, 1977), der Reife der EEG-Muster (Dreyfus-Brisac, 1979b) und der Messung von Körperlänge und Kopfumfang bestimmt.

Es wurden 6 reife (39 ± 1) normotrophe gesunde sowie 7 reife (38 ± 1) normo- ($n=2$) und hypotrophe ($n=5$) Risiko-Neugeborene untersucht. Als Untersuchungstag wurde der 4. bis 7. Lebenstag gewählt (Tab. 7).

4.1.1.1 Gesunde Neugeborene

Das mittlere Geburtsgewicht der 6 normotrophen gesunden Neugeborenen betrug 3163 ± 266 g. Alle Neugeborenen waren in der klinischen und neurologischen Untersuchung (Saint-Anne Dargassies, 1977) unauffällig. Die EEG-Muster waren altersgerecht (Dreyfus-Brisac, 1979a). Die polygraphische Untersuchung zeigte keine kardialen und respiratorischen Abnormitäten. Der 5 Minuten-APGAR-Wert war größer als 7, und es erfolgte keinerlei Medikation. Alle untersuchten Neugeborenen wiesen zu keinem Zeitpunkt Anzeichen für eine Missbildung des Herzens oder Störungen der Lungenfunktion auf.

4.1.1.2 Risikoneugeborene

Bedingung für die Aufnahme in die Gruppe der Risikoneugeborenen war das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren (Speer & Gahr, 2000): Hypotrophie definiert als Geburtsgewicht unter 2500 g, 5 Minuten APGAR-Wert unter 7, Nabelschnurvenen-pH-Wert unter 7,15 bei einem Konzeptionsalter zwischen 37. und 41. SSW.

Das mittlere Geburtsgewicht der 7 Risiko-Neugeborenen betrug 2467 ± 698 g. Alle Risikoneugeborenen waren in der klinischen und neurologischen Untersuchung (Saint-Anne Dargassies, 1977) unauffällig, spontan atmend ohne CPAP am Untersuchungstag. Die EEG-Muster waren bei fünf der sieben Risikoneugeborenen abnorm (EEG-Reife 2-4 Wochen retardiert), bei den übrigen zwei altersgerecht (Dreyfus-Brisac, 1979a). Die polygraphische Untersuchung zeigte bei einigen Risikoneugeborenen kardiale bzw. respiratorische

Abnormitäten (visuell beurteilt: eingeschränkte HFF (silent aber reaktiv (<5 Schläge/Minute, mit Reaktion auf Reizung)) und Apnoephasen zwischen 5 und 20 sec ohne Bradykardie). Der 5 Minuten-APGAR variierte zwischen 4 und 9. Es erfolgte keinerlei Medikation.

Probanden- bzw. Patienten-Nummer	LT	G	GG	GA	Nabel-venen-pH	APGAR 1 Min	APGAR 5 Min	APGAR 10 Min
Gesunde Neugeborene								
2	4	m	2980	40	7.220	8	9	10
3	4	m	3200	39	7.230	9	10	10
4	3	w	3370	38	7.350	9	10	10
5	5	m	2910	39	7.200	8	8	9
7	4	m	2950	39	7.250	8	8	9
8	4	w	3570	39	7.210	8	9	10
Risikoneugeborene								
97 *	5	m	2000	38	7,26	9	9	10
100 *	4	w	2080	40	7,02	7	9	8
102 *	4	w	2350	37	7,28	9	9	9
128 *	5	m	2370	39	7,08	7	8	7
154 *	6	w	1750	37	7,25	4	7	10
284	7	w	2900	37	7,7	6	6	8
292	7	m	3820	40	7,157	2	4	7

Tab. 7. Übersicht über Probanden und Patienten (LT, Lebenstag; G, Geschlecht; GG, Geburtsgewicht; GA, Gestationsalter; * hypotroph)

4.1.2 Methoden

4.1.2.1 Polygraphische Untersuchung

Die AB wurden in der Gruppe der gesunden Neugeborenen ausschließlich mittels Impedanzrespirographie, in der Gruppe der Risikoneugeborenen mittels Impedanz- (n=4) und mittels Thermistorrespirographie (n=3) erfasst. Bei der Impedanzrespirographie handelt es sich um eine fortlaufende Messung der Änderung elektrischer Leitfähigkeit durch atemabhängige Veränderung des Luftgehaltes von Lungengewebe zwischen den beidseitig lateral am Abdomen angebrachten Klebe-Elektroden (2 cm oberhalb des Nabels). Durch Thermistorrespirographie werden mittels eines Thermistors fortlaufend am Naseneingang die Temperaturänderungen registriert, welche durch den nasalen Atemluftstrom bedingt ist (Biomonitor Zwönitz, Riha, 1976). Da die Komplexitätsparameter, welche wir durch die MIF erfassen, von der Amplitude und Form des Signals unabhängig sind, sind die beiden Aufzeichnungsmethoden vergleichbar (vgl. Abschnitt 1.1.2.3, Abb. 4). Das EKG wurde über zwei im rechten und linken lateralen Thoraxbereich applizierte Elektroden aufgezeichnet.

4.1.2.2 Datenanalyse

Vorverarbeitung

Das EKG und die AB (Abb. 10-11) wurden analog auf Band gespeichert (TESLA EMM 140). Die Digitalisierung erfolgte offline mit 1024 Hz Abtastrate. Aus dem R-Zacken-getriggerten EKG-Signal wurden fortlaufend die RR-Abstände mit einer Genauigkeit von $\pm 0,49$ msec gebildet. Die so entstandene äquidistante instantane Herzfrequenzkurve wurde durch einen 2 Hz Tiefpass-FIR-Filter geglättet. Anschließend wurden die Kurven nochmals auf evtl. Datenverlust durch Vorverarbeitung hin visuell kontrolliert und mit 34,13 Hz Abtastrate gespeichert (Watisa Signalanalyse-Software, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, Universität Jena). Bei keinem der untersuchten Neugeborenen trat das Cardiac Aliasing (Atemfrequenz/Herzfrequenz-Quotient $> 0,5$) auf (Witte et al., 1993, Rother et al., 1989). Die mittlere Länge der ausgewählten Intervalle für jede Schlafphase betrug jeweils 204 ± 2 und 212 ± 15 Sekunden für die Gruppe der gesunden bzw. der Risikoneugeborenen (Abb. 10 und Abb. 11).

Klassifikation der Schlafphasen

Der ruhige und aktive Schlaf wurden nach Prechtl klassifiziert (Prechtl, 1968, Prechtl et al., 1968). Zusätzlich wurde das EEG visuell beurteilt (Curzi-Dascalova et al., 1985), wenn Unsicherheiten bei Klassifikation nach Prechtl allein bestanden.

Berechnung der Parameter

Während des ruhigen und aktiven Schlafs wurden mit einer im Institut entwickelten Matlab-Anwendung (Matlab® 6.1, R13, Hoyer et al., 2002, Hoyer et al., 2003) berechnet:

1. Lineare Parameter als Standardmaße zur Kennzeichnung der Schlafphasen.
 - i. Die Spektralanalyse der HFF und AB in drei Frequenzbändern: Hochfrequenzband (HF), Tieffrequenzband (LF, low frequency) sowie Totalband (vgl. Tab. 8);
 - ii. Die Maxima der Kohärenz zwischen HFF und AB im Totalband als lineares normalisiertes Maß des Kreuzleistungsspektrums und damit der linearen Koordination;
 - iii. Die Auto- und Kreuzkorrelationsfunktionen als zeitliches Maß der linearen statistischen Abhängigkeiten im Total- und HF-Band.
2. Komplexitätsparameter: Die Auto-Mutual-Information-Function (AMIF-Abfälle) sowie die Cross-Mutual-Information-Function (CMIF-Maxima) der

HFF und AB als Maße für Komplexität bzw. komplexe Koordination dieser zwei Signale (Details im Abschnitt 1.1.2.2).

Frequenzband-Bezeichnung	Leistungsspektrum, von – bis, in Hz	Physiologische Bedeutung	Literatur
Totalband	0.01-2.0	Umfasst das gesamte Leistungsspektrum, in welchem respirokardiale Aktivitäten gefunden werden	Rother et al., 1988; Baldzer et al., 1989
LF	0.04 – 0.20	Blutdruckwellen analoge HFF; vermittelt durch sympathisches u. parasympathisches System	Giddens & Kitney, 1985; Van Ravenswaaij-Arts et al., 1994
HF	0.2-2	Atemzyklus-abhängige Oszillationen; vermittelt durch parasympathisches System allein	Van Ravenswaaij-Arts et al., 1994

Tab. 8. Übersicht über die in dieser Studie genutzten Bänder der HFF- und AB-Spektralleistung.

Die AMIF und CMIF wurden im HF und Totalband in unterschiedlicher zeitlicher Auflösung (bit/sample und bit/second) kalkuliert. Diese Art zeitlicher Auflösung bezeichnen wir als “local time scale” AMIF. Das heißt, es werden aus der AMIF Komplexitätsparameter berechnet, welche einer zeitlichen Vorhersage des Signals innerhalb eines eng umschriebenen – lokalen – Zeitintervalls zwischen zwei geschätzten Werten entsprechen. Dabei werden naturgemäß nur die in diesem Intervall wirksamen physiologischen Abhängigkeiten innerhalb des vorgegebenen Intervalls τ erfasst (lokale Abhängigkeiten). Im Gegensatz dazu erfasst die von Hoyer et al. eingeführte Total-AMIF alle durch das τ definierten zeitlichen Abhängigkeiten (Hoyer et al., 2003).

Nach $0 \leq \text{MIF}(\tau) \leq \log_2 \varepsilon$ wird für jedes τ die untere Grenze erreicht, wenn es keine statistische Abhängigkeiten bei relativer Messgenauigkeit ε gibt ($0 < \varepsilon < 1$). Die Obergrenze wird erreicht, wenn es seine deterministische Beziehung mit Genauigkeit ε gibt. In dieser Studie nutzten wir $\varepsilon = 1/8$. Das entspricht einer Partitionierung des Amplitudenbereichs jedes Signals in 8 Bins, d.h., einer relativen Genauigkeit von 12.5%. Damit repräsentiert $\text{MIF}(\tau) = -\log_2 0.125 = 3$ bits die maximal mögliche Information des Signals, welche wir in unserem Fall messen können. Die “local time scale” AMIF-Abfälle wurden (i) auf der Grundlage einer Vorhersage bis zum nächsten Wert ($\tau \approx 30$

msec) sowie (ii) mit einem dem nächsten Herzschlag entsprechenden τ berechnet ($\tau \approx 400$ msec). Diese wurden auf mittlere RR-Intervalle (d.h., bit/sec) genormt. Einzelheiten dieser Herangehensweise zur Zeitreihenanalyse im kardiovaskulären System wurden systematisch von Hoyer et al. beschrieben (Hoyer et al., 2003).

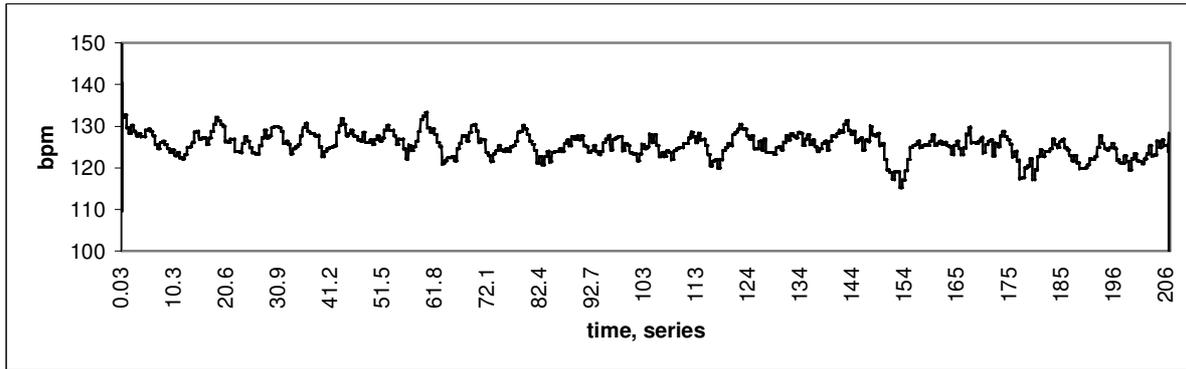
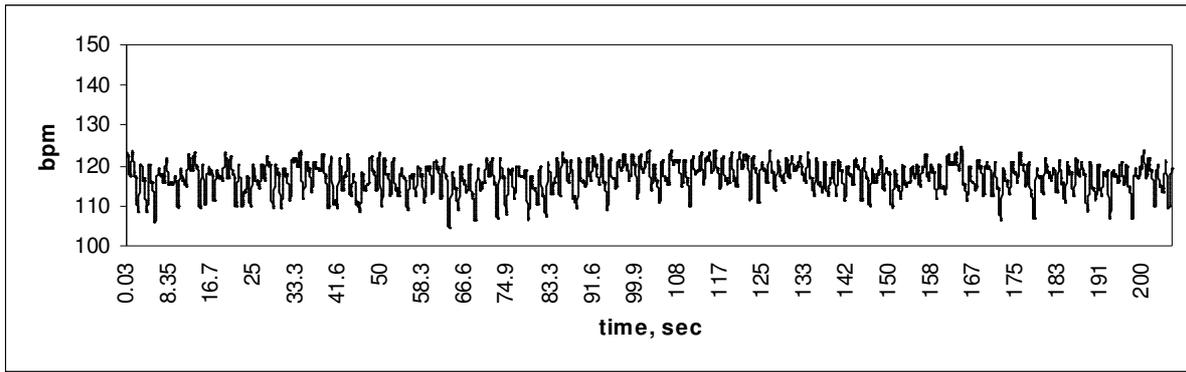
3. Beziehungen (Korrelationen) der AMIF-Abfälle und Spektralleistungs-Parameter im ruhigen und aktiven Schlaf für beide Arten der Mutual Information Function auf "local time scale" Basis. Das heißt, es wurden die Korrelationen der HFF- und AB-Auto-Abhängigkeiten in ihrer Beziehung zu den linearen Spektralleistung-Parametern in den beiden Schlafphasen untersucht. Die Analyse wurde in Total- und HF-Band durchgeführt. Die Korrelationen wurden durch Pearsons Korrelationskoeffizienten (R^2) beschrieben (Excel®, Microsoft®, Redmond, USA).

Die obigen Parameter wurden (i) im ruhigen versus aktiven Schlaf mittels Wilcoxon-Rang-Summen-Tests für verbundene Stichproben sowie (ii) bei gesunden versus Risikoneugeborenen mittels des nicht-parametrischen Tests für unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-Test) bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ statistisch analysiert (SPSS 11.5, SPSS Inc., USA). Zur statistischen Absicherung der Korrelationen von AMIF-Abfällen und Spektralleistungs-Parametern wurden Kurvenanpassungstests (mit R^2) durchgeführt (SPSS 11.5, SPSS Inc., USA).

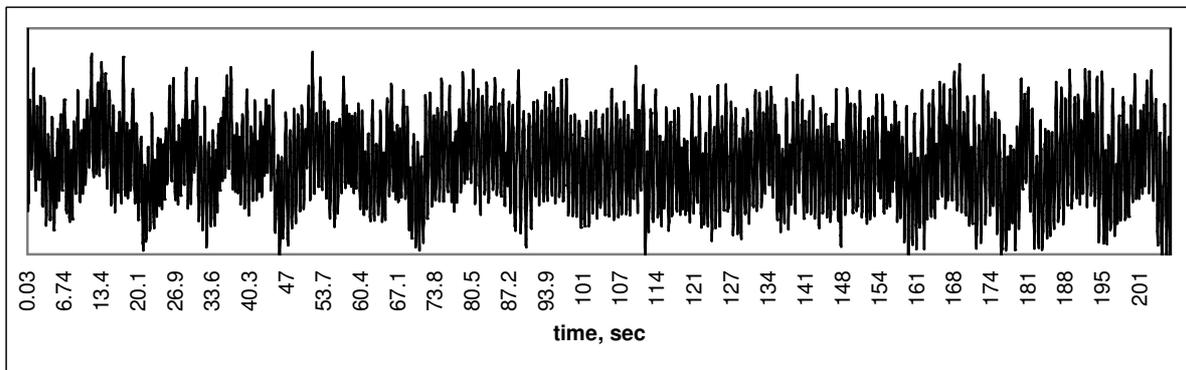
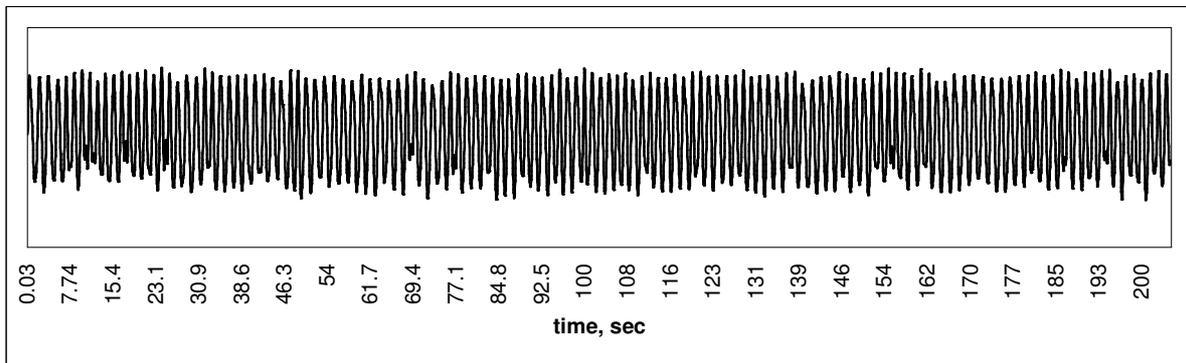
4.1.2.3 Tests auf Nichtlinearität

Die AMIF wurde auf Nichtlinearität getestet. Dabei wurden zuerst die Zeitreihen mit identischen Leistungsspektren aber beseitigten Phasenabhängigkeiten (surrogate Daten nach Theiler-Test, Palus & Hoyer, 1998) erzeugt und daraus die AMIF-Abfälle (bit/sample und bit/sec) wie oben beschrieben (4.1.2.3-4) bestimmt. Wenn sich diese AMIF-Abfälle quantitativ vom Original unterschieden, wurde die Null-Hypothese eines linearen stochastischen Vorgangs verworfen. Ein positives Testergebnis wurde in diesem Fall als Bestätigung für nichtlineare Eigenschaften der HFF- bzw. AB-Autoabhängigkeiten angesehen.

Wir verglichen den Anteil der Nichtlinearität der HFF- und AB-AMIF im aktiven versus ruhigen Schlaf. Dafür subtrahierten wir die Werte von AMIF-Abfällen, welche aus den Originaldaten berechnet wurden, von denen, welche aus den surrogaten Daten bestimmt wurden.

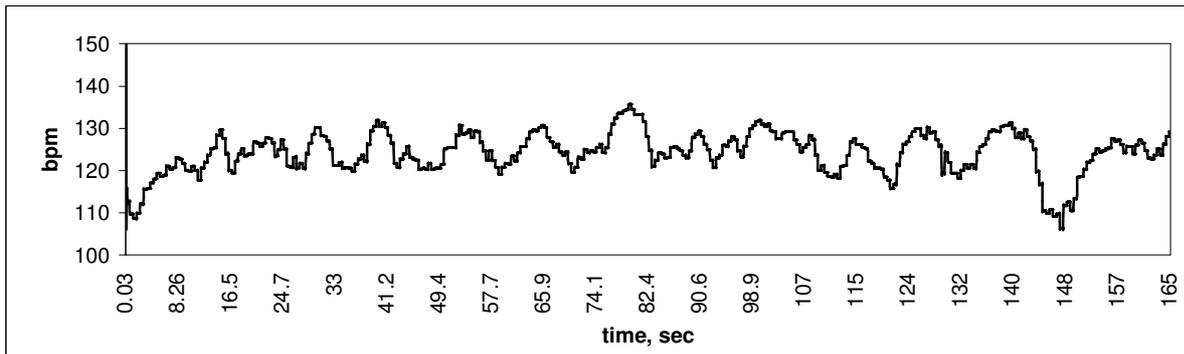
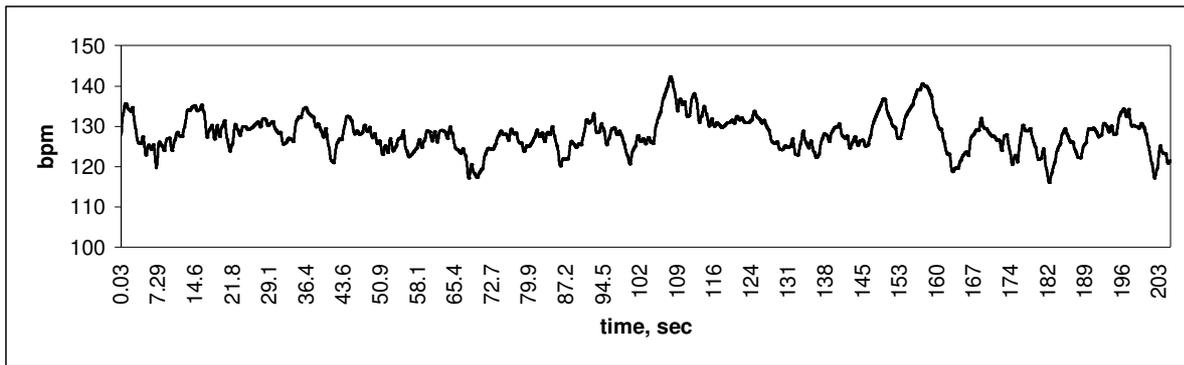


a.

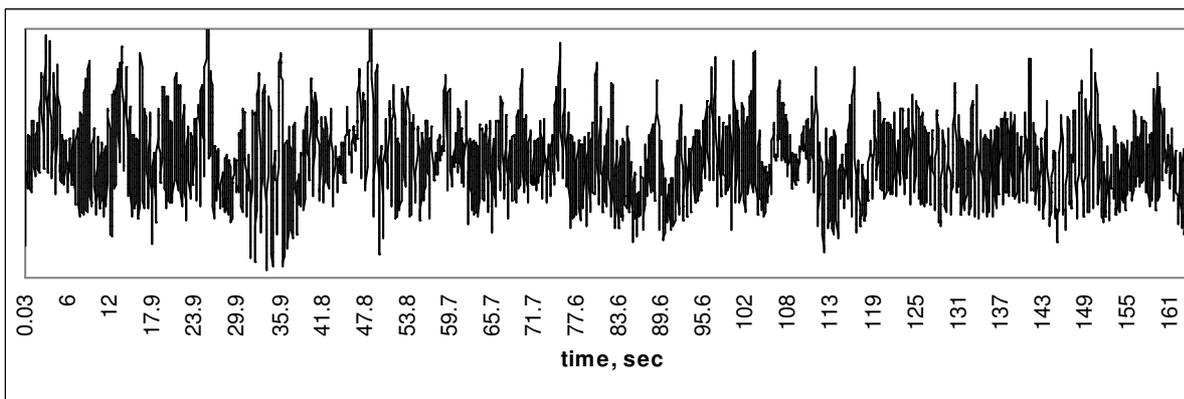
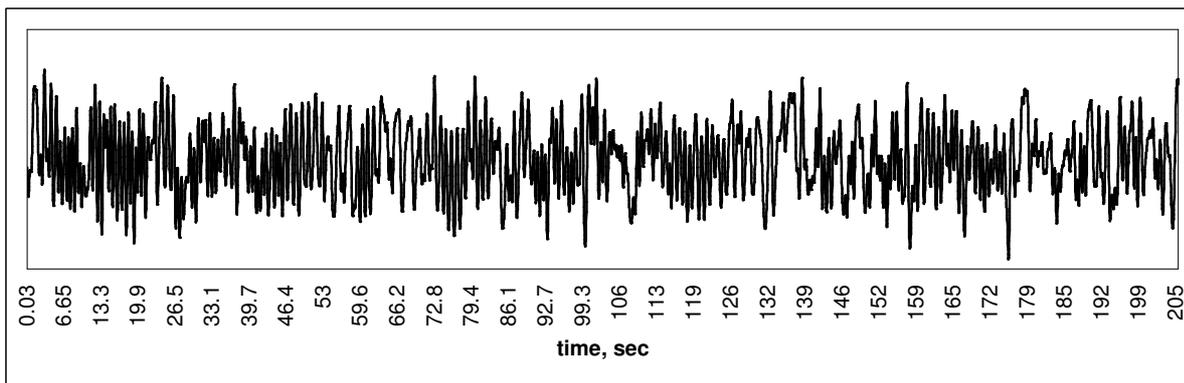


b.

Abb. 10. Charakteristische Beispiele der HFF (a) und AB (b) im Totalband im ruhigen Schlaf jeweils eines gesunden (jeweils das obere Bild) und eines Risikoneugeborenen (jeweils das untere Bild) am 3. bzw. 4. Lebenstag (beides 205 sec). Y-Achse entspricht jeweils der Herzfrequenz (bpm, oben) bzw. den AB (willkürliche Einheiten, unten).



a.



b.

Abb. 11. Charakteristische Beispiele der HFF (a) und AB (b) im Totalband im aktiven Schlaf eines gesunden (jeweils das obere Bild) und eines Risikoneugeborenen (jeweils das untere Bild) am 3. bzw. 4. Lebensstag (205 bzw. 165 sec). Y-Achse entspricht jeweils der Herzfrequenz (bpm, oben) bzw. den AB (willkürliche Einheiten, unten).

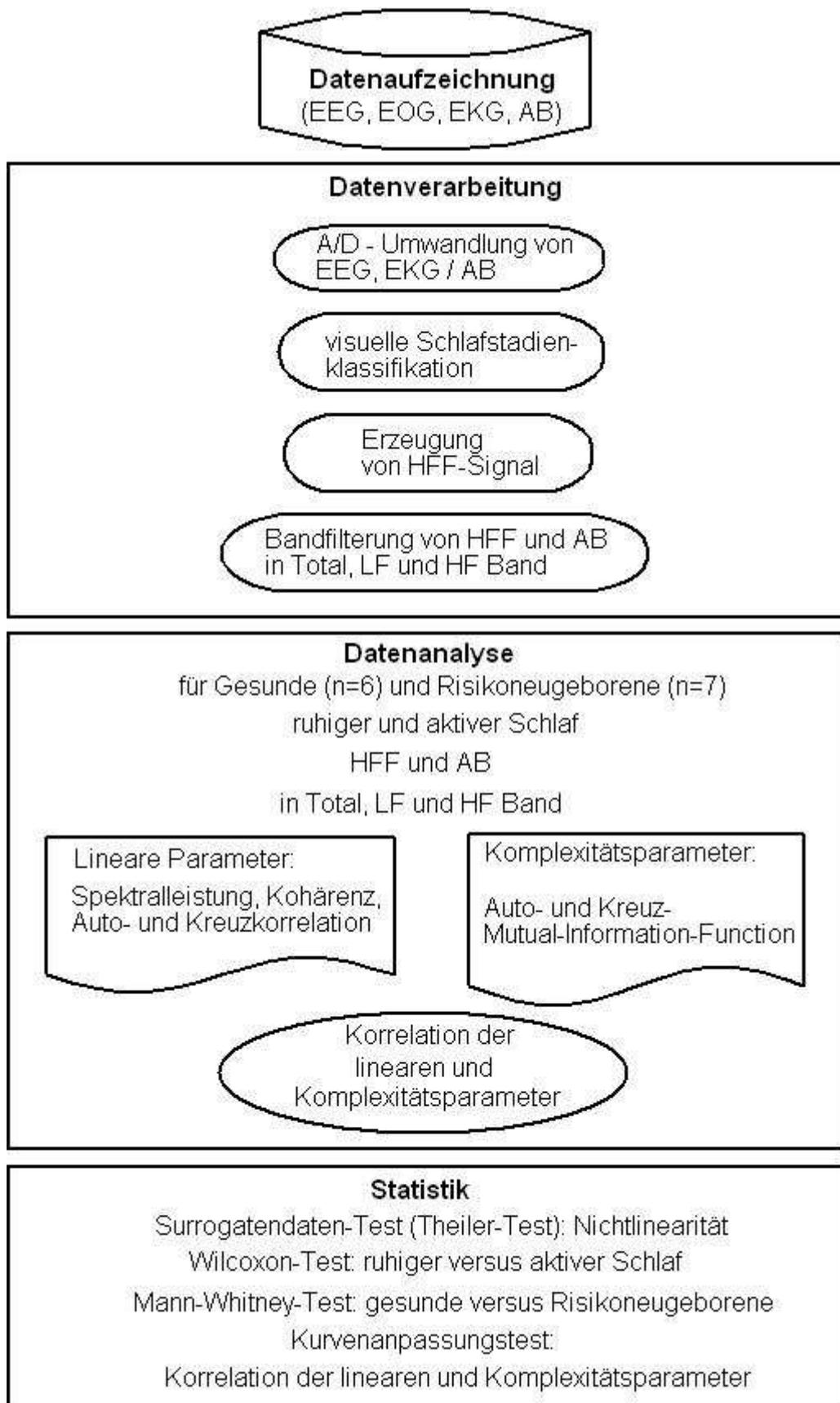


Abb. 12. Zusammenfassung des Ablaufs der Untersuchung der schlafphasen-abhängigen respirokardialen Dynamik von gesunden und Risikoneugeborenen.

4.2 Komplexität in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein

4.2.1 Material und Methoden

4.2.1.1 Versuchstiere

Alle Tierexperimente wurden nach Genehmigung durch das Thüringer Landesverwaltungsamt (Reg.-Nr. 02-31/00) am Institut für Pathophysiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt. Für die Versuche wurden insgesamt dreizehn weibliche Hybridschweine (Zuchteber: Pietrain; Muttersau: Deutsches Landschwein / Deutsches Edelschwein in Wechselzucht) im Alter von sieben Wochen verwendet (Erzeuger: Agrar GmbH Mörsdorf, 07646 Mörsdorf, Auf dem Berg 100). Das mittlere Körpergewicht der Tiere betrug bei Versuchsbeginn $15,1 \pm 1,4$ kg. Die Entnahme aus dem Bestand einer Zuchtanlage (Agrar GmbH Mörsdorf) und die Beurteilung des Gesundheitszustandes der Tiere erfolgten durch den zuständigen Veterinärmediziner (Dr. med. vet. Volker Lampe). Es wurden nur Tiere verwandt, bei denen kein klinischer Anhalt für eine Infektion vorlag und klinisch kein pathologischer Befund vorlag. Alle Tiere hatten bis zur Entnahme aus der Zuchtanlage freien Zugang zu Futter und Wasser. Der Transport der Schweine erfolgte am Versuchstag in einem Transportbehälter von Mörsdorf nach Jena (Dauer ca. 30 min). Nach langjährigen Erfahrungen war ein Sedieren der Tiere während des Transportes nicht erforderlich. Das Verhalten der Tiere vor und nach Transport war nicht verschieden.

4.2.1.2 Chirurgische Vorbereitung

Anästhesie und allgemeine chirurgische Vorbereitung

Zur Narkoseeinleitung wurde Isofluran 2,5% in Lachgas und Sauerstoff (FiO_2 0,35) über eine Maske verabreicht. Alle chirurgischen Eingriffe erfolgten in anschließender Allgemeinanästhesie (1,5 % Isofluran in N_2O / O_2 ; FiO_2 0,35). Sämtliche Inzisionen wurden unter zusätzlicher Lokalanästhesie (Lidocain 1% s.c.) ausgeführt. Die gesamte Präparation erfolgte unter sorgfältiger Blutstillung (Elektrokauter ME 80, Martin Medizintechnik, Tuttlingen, Germany). Die rektal gemessene Körpertemperatur wurde während der chirurgischen Präparation mittels einer Wärmeplatte und eines temperaturgeregelten Wärmestrahlers bei 38°C aufrechterhalten. Jedem Tier wurde über den gesamten Versuchszeitraum physiologische Kochsalzlösung ($5\text{ml kg KG}^{-1} \text{h}^{-1}$) mit 3% Glucose und 2 IE Heparin / ml infundiert. Als Antibiotikaphylaxe erhielten die Tiere einen 6 ml Bolus i.v. Ceftriaxon (Rocephin®) zu Beginn der Präparation sowie 4 ml an deren Ende verabreicht.

Der erste Abschnitt der Präparation erfolgte in Rückenlagerung des Versuchstieres. Nach Darstellung eines Seitenastes der linken externen Jugularvene wurde ein zentralvenöser Katheter (PU 1,4 mm Außendurchmesser) bis auf Höhe des rechten Vorhofes vorgeschoben. Nach

Tracheotomie, Intubation (ungeblockter Spiraltubus, 8mm Außendurchmesser) und Muskelrelaxation (Pancuroniumbromid 0,2 mg kg KG⁻¹ h⁻¹ i.v.) wurden die Tiere druckkontrolliert beatmet (PEEP = 2-4 mbar; Servo Ventilator 900C, Siemens Elema, Schweden). Die Atemfrequenz (15-20 Atemzüge / min) und der FiO₂ wurden so eingestellt, dass ein paCO₂ von 35-40mmHg und ein paO₂ von 120-150 mm Hg resultierten. Zur Kontrolle des mittleren arteriellen Druckes und zur Entnahme arterieller Blutproben wurden zwei arterielle Katheter (PU, 1,4 mm Ø) über die linke und rechte A. saphena bis in die Bauchorta vorgeschoben.

Instrumentierung des Kopfes

Zur Instrumentierung des Kopfes wurde das Versuchstier auf den Bauch gedreht und dessen Kopf in einem stereotaktischen Rahmen (David Kopf Instruments, California, USA) fixiert („Sphinxposition“). Die Kalotte wurde im Bereich des Os parietale und Os frontale sowie dem mittleren Teil des Os occipitale freigelegt. Die Bohrungen für die ECoG-Elektroden und alle Trepanationsbohrungen wurden nach dem Kopfschema von Abb. 13 und anhand der stereotaktischen Daten für die Hirntiefenelektroden angelegt (Marcilloux et al., 1989, Félix et al., 1999, Kuhnen et al., 1999, sowie eigene Vorversuche, Tab. 9). Zur Ableitung des ECoG wurden versilberte Schräubchenelektroden an den in Abb. 13 angegebenen Positionen in die Kalotte eingeschraubt. Mittels eines Mikromanipulators (David Kopf Instruments, California, USA) wurden die an ihrer Spitze verschlossenen Führungsdrähte (Durchmesser 0.9 mm) für die intrathalamischen Tiefenelektroden (bis zur Spitze isolierte formatierte unipolare Silber/Silberchlorid-Elektroden) im Gehirn positioniert (Abb. 13, Tab. 9). Die Tiefenelektroden wurden dann so in die Führungsdrähte eingeführt, dass die Länge der ableitenden Elektrodenspitze immer konstant war (2 mm). Die stereotaktischen Parameter zur regelrechten Positionierung der Führungsdrähte für die Tiefenelektroden im RTN und LD wurden zuvor in Vorversuchen an zwei Tieren vergleichbaren Alters und Körpergewichts ermittelt und nach jedem Versuch durch entsprechende Aufarbeitung überprüft. Darauf wird im Detail im Kapitel 4.2.1.4 eingegangen.

Der Verschluss bzw. die Abdichtung aller Trepanationen erfolgte mit Knochenwachs. Die ECoG-Elektroden sowie die Führungsdrähte für die Tiefenelektroden wurden am Schädelknochen durch Schräubchen und Acryl – Kaltpolymerisat (Kallocryl[®]) verankert.

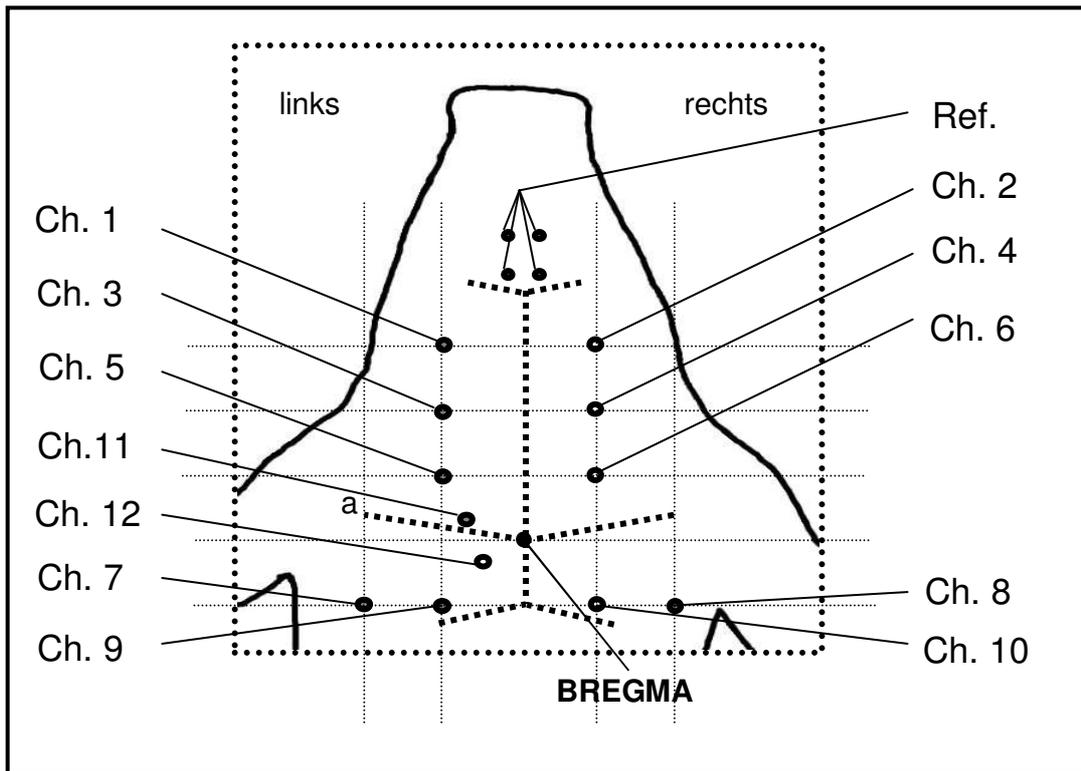


Abb. 13. Instrumentierung des Kopfes (Schema). Ch. 1-10 = Kanäle 1-10 des ECoG- und Ch. 11-12 = Kanäle 11 und 12 = Elektrothalamogramm-Ableitungen (jeweils Nucl. reticularis thalami und Nucl. dorsolateralis), Ref. = Bohrlöcher für ECoG-Referenzelektrode. a = Sutura coronaria = Knochennähte

Nach Abschluss der chirurgischen Vorbereitung wurde das Tier erneut mit dem Kopf im stereotaktischen Rahmen in „Sphinxposition“ fixiert. Die Isoflurankonzentration im Atemgasgemisch betrug 1.3 % entsprechend einem MAC.

Position	lateral von der Sagittalnaht	Anterior (a) / Posterior (p) vom Bregma	Tiefe von der Dura (wo zutreffend)
ECoG, Ch. 1 und 2	12 mm	a 30 mm	
ECoG, Ch. 3 und 4	12 mm	a 20 mm	
ECoG, Ch. 5 und 6	12 mm	a 10 mm	
ECoG, Ch. 7 und 8	24 mm	p 10 mm	
ECoG, Ch. 9 und 10	12 mm	p 10 mm	
EThG, Ch. 11 (RTN = Nucl. reticularis thalami)	9 mm	a 2 mm	24 mm
EThG, Ch. 12 (LD = Nucl. dorsolateralis thalami)	5 mm	p 2 mm	20 mm

Tab. 9. Stereotaktische Daten zur Platzierung der ECoG-Elektroden und Führungsdrähte für die Tiefenelektroden

4.2.1.3 Versuchsprotokoll

Der gesamte Versuchsablauf ist schematisch in Abb. 14 dargestellt.

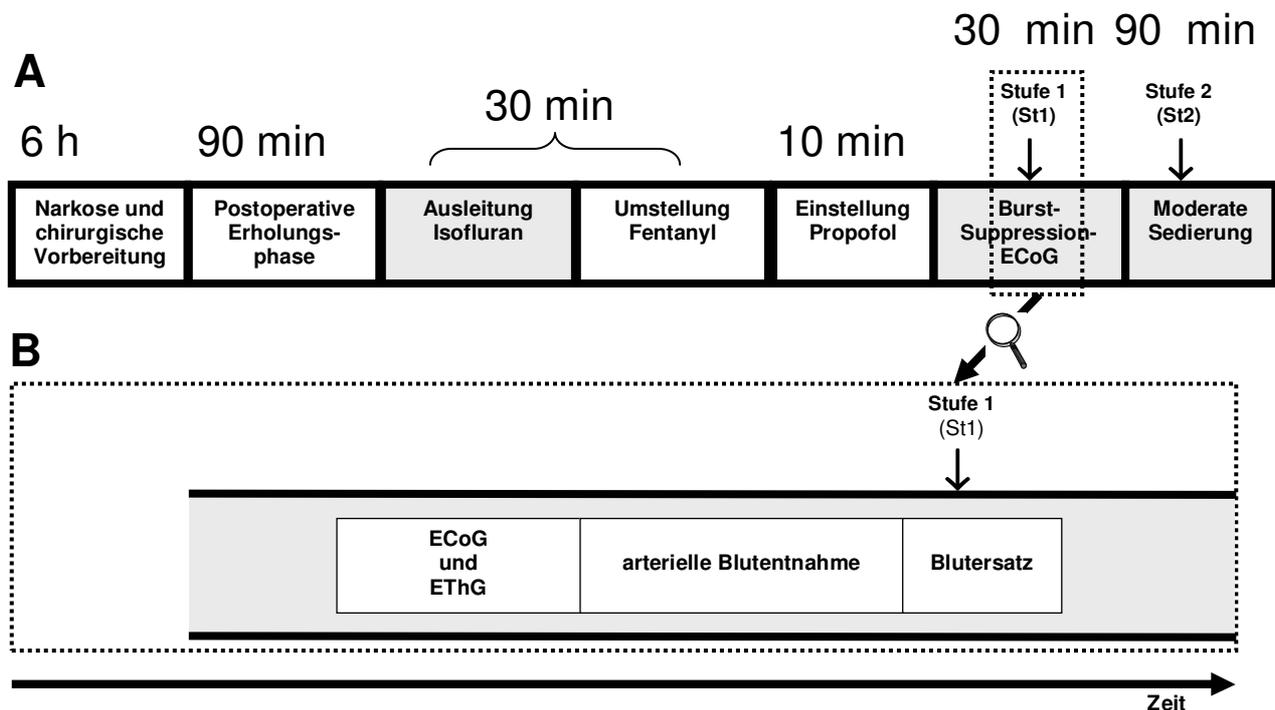


Abb. 14. **A.** Schematische Darstellung des gesamten Experimentes. Die einzelnen Versuchsabschnitte (Stufe 1 und 2) sind mit einem ↓ gekennzeichnet. Die Zeitangaben für die einzelnen Versuchsabschnitte sind gerundete Durchschnittswerte und stellen nur die in dieser Studie untersuchten Versuchsabschnitte dar (d.h., nicht den gesamten Ablauf nach IZKF TP 1.17).

B. Exemplarische detaillierte Darstellung eines einzelnen Versuchsabschnittes. Der Messzyklus am Ende des Versuchsabschnittes dauerte ca. 10 min. (Die Größe der einzelnen Textkästen ist nicht proportional zur realen Dauer des im jeweiligen Textkasten benannten Vorganges.)

Nach Beendigung der chirurgischen Vorbereitung wurde eine ca. 90-minütige Stabilisierung des physiologischen Status gesichert. Während dieser Phase erfolgten keine Messungen am Tier. Danach wurde die Narkose allmählich (während 30 Minuten) von Isofluran auf Fentanyl umgestellt.

Unter ständiger Kontrolle des mittleren arteriellen Druckes (MAP > 70 mm Hg) (Lagerkranser et al., 1997), wurde nachfolgend die erforderliche Propofoldosis zur Aufrechterhaltung einer tiefen Sedierung (BSM, Burst-Suppression-Muster) des kortikalen EEG: Burst/Suppression Verhältnis 1:2) für jedes Versuchstier ermittelt. Dies geschah mittels intravenöser Infusion von Propofol bis zum Auftreten eines BSM (initial 0,9 mg/kg KG/min für ca. 7 min) mit anschließender Infusionsrate von 0,35 mg/kg KG/min, so dass das BSM dann über 25 min aufrechterhalten werden konnte. Diese Dosierungswerte wurden in den Vorversuchen ermittelt. Die exakte Einstellung und Aufrechterhaltung des BSM wurde mit Hilfe einer fortlaufenden visuellen Kontrolle des BSM-ECoG realisiert. Das BSM wurde als eine Interburst-Periode $\leq 20 \mu\text{V}$ der ECoG-Amplitude und

mit ≥ 1000 msec Dauer zwischen den Bursts (mit Amplitude ≥ 200 μ V) in der occipitoparietalen Ableitung definiert (Niedermeyer et al., 1999).

Nachfolgend wurde die erste Messserie durchgeführt (Stufe 1 unter Propofol-BSM-ECoG und - EThG, Abb. 14). Diese schloss eine fortlaufende Aufzeichnung der elektrophysiologischen Parameter (Abtastrate 2 KHz) simultan mit der Messung physiologischer Parameter ein (Tab. 10).

1. Aufzeichnung eines artefaktfreien ECoG/EThG-Abschnittes von mindestens fünf Minuten Dauer (Abtastrate 2KHz)
2. Entnahme einer arteriellen Blutprobe zur Blutgasanalyse, Säure-Basen-Status, Bestimmung von Sauerstoffsättigung und Hämoglobinkonzentration
3. Blutersatz durch (während der Operation entnommenes) Eigenblut des Versuchstieres.

Tab. 10. Überblick über die in einer Messserie durchgeführten Messungen.

Nach 25 Minuten des BSM-ECoG wurden 30% der Propofoldosis, die zum Erreichen des BSM erforderlich waren, über 90 Minuten infundiert. In der 90. Minute dieser Periode erfolgte die zweite Messserie im Zustand der moderaten Sedierung (Stufe 2, Abb. 14).

Die Kontrolltiere (n=3) erhielten kein Propofol. Nach der Umstellung auf Fentanyl erfolgte bei ihnen nach 30 Minuten die erste und nach 90 Minuten die zweite Messung, entsprechend der ersten bzw. der zweiten Messserie unter der Propofolsedierung. Keiner der untersuchten linearen und Komplexitätsparameter veränderte sich bei den Kontrolltieren während des Versuchs.

Während des gesamten Versuches wurden die hirnelektrischen Daten aufgezeichnet und für die Off-line Signalverarbeitung auf einem PC gespeichert.

Danach wurden die Tiere in einer tiefen Narkose mit einer intravenösen Dosis gesättigter Kaliumchlorid-Lösung (2-3 ml/kgKG) getötet und anschliessend die Gehirne über beide Karotisarterien mittels gepufferter Formalinlösung perfundiert. Nachfolgend wurden die Gehirne für die Lokalisation der Tiefenelektroden dem Tier entnommen und, wie im folgenden Kapitel 4.2.1.4 dargestellt, aufgearbeitet. Der Kopf wurde dabei in toto in gepufferter Formaldehydlösung (5%, pH 7.4) 7 Tage fixiert.

Die Gesamtzeit eines jeden Versuchs (das gesamte Experiment nach IZKF TP 1.17) betrug von der Narkoseeinleitung bis Tötung des Tieres ca. 14 Stunden. Die hier vorgestellten elektrophysiologischen Daten wurden ca. zwischen der 9. und 12. Stunde im Rahmen des gesamten Versuches aufgezeichnet. Von den dreizehn Versuchstieren wurden 2 Tiere für Vorversuche (Optimierung der Stereotaxie und der Sedierungsmedikation für unsere Schweine) verwendet. Ein Tier war kurz nach Beendigung der gesamten Instrumentierung an (den Symptomen nach wahrscheinlicher) maligner Hyperthermie gestorben. Dies blieb der einzige Narkosezwischenfall.

Nach Auswertung des Erfolges der stereotaktischen Elektrodenplatzierung standen sieben Tiere zur Signalanalyse zur Verfügung. Die Methodik dieser Auswertung wird im folgenden Kapitel 4.2.1.4 vorgestellt.

4.2.1.4 Ermittlung stereotaktischer Koordinaten für den Nucl. reticularis thalami und Nucl. dorsolateralis

Bisher sind mehrere stereotaktische Geräte für den Schweineschädel entwickelt worden (Dellmann & McClure, 1966, Poceta et al., 1981, Salinas-Zeballos et al., 1986, Marcilloux et al., 1989). Jedoch ist dem Autor keine Veröffentlichung über stereotaktische Karten thalamischer Kerngebiete des Hausschweins bekannt.

Unser stereotaktisches Gerät erlaubt eine Fixierung des Schädels durch die beiden auditorischen Kanäle, infraorbitalen Furchen und das Palatum durum (Horsley & Clarke, 1908). Während der postnatalen Entwicklung ändert sich die Orientierung der auditorischen Kanäle. Beim neugeborenen Schwein stehen diese senkrecht zur Sagittalebene, während die Orientierung bei einem jugendlichen (entwöhnten) Schwein schräg ist (Poceta et al., 1981, Salinas-Zeballos et al., 1986, Marcilloux et al., 1989).

Auch die horizontale Nullebene variiert beträchtlich in Abhängigkeit von Alter der Tiere. Sie wurde bisher als eine Ebene durch das Zentrum der externen auditorischen Öffnungen und die infraorbitalen Furchen definiert (Saito et al., 1998 und die Literatur darin). Wie bereits von Saito et al. diskutiert (Saito et al., 1998), fand die Gruppe von Marcilloux et al. "eine deutliche Variation der Schädelmorphologie" und definierte daher die horizontale Nullebene basierend auf intrazerebrale Strukturen mittels Ventrikulographie als die Ebene durch die anteriore Grenze der Commissura posterior und die anteriore Grenze des Recessus preopticus (Marcilloux et al., 1989).

Um diesen Befunden Rechnung zu tragen, also die Beziehung der Schädelstrukturen, insbesondere des Bregma, zu denen des Gehirns so konstant wie möglich zu halten, nutzten wir in dieser Studie Tiere ungefähr gleichen Alters und Körpergewichts (6.9 ± 0.3 Wochen bzw. $15,1 \pm 1.4$ kg).

Die Definition der horizontalen Nullebene basierend auf Ventrikulographie wie oben beschrieben ist methodisch anspruchsvoll. Auf der Suche nach einer technologisch weniger komplizierten und daher auch leichter zugänglichen bzw. umsetzbaren Methode führten wir eigene Vorversuche durch. Dabei bauten wir auf den Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe bei Anlage von intrathalamischen Temperatursonden auf (Kuhnen et al., 1999), um die gewünschten stereotaktischen Koordinaten basierend allein auf externen Schädelstrukturen zu gewinnen.

Die Vorversuche (n=2) erfolgten nach dem oben beschriebenen Muster (4.2.1.2-3). Post mortem wurden die beiden Tiefenelektroden eines jeden Tieres nach Félix et al. lokalisiert bzw. auf ihre Lage in RTN und LD geprüft (Félix et al., 1999). Wir setzten die Freeware „ImageJ“ von National

Institute of Health, Bethesda, USA, zur Morphometrie ein, um am Computer auf den aufgenommenen makroskopischen Hirnschnitten optimale stereotaktische Koordinaten für Elektrodenpositionen zu berechnen (Abb. 15). (Zusammenarbeit mit Dr. Michael Brodhun, Abt. Neuropathologie, Institut für Pathologie, Klinikum der FSU Jena).

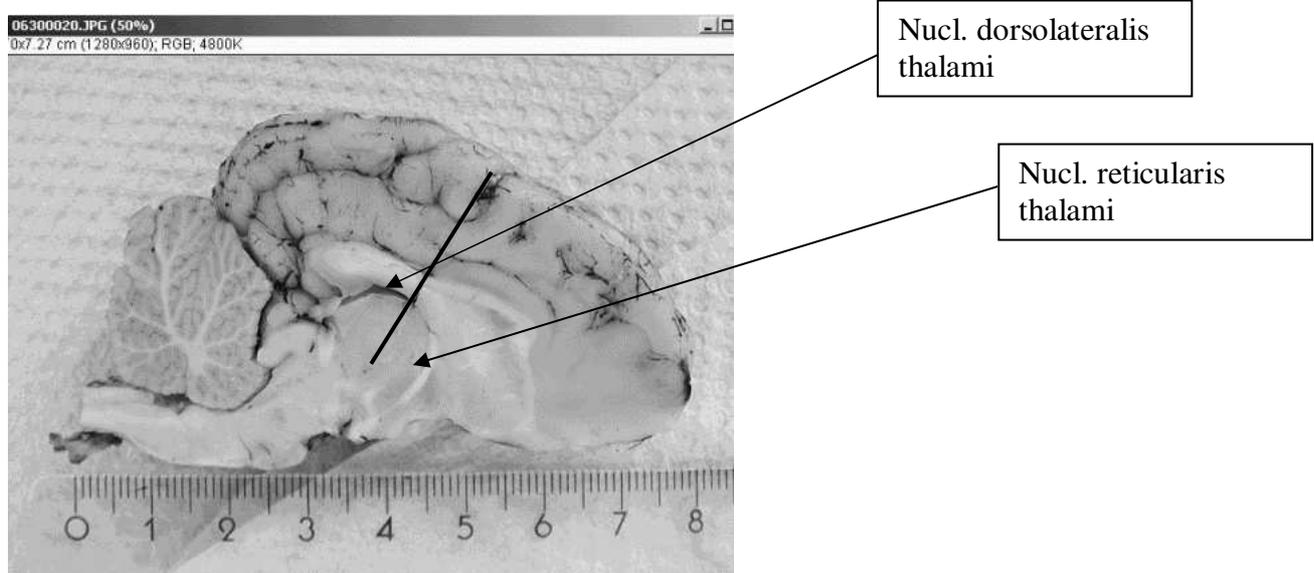


Abb. 15. Anwendung der „ImageJ“ Freeware zur Berechnung der stereotaktischen Koordinaten.

Anhand dieser Arbeiten (Tab. 11, Vorversuche) konnten wir die stereotaktischen Koordinaten zur Anlage der Tiefenelektroden für die beiden thalamischen Kerngebiete ermitteln, welche wir bei allen folgenden Standardversuchen (Tab. 11, Standardversuche) wie in den Kapiteln 4.2.1.2-3 erläutert fortlaufend validiert haben.

Die Erfolgsraten (der korrekten Elektrodenlage) betragen 82 % für RTN sowie 91 % für LD. Diese Ergebnisse stellen einen essentiellen Bestandteil der ganzen Studie dar, da sie die nachfolgende Signalanalyse des ECoG und EThG erst valide machen (Frasch et al., 2003b).

Man erkennt aus den Ergebnissen (Tab. 11), dass das richtige Erreichen des RTN etwas schwieriger als des LD ist. Dies hat wahrscheinlich mit der topologischen Varianz der beiden Kerngebiete zu tun, die trotz des recht konstant gehaltenen Tieralters und –körpergewichts ein weiterer Faktor der Trefferwahrscheinlichkeit sein könnte (Abb. 16). Beim Elektrodenplazieren im RTN haben wir uns aus neurophysiologischen Gründen das rostrale Kernareal ausgesucht und dafür die Koordinaten bestimmt. Dies hat auch den technischen Vorteil, dass der Kern an dieser Hirnregion dicker und damit auch leichter zu treffen ist als in seinem dorsalen Teil (Abb. 16).

Während der RTN die übrigen Thalamuskern umspannt und damit wenig Fläche zum direkten Plazieren mit einer von oben her vertikal vorgeschobenen Elektrode bietet (Abb. 16 und Abb. 17), liegt der LD direkt unterhalb des Ventriculus lateralis. Er ist damit einer Elektrode auf dem oben

beschriebenen Weg leichter zugänglich bzw. von ihr wahrscheinlicher zu treffen. Das spiegelt sich in unseren Trefferquoten (Tab. 11) wider.

Versuchsnummer	Alter	Körpergewicht	Hirngewicht	Elektrodenlage
Vorversuche	w	kg	g	RTN / LD
1	7	16	kein Wert	f / f
2	7	14,3	74,2	ok / f
Standardprotokoll				
1	7	14	70,57	ok / ok
2	7	17	71,29	ok / ok
3	7	14	70,17	ok / ok
4	7	15	72,43	ok / ok
5	7	18	65,55	ok / ok
6	7	13,5	73,94	ok / f
7	6	15	69,84	f / f
8	7	14	71,48	ok / ok
9	7	15	72,97	f / ok
10	7	15	77,86	ok / ok
11	7	15	71,4	ok / ok
MW	6,9	15,1	71,24	Erfolgsrate, RTN 82%
SD	0,3	1,4	3,00	Erfolgsrate, LD 91%
Anzahl der Tiere für Signalanalyse				N=7

Tab. 11. Ergebnisse stereotaktischen Elektrodenplatzierung, n=13. Legende: w = Wochen, kg = Kilogramm, g = Gramm, RTN = Nucl. reticularis thalami, LD = Nucl. dorsolateralis, ok = Kerngebiet getroffen, f = falsche Lage, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.

Die Aufarbeitung der hochauflösenden (1280x960 aus 2-10 cm Nähe) makroskopischen Fotoaufnahmen von Hirnschnitten aller untersuchten Tiere ergab die in Abb. 17 oben dargestellten Regionen innerhalb von RTN und LD, aus welchen das EThG abgeleitet wurde.

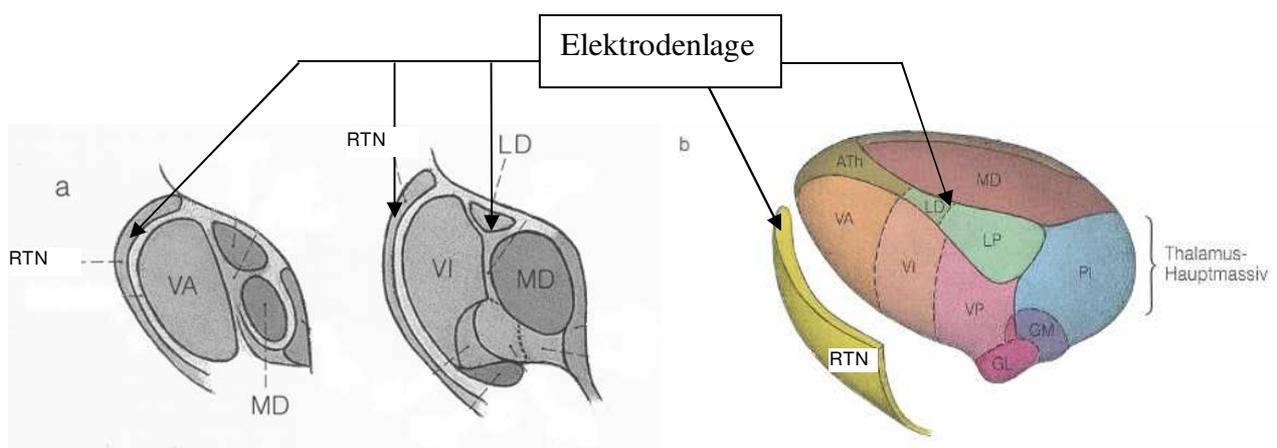


Abb. 16. Schematische Darstellung der räumlichen Beziehungen im Thalamus des Menschen (mit räumlichen Beziehungen im Thalamus des Schweins vergleichbar, vgl. Abb. 17). Die Orte, an denen die RTN und LD getroffen wurden, sind mit Pfeilen gekennzeichnet. (a) Repräsentative Frontalschnitte. (b) Ansicht von lateral unter teilweiser Entfernung des RTN. RTN = Nucl. reticularis thalami, LD = Nucl. dorsolateralis. Die übrigen Abkürzungen interessieren im Kontext dieser Arbeit nicht. Aus Künzle, 1993.

Damit liegen alle entsprechend der Tab. 11 erfolgreich platzierten Elektroden im RTN und LD innerhalb eines gedachten Zylinders mit einem Ableitvolumen von 2 mm [Länge der Elektrodenspitze] x 2 mm [Spielbreite der Elektrodenlage für RTN in Saggitalebene und LD in Frontalebene] x 1 mm [Spielbreite in Frontalebene] = 4 mm³. In Anbetracht der Größe der untersuchten Kerne (Félix et al., 1999) kann man also davon ausgehen, dass die aufgezeichneten Feldpotentiale eben von diesen Kernen stammen.

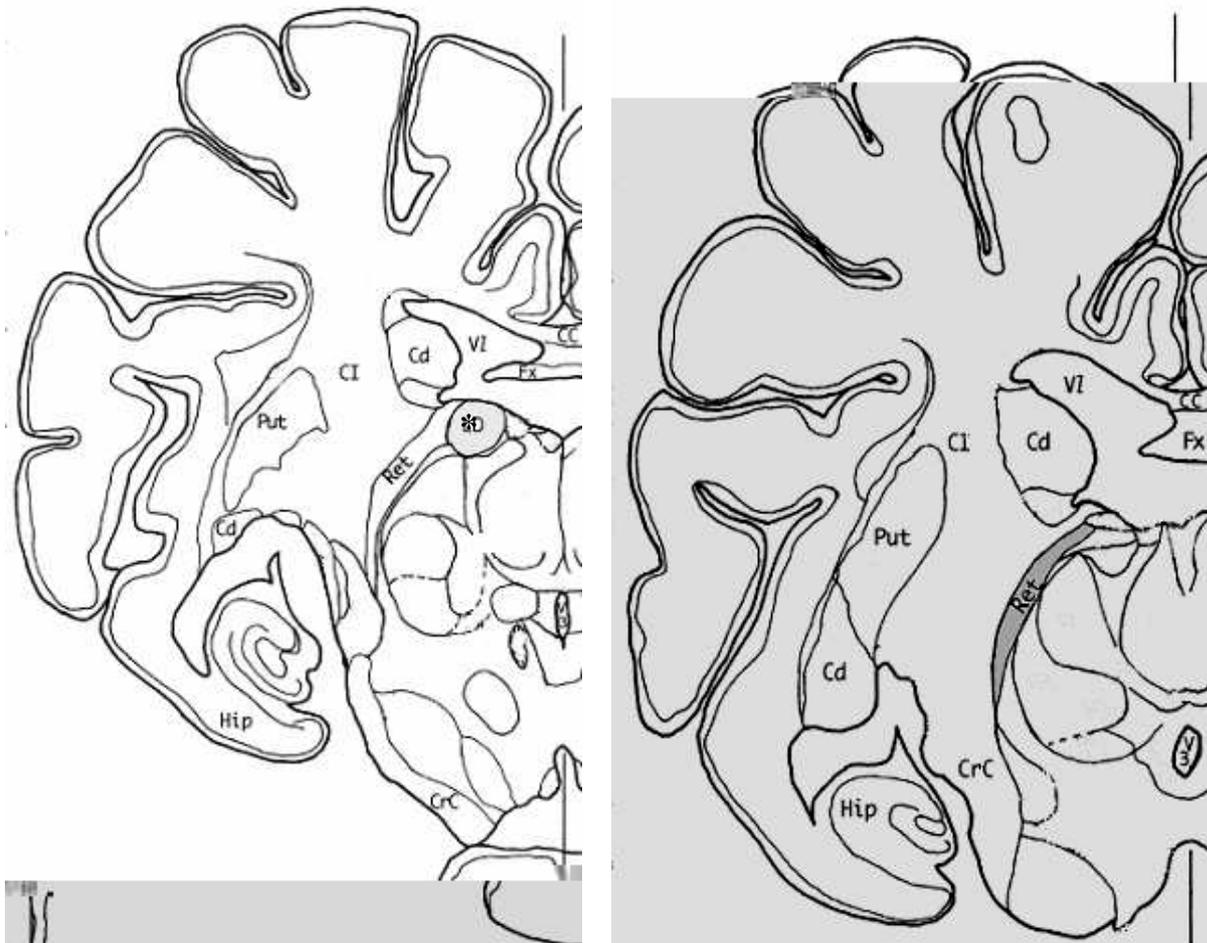


Abb. 17. Nucl. reticularis thalami und dorsolateralis (grau hervorgehoben) im Frontalschnitt nach Félix et al. ("Stereotaxic atlas of the pig brain.", Félix et al., 1999). Frontalansichten jeweils entsprechend den Koordinaten (Tab. 9) und der Lage der Elektroden für *links*: LD, A 3 mm in Félix et al., 1999 S. 79. Der Stern * markiert die ungefähre Lage aller Elektroden, sowie *rechts*: RTN, A 5 mm in Félix et al., 1999 S. 73. Die Lage aller Elektroden entspricht hier am besten dem Bereich „Ret“ (Variation der Elektrodenlage von ± 1 mm). *Legende*: Cc, Corpus callosum; Cd, Nucl. caudatus; CI, Capsula interna; CrC, Crus cerebri superiorum; Fx, Fornix; Hip, Hippocampus; LD, Nucl. lateralis dorsalis thalami; Put, Putamen; Ret, Nucl. reticularis thalami; V3, Ventriculus tertius; V1, Ventriculus lateralis.

4.2.2. Datenerfassung und –analyse

Der gesamte Ablauf der Datenerfassung und Signalanalyse wird in Abb. 19 zusammengefasst und im Folgenden en detail erläutert.

4.2.2.1 Datenerfassung

Das Elektrocortico- und Elektrothalamogramm (ECoG, EThG) wurde mit einem digitalen Datenakquisitionssystem (GJB Datentechnik Bolten & Jannek GbR, Ilmenau) über einen 12-Kanal DC-Verstärker (Fa. Schwind, Erlangen) während des gesamten Versuchs kontinuierlich aufgezeichnet, AD-gewandelt und mit einer Abtastrate von 125 Hz sowie abschnittsweise mit 2048 Hz (für ECoG- und EThG-Intervalle in den oben erwähnten definierten Versuchsstadien, s.a. Abb. 14) auf Harddisk zur Offline-Analyse gespeichert (Abb. 18).

Das ECoG wurde unipolar über die Schraubchenelektroden (Referenzelektrode im Os nasale), die bis an die Lamina interna der Schädelkalotte eingebracht waren, über dem frontalen, parietalen, parieto-temporalen und parieto-okzipitalen Kortex abgeleitet und kontinuierlich aufgezeichnet (Frequenzbereich: 0.1-1000 Hz). Die Anordnung der Ableitelektroden ist der Abb. 13 zu entnehmen.

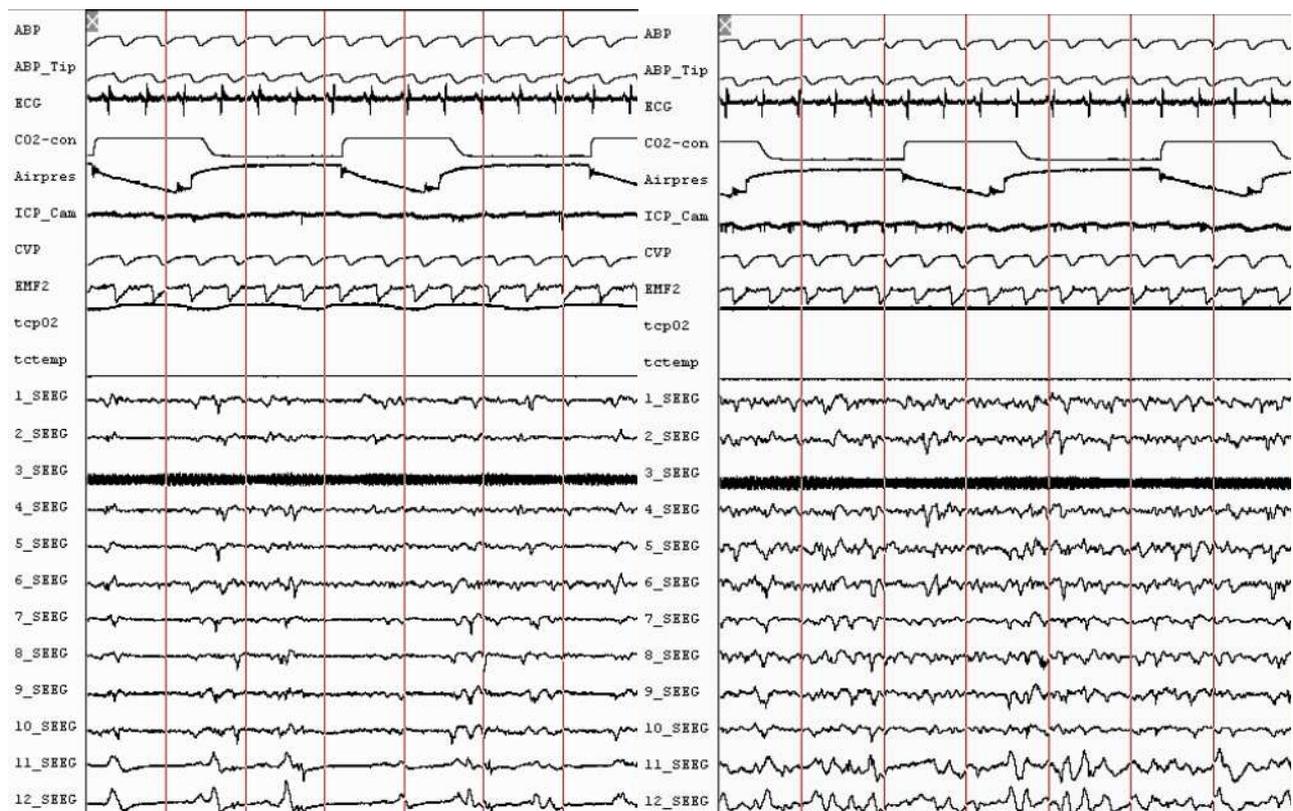


Abb. 18. Charakteristische Originalkurven in tiefer (Burst-Suppression-Muster, links) und moderater (rechts) Propofol-Sedierung. ABP, arterieller Blutdruck, CO2-con und Airpress, Beatmungsparameter, CVP, zentralvenöser Druck, 1_SEEG bis 12_SEEG entsprechen den ECoG-/EThG-Ableitungen nach Abb. 13 im Abschnitt 4.2.1.2.

4.2.2.2 Datenanalyse

Zur quantitativen Offline-Analyse wurden die in den Messserien aufgenommenen, mit 2048 Hz abgetasteten ECoG- und EThG-Datensätze mittels FIR-Filter auf 102,4 Hz heruntergesampelt (Software: Watisa, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Universität Jena) und zusammen mit EKG, Atemkurve und der Kurve des mittleren arteriellen Druckes in Watisa-Format abgespeichert.

Da dies die erste uns bekannte Studie an 7 Wochen alten Schweinen ist, wo verschiedene Sedierungsmodi und -tiefen mit Hilfe der Spektralleistungs- und Komplexitätsanalysen untersucht wurden, musste 1. die Frage beantwortet werden, welche Intervalllänge der aufgezeichneten ECoG und EThG als repräsentativ und quasi-stationär angesehen werden kann und 2., welches τ dem initialen Abfall der AMIF im ECoG und EThG in untersuchten Sedierungszuständen entspricht (vgl. 4.1.2.3 zur Methodik der MIF). Anhand eines umfangreicheren Datensatzes eines Tieres wurde dies geprüft, indem die Mittelwerte, Standardabweichungen und Leistungsspektren dieser Zeitreihen für Intervalle mit Dauer von 15, 30, 45 und 60 Sekunden berechnet wurden. Unter 30 sec Datenlänge variierten die Leistungsspektren vom Intervall zum Intervall sehr stark. Über 30 sec Datenlänge änderten sich diese Werte nicht mehr bedeutend. Dies war auch aufgrund der früheren Arbeiten in unserer Arbeitsgruppe am wachen Schwein (Zwiener et al., 1983, Scholle et al., 1984) zu erwarten. Dort wurde ein quasi-stationäres ECoG bei einer Datenlänge von ca. 30 sec gefunden. Basierend auf diesen Vorberechnungen wurde zur Berechnung der AMIF $\tau = 0.05$ sec gewählt. Die so errechneten AMIF-Abfall-Werte wurden dann - ähnlich dem Vorgehen in der Schlafstudie - auf Zeitbasis als AMIF-Abfall pro Sekunde umgerechnet bzw. normiert.

Als nächster Schritt wurden alle ECoG- bzw. EThG-Kanäle visuell auf Artefakte überprüft. Aufgrund der sehr guten experimentellen Ableitbedingungen fanden wir keine Störungen durch EKG und Beatmung. Da die Tiere durchgehend gut muskelrelaxiert wurden, waren auch keine Störungen durch Aktivität der quergestreiften Muskulatur bzw. Körperbewegungen zu erwarten. Gegen AC-Netzrauschen wurde ein 50 Hz Notch-Filter verwendet sowie die Daten zur Analyse im 0,5 – 40 Hz Bandpass gefiltert. Letzteres war auch deshalb begründet, weil in der oben beschriebenen Stationaritätsanalyse keine bedeutende Leistung über 40 Hz zu finden war. (Rampil, 1994, und Rampil, 1998, geben u.a. eine gute Übersicht über Störquellen des EEG).

Wie oben gezeigt, wurde bei sieben der zehn Tiere nach Standardprotokoll die korrekte Elektrodenlage bestätigt („Propofol-Tiere“ n=5, Kontrollversuche (nur Fentanyl) n=2, Tab. 11).

Somit wurden bei sieben Tieren aus 10-Kanal-ECoG und 2-Kanal-EThG folgende in der vorliegenden Arbeit zu untersuchenden ECoG-/EThG-Ableitungen ausgewählt und nochmals visuell auf Instationaritäten kontrolliert: 1 (frontal), 5 (parieto-occipital), 7 (temporo-parietal) und 9

(occipito-parietal) sowie die Ableitung 11 (RTN). Sie befanden sich alle homolateral zur Lage der Tiefenelektroden (d.h., links). Mit dem Watisa-Programm wurden sie als Triplets bestehend aus Kanälen 1-9-11, 5-9-11 und 7-9-11 á 300 sec ausgewählt und daraus jeweils 10 Intervalle á 30 Sekunden in ASCII-Format abgespeichert.

Bei jedem der fünf „Propofol-Tiere“ bzw. den beiden Kontroll-Tieren wurden für jeden Kanal (1, 5, 7, 9, 11) sowie davon für jeden der zwei untersuchten Narkosezustände (Propofol Burst-Suppression und Propofol moderate Sedierung bzw. zwei Fentanyl-Narkose-Messungen) folgende unten aufgeführten Parameter mit dem institutseigenem Programm (dieselbe Software wie für die Komplexitätsanalyse bei Neugeborenen, Kap. 4.1.2.3) berechnet und analysiert:

- Lineare Parameter: (i) Leistungsspektralanalyse und Kohärenzen in den Frequenzbändern Totalband 0,5-40 Hz, Delta-Band 1-3,5 Hz, Theta-Band 3,5-8 Hz, Alpha-Band 8-12,5 Hz, Beta-Band 12,5-25 Hz sowie Gamma-Band 25-40 Hz mittels eines FFT sowie (ii) das $ADR = (\alpha + \beta) / \delta = [8-25] \text{ Hz} / [1-3.5] \text{ Hz}$ berechnet nach Rampil und Freye (Rampil, 1994 und Freye, 2000)

- Komplexitätsparameter: Im Totalband (0,5-40 Hz) wurden

(i) die Komplexität als der Abfall der Auto-Mutual-Information-Function in bit/sec und

(ii) die Kopplungsstärke (ein Maß der Koordination) als das Maximum der Cross-Mutual-Information-Function in bits berechnet. Diese Methode wurde im Abschnitt 4.1.2.2 erläutert.

Aus diesen ineinander verschachtelten Schritten ergab sich die relativ hohe Anzahl der analysierten Daten: Insgesamt ca. 11 000 Parameter aus 420 Datensätzen.

Bei Kontrollversuchen veränderte sich keiner der untersuchten linearen und Komplexitätsparameter während des Versuchs.

4.2.2.3 Statistische Bearbeitung

Statistische Analyse der elektrophysiologisch gewonnenen Parameter erfolgte (a) für interindividuelle Vergleiche mittels nicht-parametrischer Tests für verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test); (b) für intraindividuelle Vergleiche mittels nicht-parametrischer Tests für unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-Test).

Wenn nicht anders angegeben, wurden Unterschiede für einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant ausgewiesen. Die statistische Messdatenbewertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Das Symbol * bedeutet einen signifikanten Unterschied, ein + den deutlichen Unterschied bei $0,05 < p \leq 0,08$.

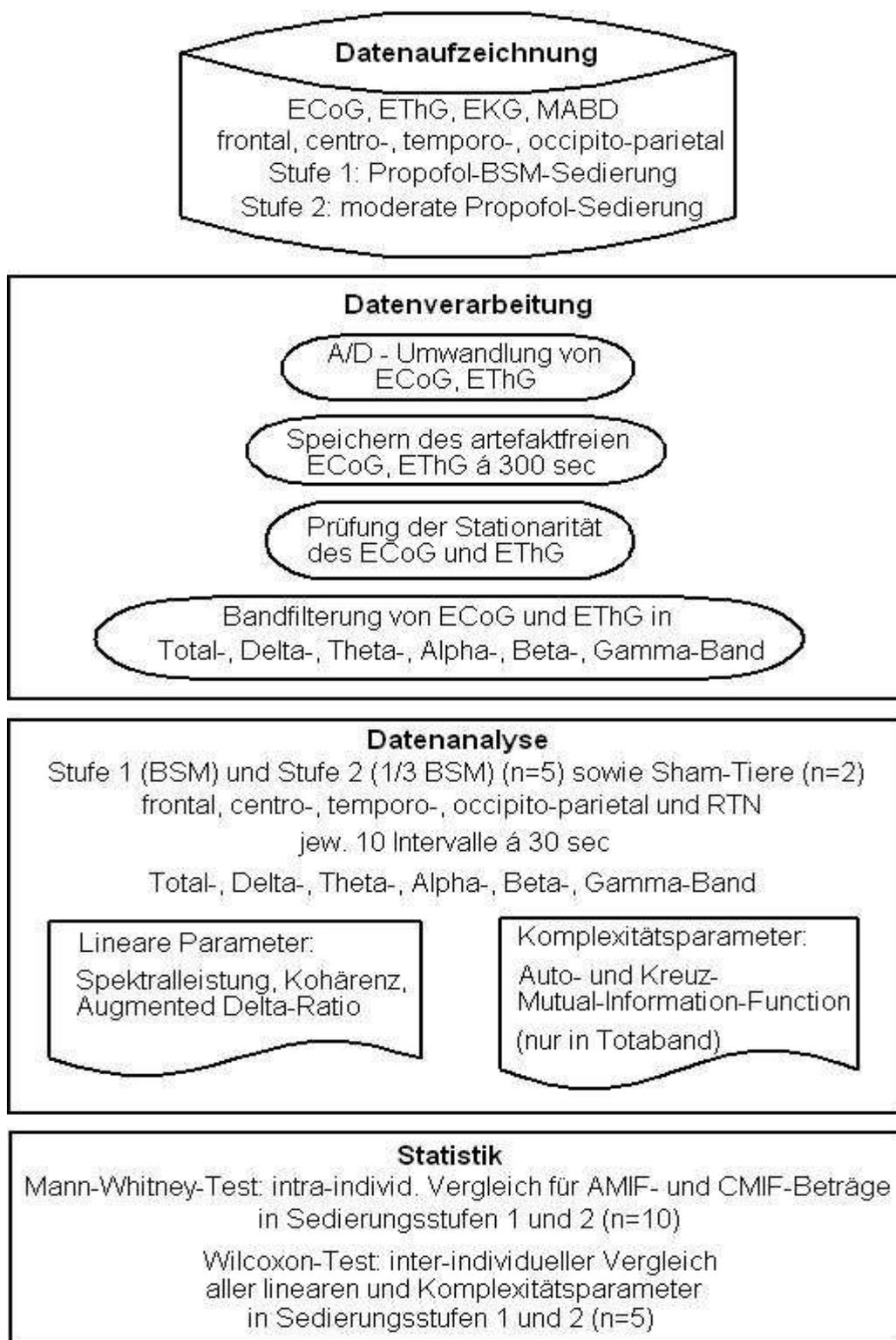


Abb. 19. Zusammenfassung des Ablaufs der Untersuchung von kortikalen und retikulothalamisch-kortikalen Koordinationen in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe durch Propofol. Stufe 1, Propofol-Sedierung mit Burst-Suppression-Muster (BSM); Stufe 2, moderate Propofol-Sedierung.

5 Ergebnisse

5.1 Neurovegetative Koordinationen im Schlaf menschlicher gesunder und Risikoneugeborener

5.1.1 Lineare Analyseverfahren

5.1.1.1 Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen

Die spektralen Leistungsdichten der HFF und AB von gesunden und Risikoneugeborenen zeigen im ruhigen versus aktiven Schlaf die gleichen signifikanten Differenzen. Wir fanden signifikante Unterschiede der HFF-Spektralleistung in Totalband (0.01-2 Hz) und LF-Band (0.04-0.2 Hz) zwischen den beiden Schlafstadien (Abb. 20, a). Für die AB diskriminierte nur das LF-Band den aktiven versus ruhigen Schlaf signifikant (Abb. 20, b). Die Frequenzverteilung der Spektralleistung im Total- und LF-Band der HFF im aktiven Schlaf war größer als im ruhigen Schlaf. Im HF-Band konnten weder für die HFF noch für die AB signifikante Unterschiede zwischen beiden Schlafstadien gefunden werden. Jedoch gab es eine deutliche Tendenz für die HFF im HF-Band. Dieses war breiter im ruhigen als im aktiven Schlaf in der Gruppe der gesunden, nicht aber in der Gruppe der Risikoneugeborenen. Hier traf das Gegenteil zu (allerdings nicht signifikant).

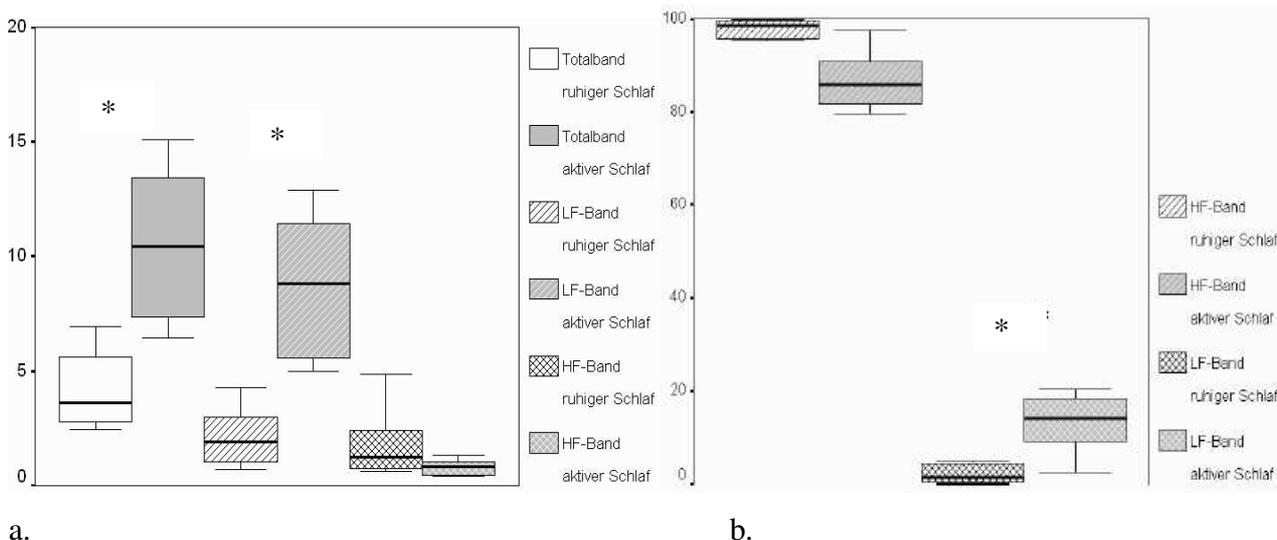


Abb. 20, a. Spektralleistung (Herzschlag pro Minute²) der HFF (Abb. 20, a) im Total-, LF- und HF-Band von 6 gesunden Neugeborenen im ruhigen versus aktiven Schlaf in Boxplotdarstellung mit Medianen (starke waagrechte Linien) und Quartilen. Die oberen und unteren Boxenbegrenzungen sind die Extremwerte. b. Relative Spektralleistung der AB in HF- und LF-Band in Prozent der jeweiligen Spektralleistung des Totalbandes. Diese Darstellung ist aufgrund der Aufzeichnungsmethode der AB erforderlich. Sonstiges wie bei Abb. 20, a.

Abfälle der HFF-Auto-Korrelationsfunktionen waren sowohl in Total- als auch in HF-Band signifikant größer im aktiven als im ruhigen Schlaf in der Gruppe der gesunden nicht aber in der Gruppe der Risikoneugeborenen. Abfälle der AB-Autokorrelationsfunktionen änderten sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

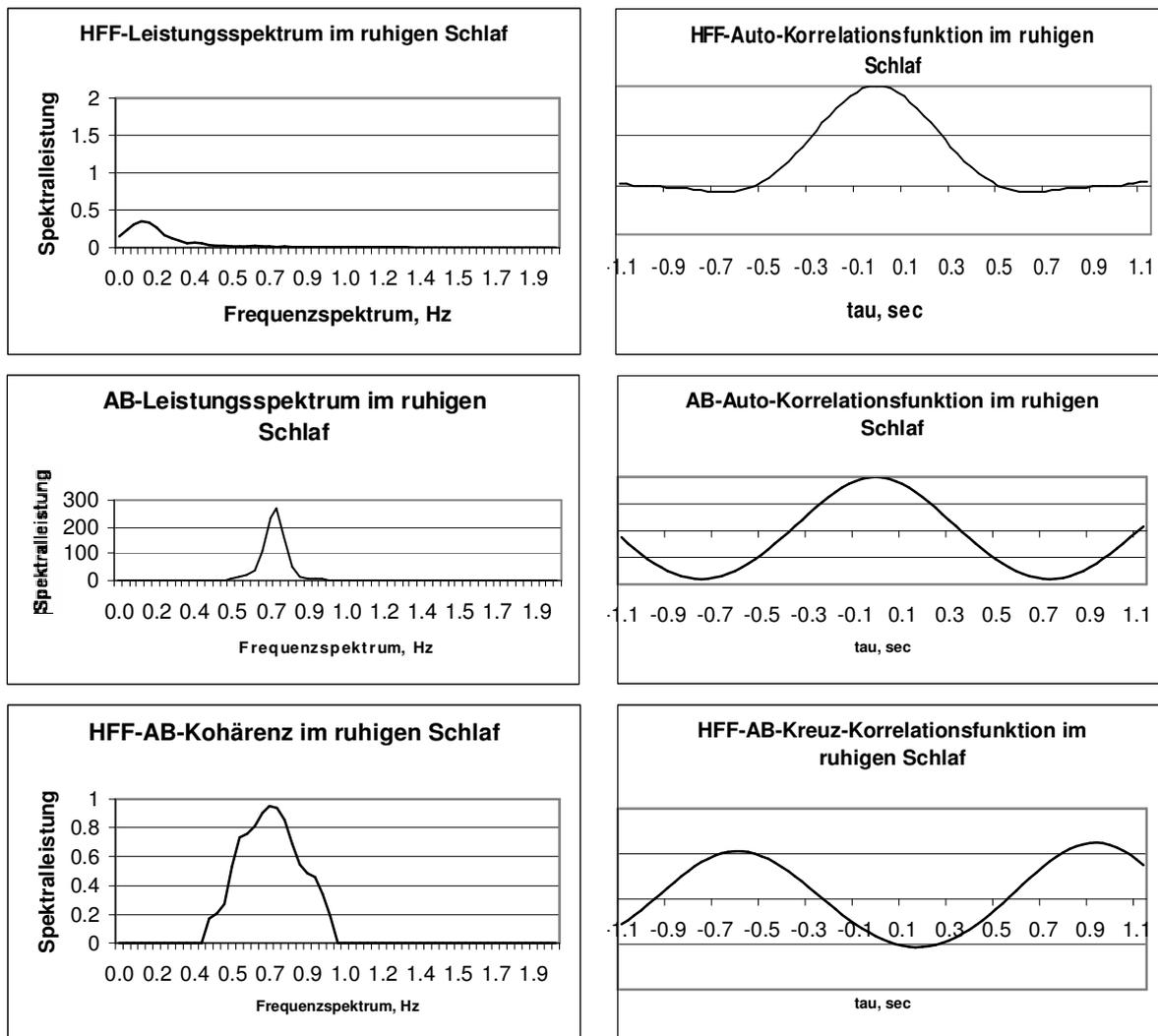


Abb. 21. Ein charakteristisches Beispiel von Ergebnissen linearer Analyse im ruhigen Schlaf in der Gruppe gesunder Neugeborener. *Links:* Leistungsspektren der HFF und AB sowie deren Kohärenz und *rechts:* Auto- und Kreuz-Korrelationsfunktion der HFF und AB im Totalband. Bitte beachten Sie die deutliche RSA-Komponente im HFF-Leistungsspektrum um 0.5 – 0.7 Hz, welche in der hohen HFF-AB-Kohärenz und -Kreuz-Korrelation im ruhigen Schlaf resultiert.

5.1.1.2 Kreuz-Abhängigkeiten

Die Analyse linearer Eigenschaften der Kreuz-Abhängigkeiten in der Gruppe gesunder Neugeborener nicht aber in der Gruppe der Risikoneugeborenen ergab signifikante Ergebnisse sowohl für Kohärenz als auch Kreuz-Korrelationsfunktion (Abb. 21 und Abb. 22). In der Gruppe gesunder Neugeborener war die HFF-AB-Kohärenz im ruhigen Schlaf größer als im aktiven Schlaf.

In der Gruppe gesunder Neugeborener waren die Kreuz-Korrelationsmaxima im Total- und HF-Band im ruhigen Schlaf größer als im aktiven Schlaf.

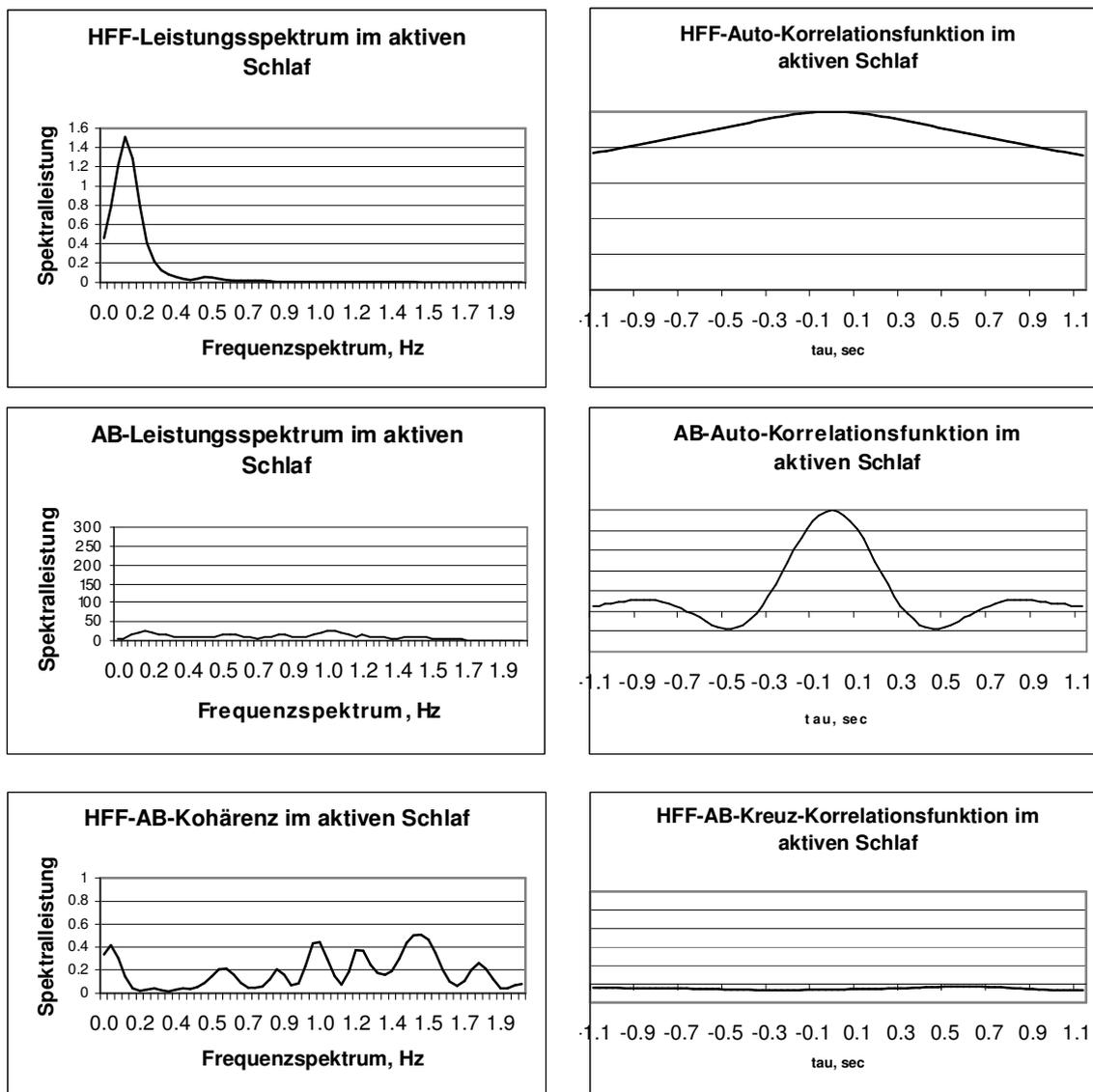


Abb. 22. Ein charakteristisches Beispiel von Ergebnissen linearer Analyse im aktiven Schlaf in der Gruppe gesunder Neugeborener. *Links*: Leistungsspektren der HFF und AB sowie deren Kohärenz und *rechts*: Auto- und Kreuz-Korrelationsfunktion der HFF und AB im Totalband. Hier sind beide Auto-Spektren im LF-Band am stärksten ausgeprägt. AB-Spektralleistung ist dabei mehr über den ganzen Frequenzbereich des Totalspektrums verteilt als im ruhigen Schlaf (Abb. 21, links). HFF-Spektralleistung im HF-Band ist weniger ausgeprägt (obwohl noch vorhanden) im aktiven Schlaf als im ruhigen Schlaf (vgl. Abb. 20, a).

5.1.2 Komplexe Analyseverfahren

5.1.2.1 Komplexität (AMIF) der Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen

Um zeitbezogene (bit/sec) Eigenschaften von HFF-AMIF-Abfällen zu untersuchen, wurden die HFF vorher auf mittlere RR-Intervalle normiert. Damit konnte der Einfluss der Herzfrequenzbeschleunigung bzw. -verlangsamung auf die MIF-Abfälle in den beiden Schlafstadien ausgeschlossen werden. Diese würden zu einer schnelleren bzw. langsameren Dynamik und damit auch zu den schnelleren bzw. langsameren MIF-Abfällen pro Zeitintervall führen (Hoyer et al., 2003).

Gruppe der gesunden Neugeborenen

Eine Übersicht der Ergebnisse für komplexe Auto-Abhängigkeiten der HFF und AB in der Gruppe der gesunden Neugeborenen wird in der Tab. 12 gegeben.

N=6 Abfälle der Auto-Abhängigkeiten	Total [0.01-2 Hz]		HF-Band [0.2-2 Hz]	
	ruhiger Schlaf	aktiver Schlaf	ruhiger Schlaf	aktiver Schlaf
HFF-AMIF-Abfall, bits/sample	> (p=0.018)		> (p=0.018)	
AB-AMIF-Abfall, bits/sample	n.s.		n.s.	
HFF-AMIF-Abfall, bits/second	> (p=0.018)		> (p=0.018)	
AB-AMIF-Abfall, bits/ second	n.s.		n.s.	

Tab. 12. Übersicht der HFF- und AB-AMIF-Ergebnisse für Total- und HF-Band im ruhigen versus aktiven Schlaf in der Gruppe der gesunden Neugeborenen.

Abb. 23 zeigt ein repräsentatives Beispiel der HFF-AMIF eines gesunden Neugeborenen.

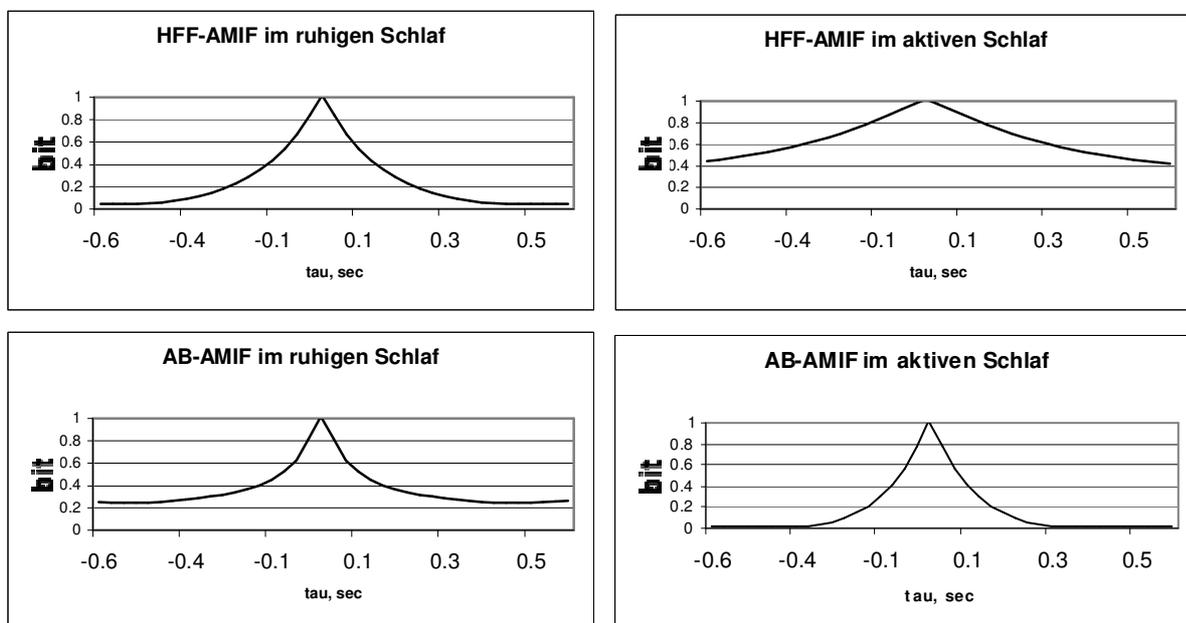


Abb. 23. Ein repräsentatives Beispiel der AMIF von HFF (oben) und AB (unten) aus der in der Gruppe der gesunden Neugeborenen. Die X-Achse ist τ , Sekunden; die Y-Achse ist AMIF, bits, normiert auf 1. *Links*: ruhiger Schlaf. *Rechts*: aktiver Schlaf.

In der Gruppe der gesunden Neugeborenen waren sowohl HFF-AMIF-Abfälle in bit/sample als auch in bit/second signifikant größer im ruhigen als im aktiven Schlaf im Total- und HF-Band. Visuell erkennt man dies an einem steileren Abfall der HFF-AMIF im ruhigen versus aktiven Schlaf (Abb. 23 und Abb. 24). Physiologisch bedeutet dies eine größere Komplexität bzw. eine niedrigere Regularität (eine geringere Vorhersagbarkeit bzw. einen geringeren Informationstransfer) für die HFF im ruhigen Schlaf verglichen mit dem aktiven Schlaf.

AB-AMIF in bit/sample und bit/second zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Schlafstadien in der Gruppe der gesunden Neugeborenen (Abb. 23 und Abb. 25).

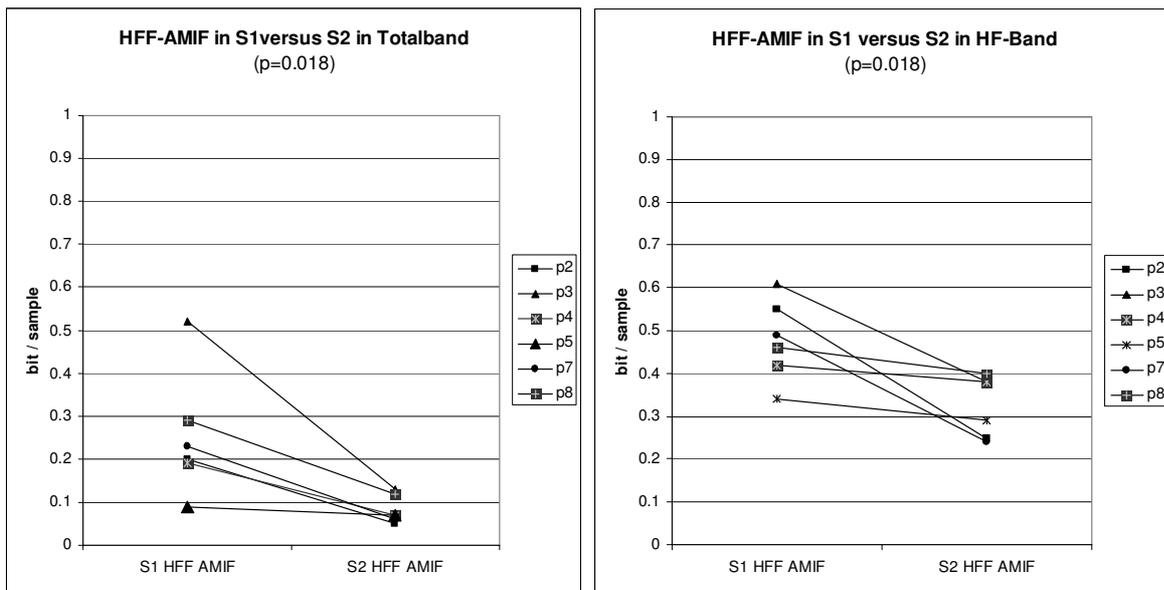


Abb. 24. HFF-AMIF von 6 gesunden Neugeborenen im Total- und HF-Band im ruhigen (S1) versus aktiven (S2) Schlaf basierend auf bit/sec Berechnung (d.h., auf Zeitbasis). Es ist bemerkenswert, dass die schlafstadium-abhängigen AMIF-Abfallveränderungen für jedes einzelne Neugeborene zutreffen.

Gruppe der Risikoneugeborenen

Tab. 13 fasst die Ergebnisse für HFF- und AB-AMIF in der Gruppe der Risikoneugeborenen zusammen.

N=5	Total [0.01-2 Hz]		HF-Band [0.2-2 Hz]	
	ruhiger Schlaf	aktiver Schlaf	ruhiger Schlaf	aktiver Schlaf
Abfälle der Auto-Abhängigkeiten				
HFF-AMIF-Abfall, bits/second	>	(p=0,043)	n.s.	
AB-AMIF-Abfall, bits/ second	<	(p=0,043)	<	(p=0,043)

Tab. 13. Übersicht der HFF- und AB-AMIF-Ergebnisse auf "local time scale" für Total- und HF-Band im ruhigen versus aktiven Schlaf in der Gruppe der Risikoneugeborenen.

Auch in der Gruppe der Risikoneugeborenen waren die HFF-AMIF-Abfälle (bit/second) signifikant größer im ruhigen als im aktiven Schlaf im Totalband (Abb. 26). In HF-Band war dieses Ergebnis im Unterschied zur Gruppe der gesunden Neugeborenen nicht signifikant (p=0.080). AB-AMIF (bit/second) zeigte hier signifikante Unterschiede zwischen den beiden Schlafstadien im Gegensatz zur Gruppe der gesunden Neugeborenen.

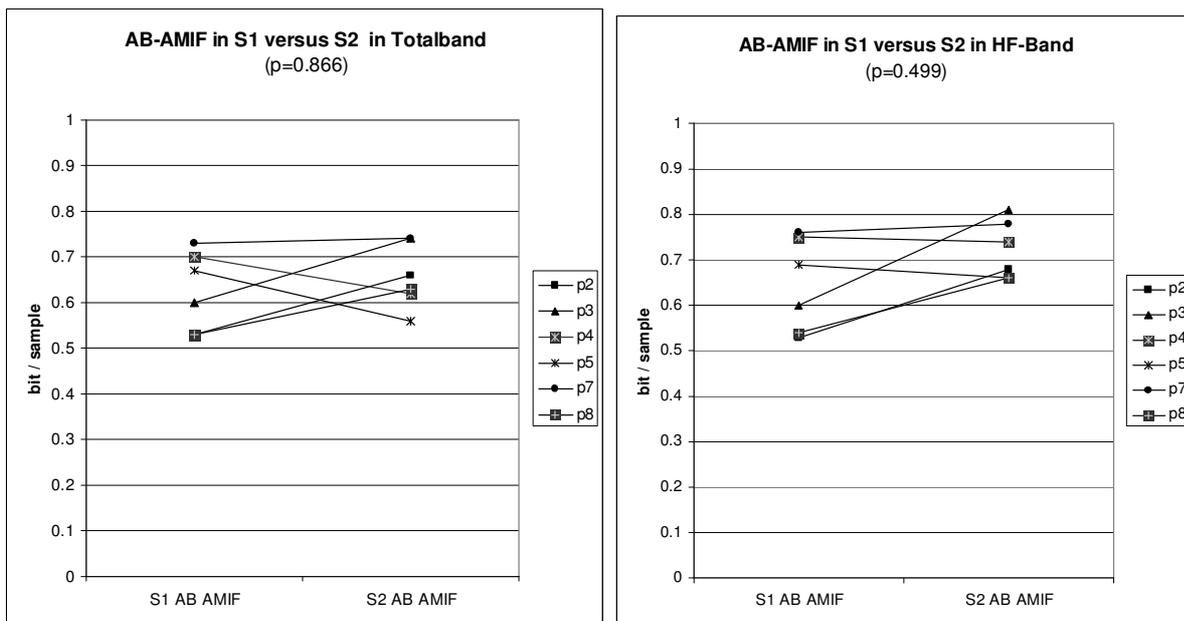


Abb. 25. AB-AMIF von 6 gesunden Neugeborenen im Total- und HF-Band im ruhigen (S1) versus aktiven (S2) Schlaf basierend auf bit/sec Berechnung. Die Ergebnisse sind nicht signifikant.

Die AB-AMIF-Abfälle waren sowohl in Total- als auch in HF-Band im aktiven Schlaf signifikant größer als im ruhigen Schlaf (Abb. 26). Pathophysiologisch bedeutet dies eine größere Komplexität für die AB im aktiven Schlaf verglichen mit dem ruhigen Schlaf bei den untersuchten Risikoneugeborenen. Im Unterschied zur Gruppe der gesunden Neugeborenen bestätigten die Surrogatendaten-Tests bei den Risikoneugeborenen die Nullhypothese. Damit wurde ein Beitrag der Nichtlinearität zur Komplexität AMIF der HFF und AB in dieser Gruppe ausgeschlossen.

5.1.2.2 HFF-AB-Kopplungsstärke (CMIF) als Maß respirokardialer Koordinationen

Gruppe der gesunden Neugeborenen

Die Tab. 14 fasst Ergebnisse der Analyse respirokardialer Koordinationen mittels CMIF in der Gruppe der gesunden Neugeborenen zusammen (CMIF-Maxima in bits).

N=6 Maxima der Kreuz-Abhängigkeiten	Total [0.01-2 Hz]		HF Band [0.2-2 Hz]	
	S1	S2	S1	S2
CMIF HFF-AB, bits	n.s.		> (p=0,028)	

Tab. 14. Ergebnisse der HFF-AB-CMIF im Total- und HF-Band im ruhigen (S1) versus aktiven (S2) Schlaf in der Gruppe der gesunden Neugeborenen.

Maxima der CMIF wurden gemessen, um den lokalen Informationsfluss zwischen HFF und AB zu quantifizieren. Diese unterschieden sich signifikant zwischen dem ruhigen und aktiven Schlaf in HF-Band (p=0.028), nicht aber in Totalband (Abb. 27). Dies weist auf den Einfluss der vagalen Aktivität auf Komplexitätsmuster dieser respirokardialen Interaktionsparameter.

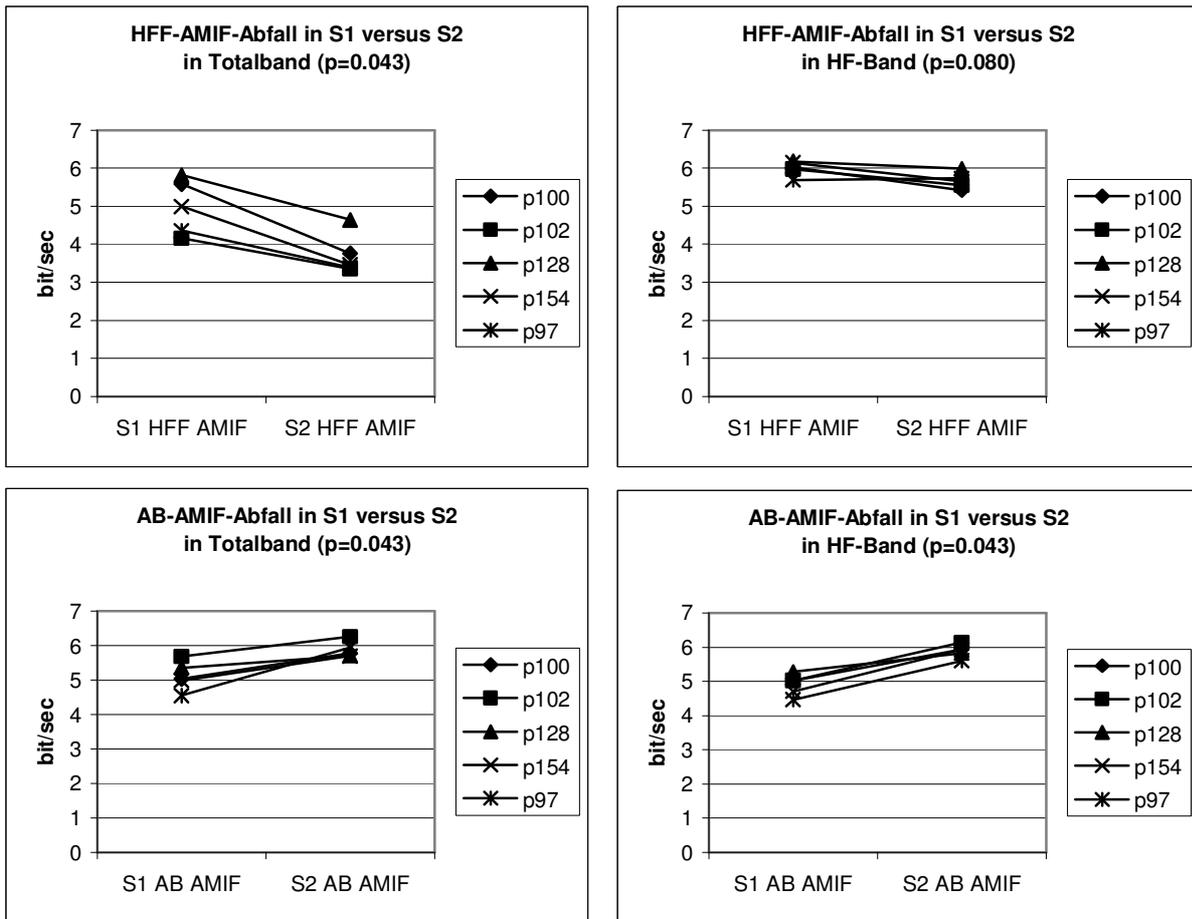


Abb. 26. HFF- (oben) und AB-AMIF (unten) von 5 Risikoneugeborenen im Total- und HF-Band im ruhigen (S1) versus aktiven (S2) Schlaf basierend auf bit/sec Berechnung (d.h., auf Zeitbasis). Auch hier ist anzumerken, dass die schlafstadium-abhängigen HFF- (Totalband) und AB-AMIF-Abfallveränderungen für jedes einzelne Neugeborene zutreffen.

Gruppe der Risikoneugeborenen

Die Tab. 15 fasst Ergebnisse der Analyse respirokardialer Koordinationen mittels CMIF in der Gruppe der Risikoneugeborenen zusammen (CMIF-Maxima in bits).

N=5 Maxima der Kreuz-Abhängigkeiten	Total [0.01-2 Hz]		HF Band [0.2-2 Hz]	
	S1	S2	S1	S2
CMIF HFF-AB, bits	n.s.		n.s.	

Tab. 15. Ergebnisse der HFF-AB-CMIF im Total- und HF-Band im ruhigen (S1) versus aktiven (S2) Schlaf in der Gruppe der Risikoneugeborenen.

Hier fanden sich keine Unterschiede in der respirokardialen Koordination (HFF-AB-CMIF) in den beiden Schlafstadien. Die Abb. 28 macht dies deutlich.

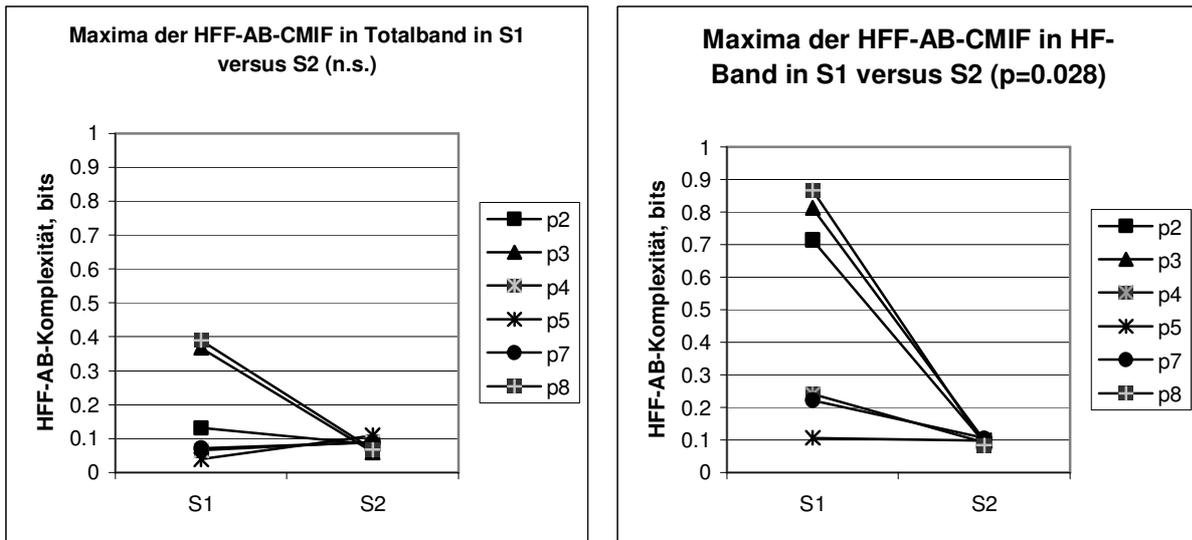


Abb. 27. Maxima der CMIF von HFF-AB-Interaktion bei 6 gesunden Neugeborenen im Totalband (links) und HF-Band (rechts) im ruhigen (S1) versus aktiven (S2) Schlaf.

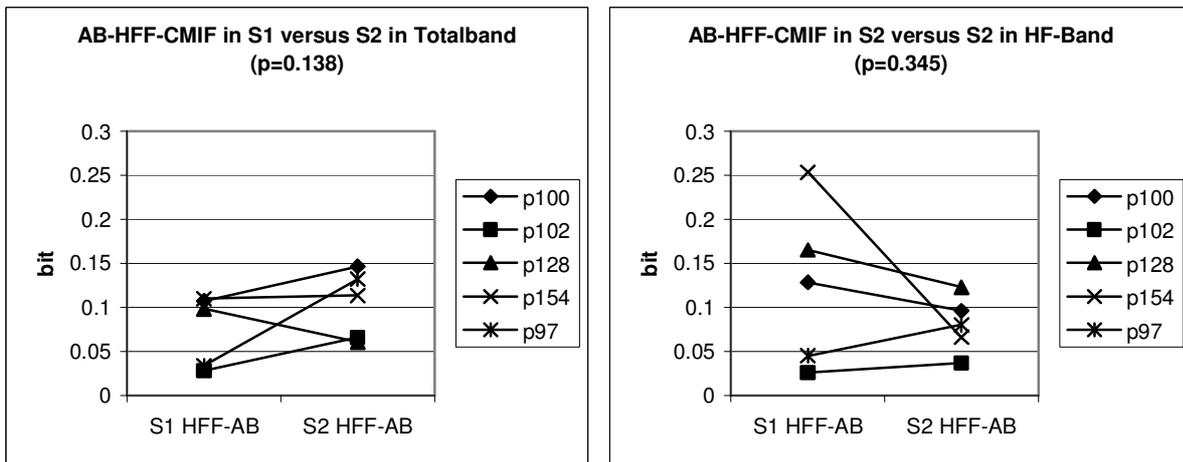


Abb. 28. Maxima der CMIF von HFF-AB-Interaktion von 5 Risikoneugeborenen in Totalband (links) und HF-Band (rechts) im ruhigen (S1) versus aktiven (S2) Schlaf.

5.1.3 Korrelation der linearen und Komplexitätsparameter von Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen.

In den beiden Neugeborenenengruppen fanden wir keine signifikanten Korrelationen zwischen den AB-AMIF- und den AB-Spektralleistungsparametern. Untenstehend werden daher nur Ergebnisse der Korrelationen linearer und Komplexitätsparameter der HFF dargestellt. Die Tab. 16 gibt eine Übersicht für die Gruppe der gesunden Neugeborenen.

In der Gruppe der Risikoneugeborenen fanden wir keine signifikanten Korrelationen zwischen den linearen und Komplexitätsparametern (bit/sec) der HFF.

Wir beschränken die graphische Darstellung der Ergebnisse aus Platzgründen auf die Korrelationen zwischen den Spektralleistungsparametern und den AMIF-Abfällen der HFF in bit/sample in der

Gruppe der gesunden Neugeborenen (Abb. 29-Abb. 32). Auf Unterschiede zu AMIF in bit/sec wird ggf. hingewiesen.

Korrelationen linearer und Komplexitätsparameter	Total [0.01-2 Hz]		HF Band [0.2-2 Hz]	
	S1	S2	S1	S2
HFF-AMIF bits/sample und Totalband-Spektralleistung	n.s.	R ² =0.767		
HFF-AMIF bits/sample und LF-Band-Spektralleistung	R ² =0.704	R ² =0.87		
HFF-AMIF bits/sample und HF-Band-Spektralleistung	R ² =0.877	R ² =0.797	n.s.	n.s.
HFF-AMIF bits/second und Totalband-Spektralleistung	n.s.	R ² =0.922		
HFF-AMIF bits/second und LF-Band-Spektralleistung	n.s.	R ² =0.942		
HFF-AMIF bits/ second und HF-Band-Spektralleistung	n.s.	n.s.	n.s.	R ² =0.948
Alle AB-AMIF-Parameter	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 16. Übersicht der Studie von Korrelationen linearer und Komplexitätsparameter der HFF im ruhigen (S1) und aktiven (S2) Schlaf in der Gruppe der gesunden Neugeborenen. Pearsons Bestimmtheitsmaße sind angegeben, wo Korrelationen statistisch signifikant waren.

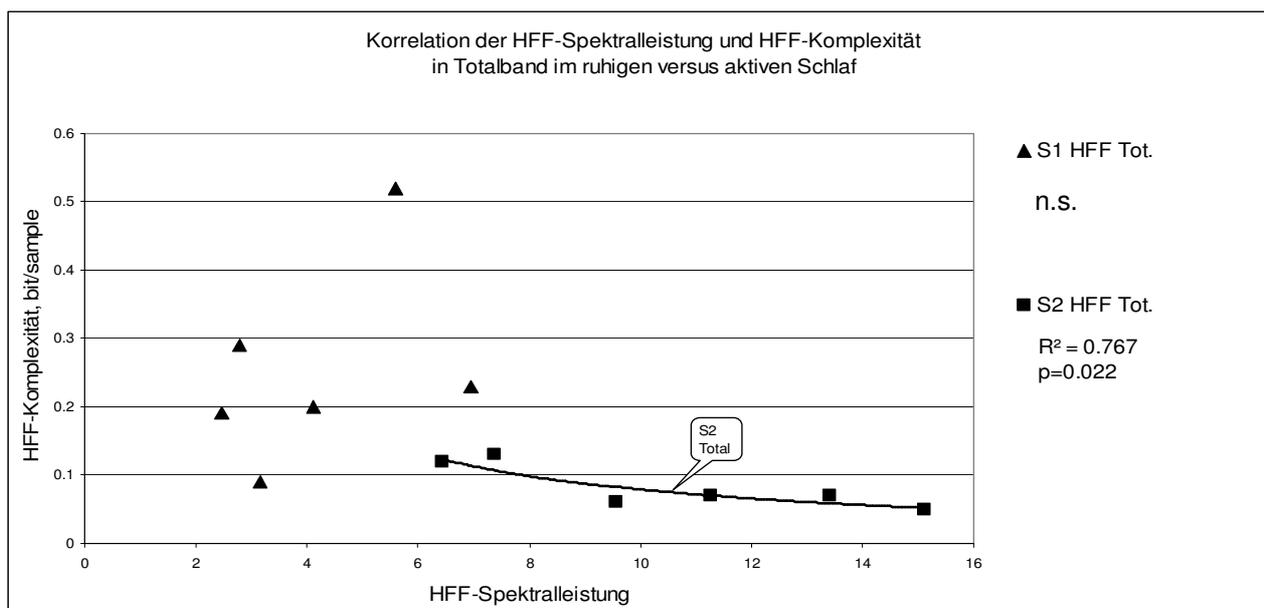


Abb. 29. Korrelation der HFF-AMIF-Abfälle von 6 gesunden Neugeborenen im Totalband zur Totalband-Spektralleistung.

Die Komplexität der HFF war im Totalband (0.01-2 Hz) im ruhigen Schlaf nicht mit steigender Spektralleistung korreliert (Abb. 29). Im aktiven Schlaf war die Korrelation mit steigender Spektralleistung signifikant negativ. Diesen Korrelationsmuster fanden wir auch für AMIF in bit/sec.

Im LF-Band fanden wir eine negative Korrelation der Spektralleistung zur Komplexität der HFF im ruhigen und aktiven Schlaf (Abb. 30). Im Unterschied dazu waren die Korrelationen mit AMIF in bit/second nicht signifikant im ruhigen Schlaf.

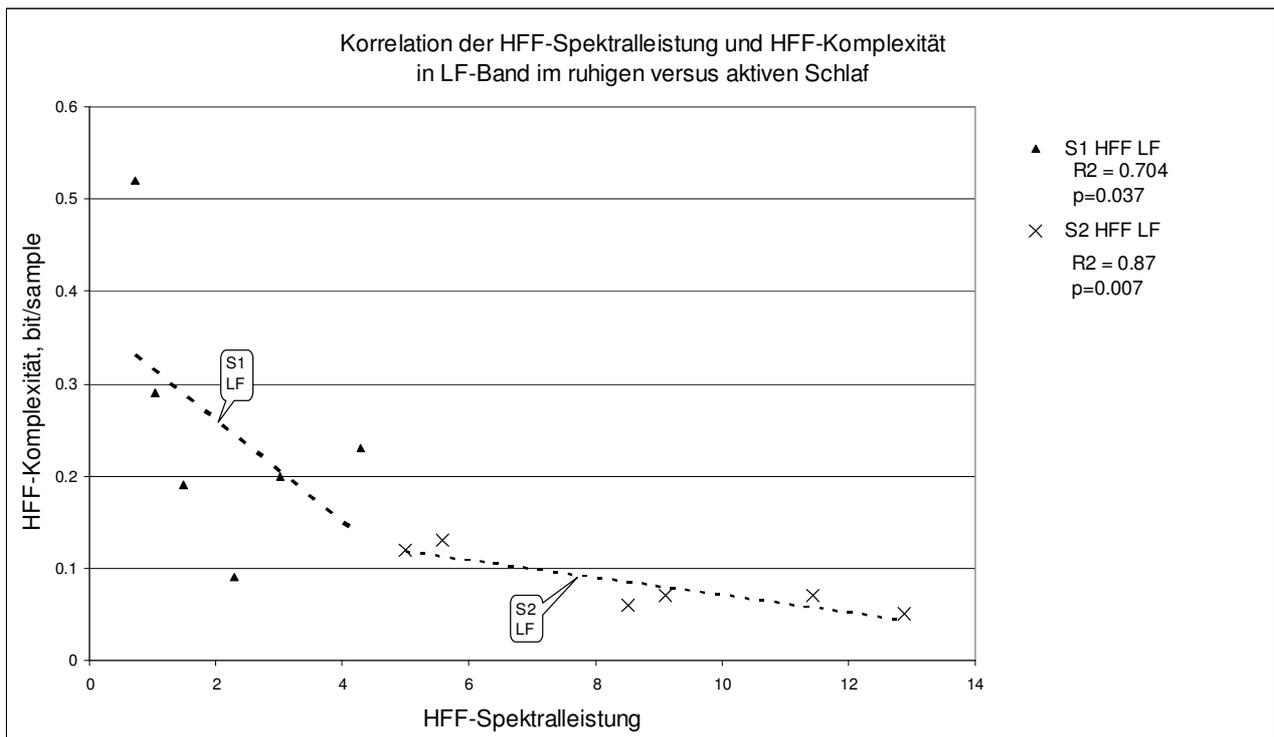


Abb. 30. Korrelation der HFF-AMIF-Abfälle von 6 gesunden Neugeborenen im Totalband zur LF-Band-Spektralleistung.

Im Vergleich zum LF-Band ergab sich im HF-Band ein anderes Bild: Hier war die Komplexität der HFF zur Spektralleistung im ruhigen Schlaf positiv korreliert (Abb. 31) - im Gegensatz zur Korrelation im LF-Band (Abb. 30). Im Totalband gab es kein signifikantes Resultat. Auch im aktiven Schlaf fanden wir eine positive Korrelation der Komplexität der HFF zur Spektralleistung. Dabei verliefen die beiden Geraden deutlich von einander getrennt. Korrelationen der HF-Bandspektralleistung mit den Totalband-AMIF-Abfällen in bit/sec waren im ruhigen und aktiven Schlaf nicht signifikant. Wenn diese AMIF-Abfälle aus den HFF in HF-Band berechnet wurden, zeigte sich eine signifikante positive Korrelation im aktiven Schlaf.

Das Pearsonsche Bestimmtheitsmaß der hier dargestellten möglichen Korrelationen ist bis auf die Kurve für das Totalband in ruhigen Schlaf überall signifikant. Die AMIF-Abfälle der HFF sind im ruhigen Schlaf stets größer als im aktiven Schlaf. Dies wird auch in Abb. 24 deutlich. In Abb. 32 wird zusätzlich erkennbar, dass die niedrigere Komplexität mit einer insgesamt niedrigeren Spektralleistung der HFF im ruhigen Schlaf korreliert ist. Dabei findet sich außerdem eine kleinere Streuung der Spektralleistung der HFF in ruhigen versus aktiven Schlaf. Trotzdem ist die Korrelation zu entsprechenden AMIF-Abfall-Werten der HFF im aktiven Schlaf signifikant.

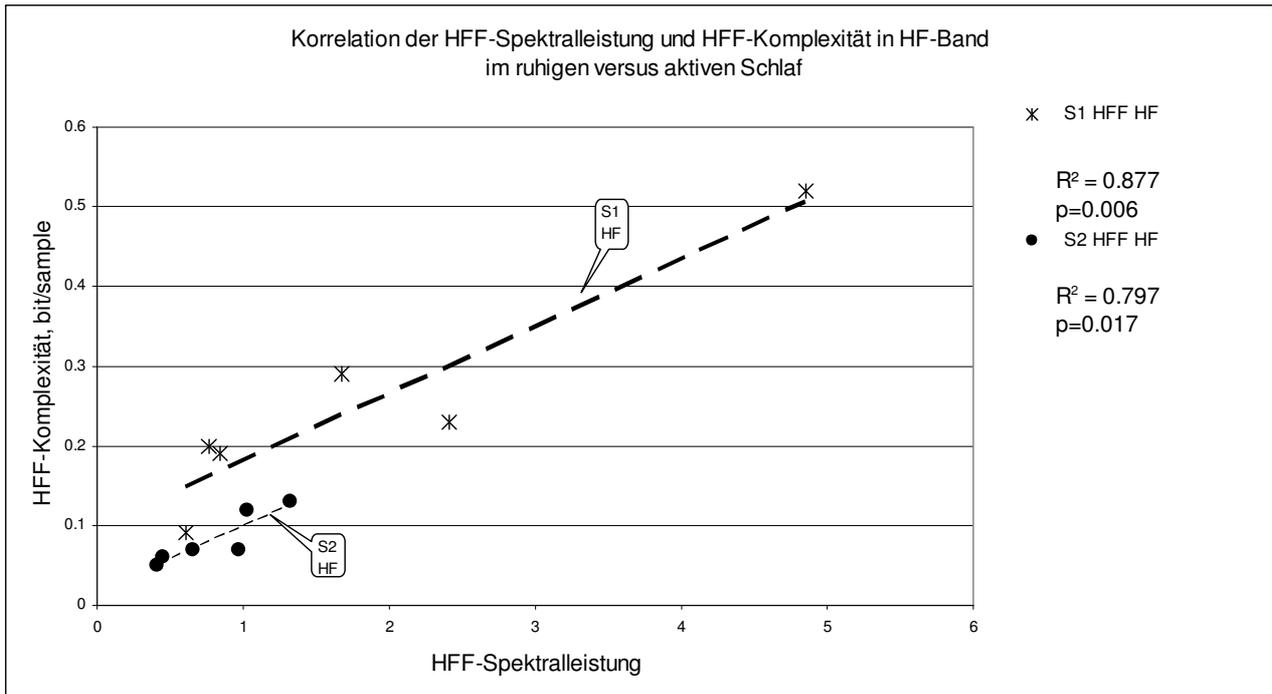


Abb. 31. Korrelation der HFF-AMIF-Abfälle von 6 gesunden Neugeborenen im Totalband zur HF-Band-Spektralleistung.

Die AMIF-Abfälle in bit/sample sind stärker mit Spektralleistung der HFF korreliert als die AMIF-Abfälle in bit/sec (Abb. 32).

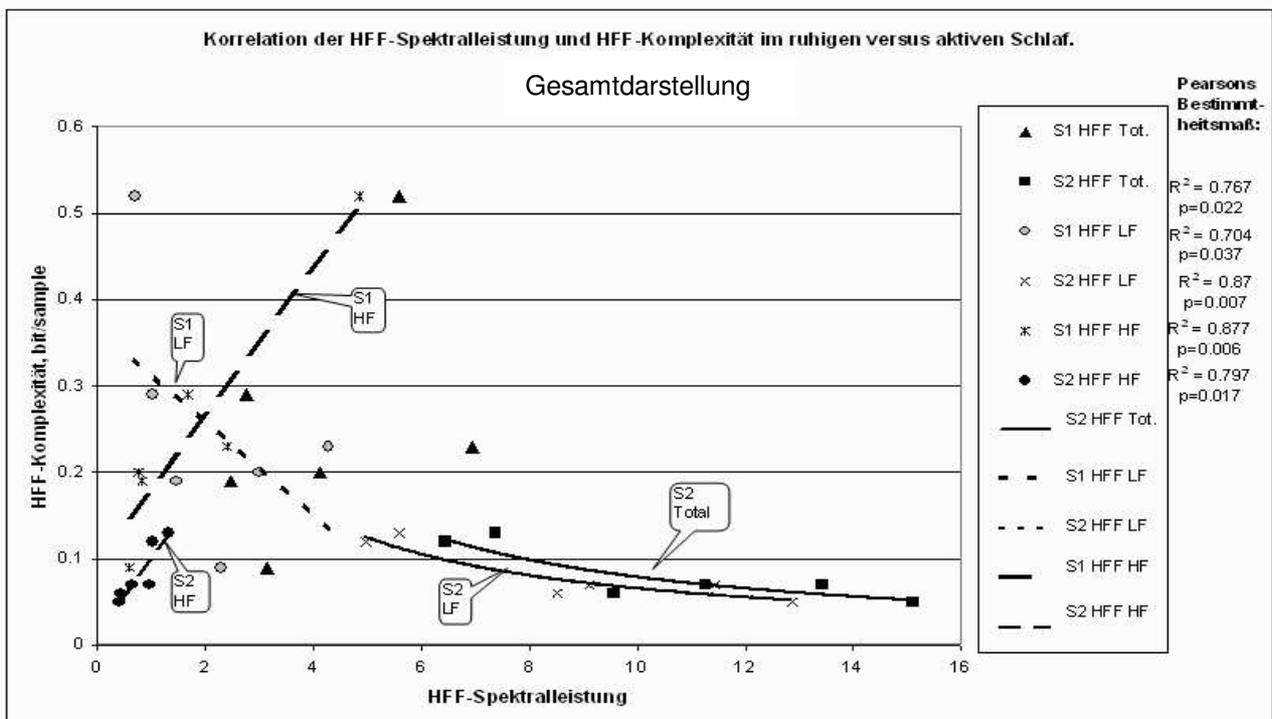


Abb. 32. Übersicht über Korrelationen der HFF Komplexitätsparameter (HFF-AMIF im Totalband) und ihre lineare Spektralleistungsparameter (Total-, HF- und LF-Band) bei 6 gesunden Neugeborenen.

5.1.4 Tests auf Nichtlinearität

Unsere Tests der surrogaten Daten für die AMIF der HFF und AB waren in der Gruppe der gesunden Neugeborenen immer signifikant. In der Gruppe der Risikoneugeborenen wurde die Nullhypothese bestätigt.

Die Prüfung des Anteils der Nichtlinearität der HFF- und AB-AMIF im aktiven versus ruhigen Schlaf ergab keine Unterschiede sowohl für HFF als auch für AB (das bedeutet, die errechnete Differenz zwischen den AMIF-Abfällen aus den originalen und surrogaten Daten variierte zwischen den beiden Schlafstadien nicht deutlich).

Diese Aussagen basieren auf den repräsentativen Beispielen von gesunden (n=5) und Risikoneugeborenen (n=4).

5.1.5 Vergleich der linearen und komplexen respirokardialen Koordination bei gesunden und Risikoneugeborenen

5.1.2.1 Ruhiger Schlaf

Lineare Verfahren

Kein linearer Parameter konnte im ruhigen Schlaf die beiden Gruppen signifikant trennen.

Nichtlineare Verfahren

Im ruhigen Schlaf trennte die beiden Gruppen nur die AB-AMIF und HFF-AB-CMIF (Tab. 17). Die AMIF-Abfälle der AB waren im ruhigen Schlaf bei den Risikoneugeborenen signifikant größer als bei den gesunden (Abb. 33). Die CMIF-Maxima im HF-Band, jedoch nicht im Totalband, waren bei den gesunden Neugeborenen signifikant größer als bei den Risikoneugeborenen (Abb. 34, Abb. 35). Die AMIF der HFF unterschied sich zwischen den beiden Gruppen im ruhigen Schlaf nicht signifikant.

N=6 Abfälle der Auto-Abhängigkeiten	Total [0.01-2 Hz]		HF-Band [0.2-2 Hz]	
	Gesunde	Risiko	Gesunde	Risiko
HFF-AMIF-Abfall, bits/second	n.s.		n.s.	
AB-AMIF-Abfall, bits/ second	<		<	
CMIF HFF-AB, bits	n.s.		>	

Tab. 17. Ergebnisse des Vergleichs von gesunden und Risikoneugeborenen (n=6) im ruhigen Schlaf in Total- und HF-Band mittels der Komplexitätsverfahren.

5.1.2.2 Aktiver Schlaf

Lineare Verfahren

Von allen linearen Parametern trennte im aktiven Schlaf nur die HFF-AB-Kohärenz die beiden Gruppen signifikant voneinander. Die Kohärenz war bei den Risikoneugeborenen höher als bei gesunden Neugeborenen.

Nichtlineare Verfahren

Die AMIF-Abfälle der HFF und AB waren im aktiven Schlaf in der Gruppe der Risiko-
neugeborenen signifikant größer als in der Gruppe der gesunden (keine Abbildungen gezeigt, da
ähnlich der Abb. 33). Die CMIF-Maxima unterschieden sich im aktiven Schlaf zwischen den
beiden Gruppen nicht signifikant (Tab. 18, Abb. 36).

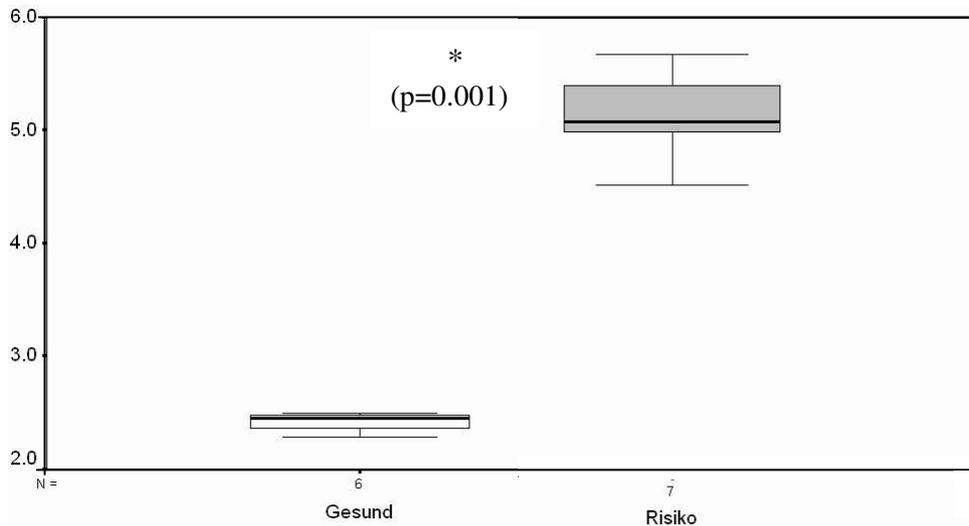


Abb. 33. AB-AMIF-Abfälle in Totalband im ruhigen Schlaf bei gesunden (n=6) versus Risikoneugeborenen (n=7). Die Ordinate ist in bit/sec.

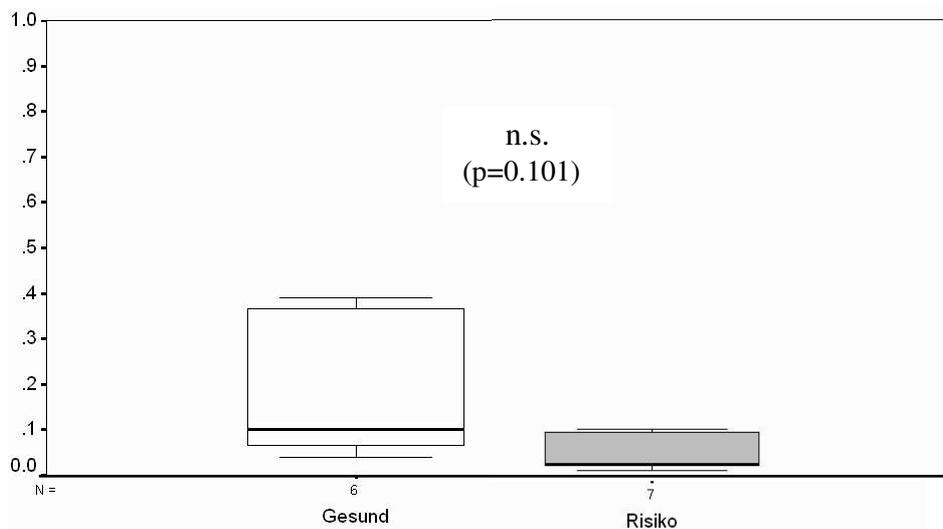


Abb. 34. HFF-AB-CMIF-Maxima in Totalband im ruhigen Schlaf bei gesunden (n=6) versus Risikoneugeborenen (n=7). Die Ordinate ist in bits (auf 1 normiert).

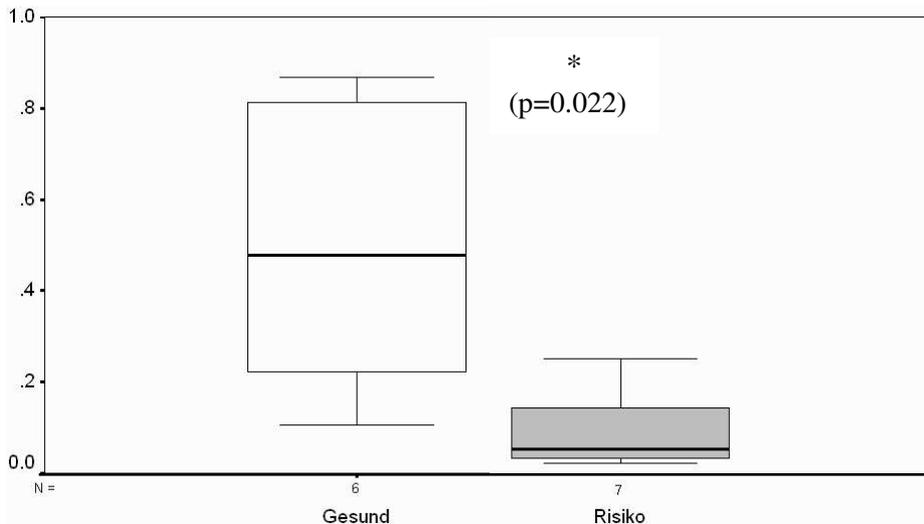


Abb. 35. HFF-AB-CMIF-Maxima in HF-Band im ruhigen Schlaf bei gesunden (n=6) versus Risikoneugeborenen (n=7). Die Ordinate ist in bits.

N=5 Abfälle der Auto-Abhängigkeiten	Total [0.01-2 Hz]		HF-Band [0.2-2 Hz]	
	Gesunde	Risiko	Gesunde	Risiko
HFF-AMIF-Abfall, bits/second	<	<	<	<
AB-AMIF-Abfall, bits/ second	<	<	<	<
CMIF HFF-AB, bits	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 18. Ergebnisse des Vergleichs von gesunden und Risikoneugeborenen (n=5) im aktiven Schlaf in Total- und HF-Band mittels der Komplexitätsverfahren.

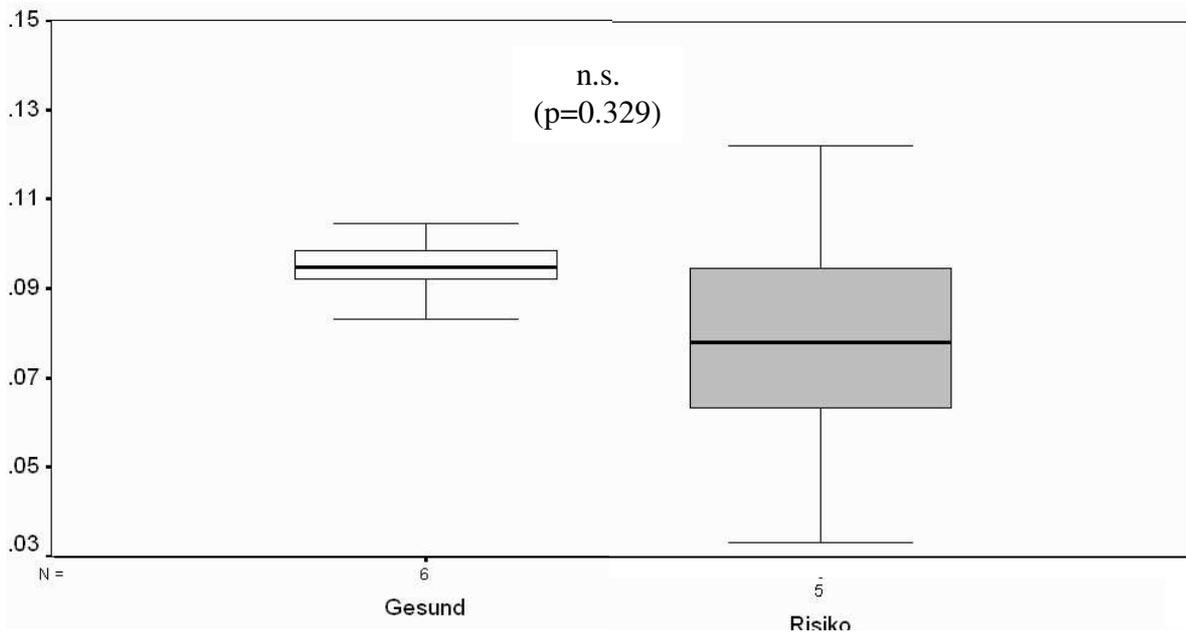


Abb. 36. HFF-AB-CMIF-Maxima in HF-Band im aktiven Schlaf bei gesunden (n=6) versus Risikoneugeborenen (n=5). Die Ordinate ist in bits.

5.2 Komplexität in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein

5.2.1 Lineare Analyseverfahren

Leistungsspektralanalyse

Im Totalband (Tab. 19, Abb. 37) fanden wir signifikant geringere Spektralleistung bei den höheren Sedierungstiefen für centro- und occipito-parietale, sowie RTN-Aktivität.

Im Theta- und Alpha-Band konnten wir in allen fünf untersuchten Kanälen gleiche signifikante Unterschiede zwischen den beiden Sedierungstiefen feststellen (Abb. 38). Insgesamt war die statistische Trennung in den unteren Frequenzbereichen deutlicher in allen Kanälen als in den höheren Frequenzbereichen. Die Burst-Phase (tiefe Propofol-Sedierung) hat diese Trennung nicht beeinträchtigt. Die Spektralleistung war stets höher unter moderater als unter tiefer Sedierung (Burst-Suppression). Die Spektralleistung des RTN-ETHG war vorwiegend in den langsameren Frequenzen unter 8 Hz (vor allem in Delta-Band) enthalten.

	SLD Totalband (0.5-40 Hz)	SLD Delta-Band (1-3.5 Hz)	SLD Theta-Band (3.5-8 Hz)
Kanäle	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD
1	+ (<)	* <	* <
5	* <	* <	* <
7	+ (<)	+ (<)	* <
9	* <	* <	* <
11	* <	* <	* <
	SLD Alpha-Band (8-12.5 Hz)	SLD Beta-Band (12.5-25 Hz)	SLD Gamma-Band (25-40 Hz)
Kanäle	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD
1	* <	* <	* <
5	* <	* <	* <
7	* <	n.s.	n.s.
9	* <	* <	n.s.
11	* <	* <	* <

Tab. 19. Spektrale Leistungsdichte (SLD) und ihre signifikanten Differenzen aus den ECoG- und ETHG-Ableitungen. * bedeutet $p \leq 0,05$, + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$, > zeigt, bei welcher Sedierungstiefe (tief – PROP BSM, moderat – PROP MOD) die Spektralleistung im entsprechenden Band höher ist. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand. 1 – frontal, 5 – centroparietal, 7 – temporo-parietal, 9 – occipitoparietal, 11 – RTN.

Der signifikante Unterschied der Spektralleistung in Gamma-Band des RTN-ETHG in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe wurde auch in den frontalen und centroparietalen Ableitungen (Kanäle 1 und 5) gefunden, nicht aber in den temporo- und occipito-parietalen Ableitungen (Abb. 38). Das bedeutet, mit der Zunahme der Sedierung nahm die Spektralleistung in Gamma-Band sowohl im RTN als auch in den beiden o.g. rostral gelegenen Oberflächenableitungen signifikant ab. Dies ging aber nicht mit einer signifikanten Änderung der Kohärenz zwischen diesen Regionen einher.

Augmented Delta Ratio (ADR)

In keinem der Kanäle waren in der ADR signifikante Unterschiede zu erkennen (Tab. 20, Abb. 39).

ADR=augmented delta ratio=(alpha+beta)/delta=(8-25)Hz/(1-3.5)Hz			
	HF = alpha + beta (8-25)Hz	LF = delta (1-3.5)Hz	ADR
Kanäle	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD
1	* <	* <	n.s.
5	* <	* <	n.s.
7	* <	n.s.	n.s.
9	* <	* <	n.s.
11	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 20. HF-, LF-Frequenzbänder sowie die Augmented Delta Ratio (ADR) und ihre signifikanten Differenzen aus den ECoG- und EThG-Ableitungen. * bedeutet $p \leq 0,05$, + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$, > zeigt, bei welcher Sedierungstiefe (tief – PROP BSM, moderat – PROP MOD) die ADR größer ist. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand. 1 – frontal, 5 – centroparietal, 7 – temporoparietal, 9 – occipitoparietal, 11 – RTN.

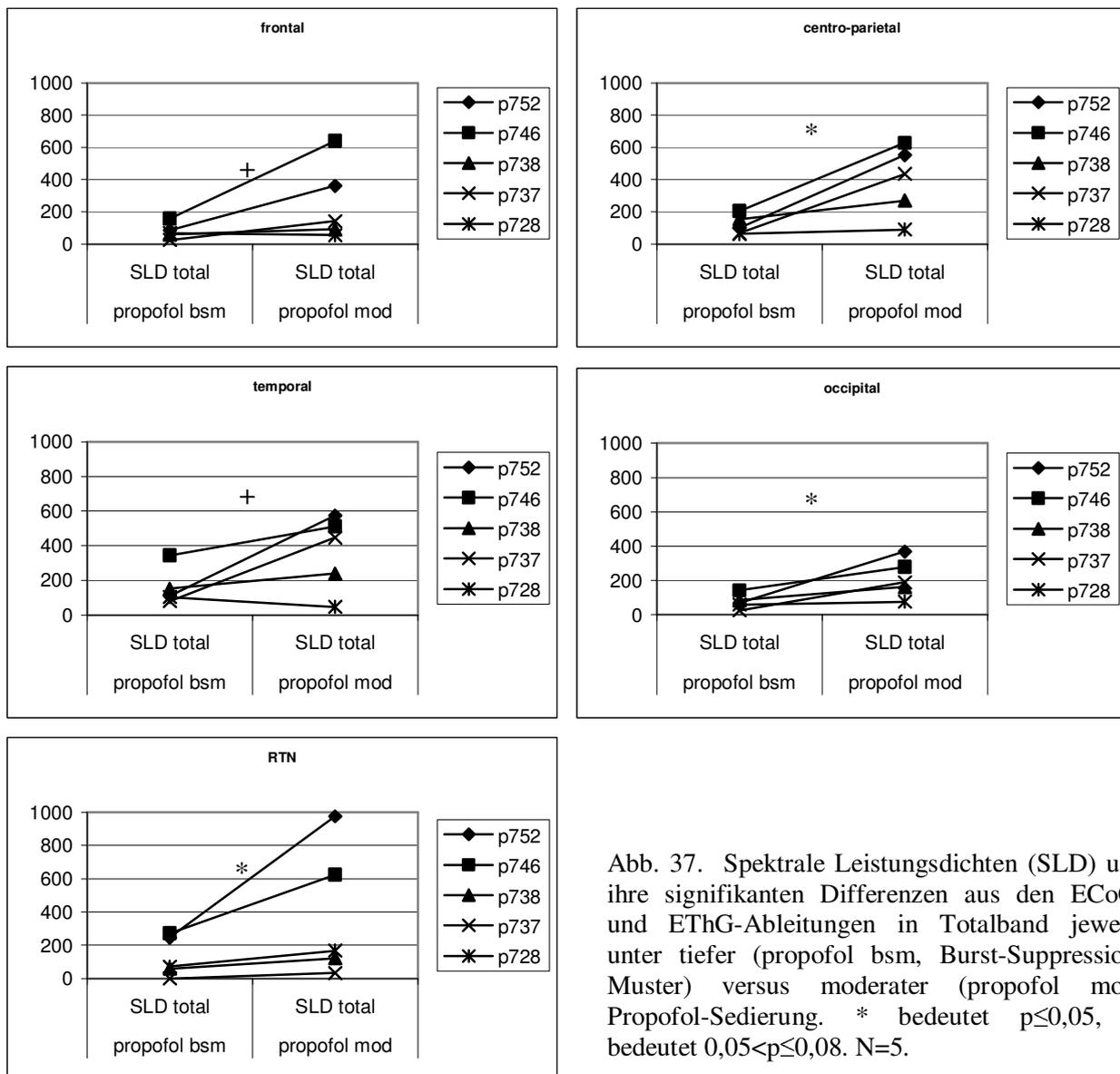


Abb. 37. Spektrale Leistungsdichten (SLD) und ihre signifikanten Differenzen aus den ECoG- und EThG-Ableitungen in Totalband jeweils unter tiefer (propofol bsm, Burst-Suppression-Muster) versus moderater (propofol mod) Propofol-Sedierung. * bedeutet $p \leq 0,05$, + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$. N=5.

Kohärenz als linearer Parameter retikulothalamisch-kortikaler Koordinationen

Die Kohärenz unterschied sich zwischen den moderaten und tiefen Sedierungsstufen nur in der temporo-occipitalen Ableitung im Theta-Band signifikant. Sie stieg im Zustand der moderaten Propofol-Sedierung an. Im Totalband gab es die gleiche Tendenz für die Aktivität über demselben Elektrodenpaar, die aber das Signifikanzniveau nicht erreichte (Tab. 21, Abb. 40).

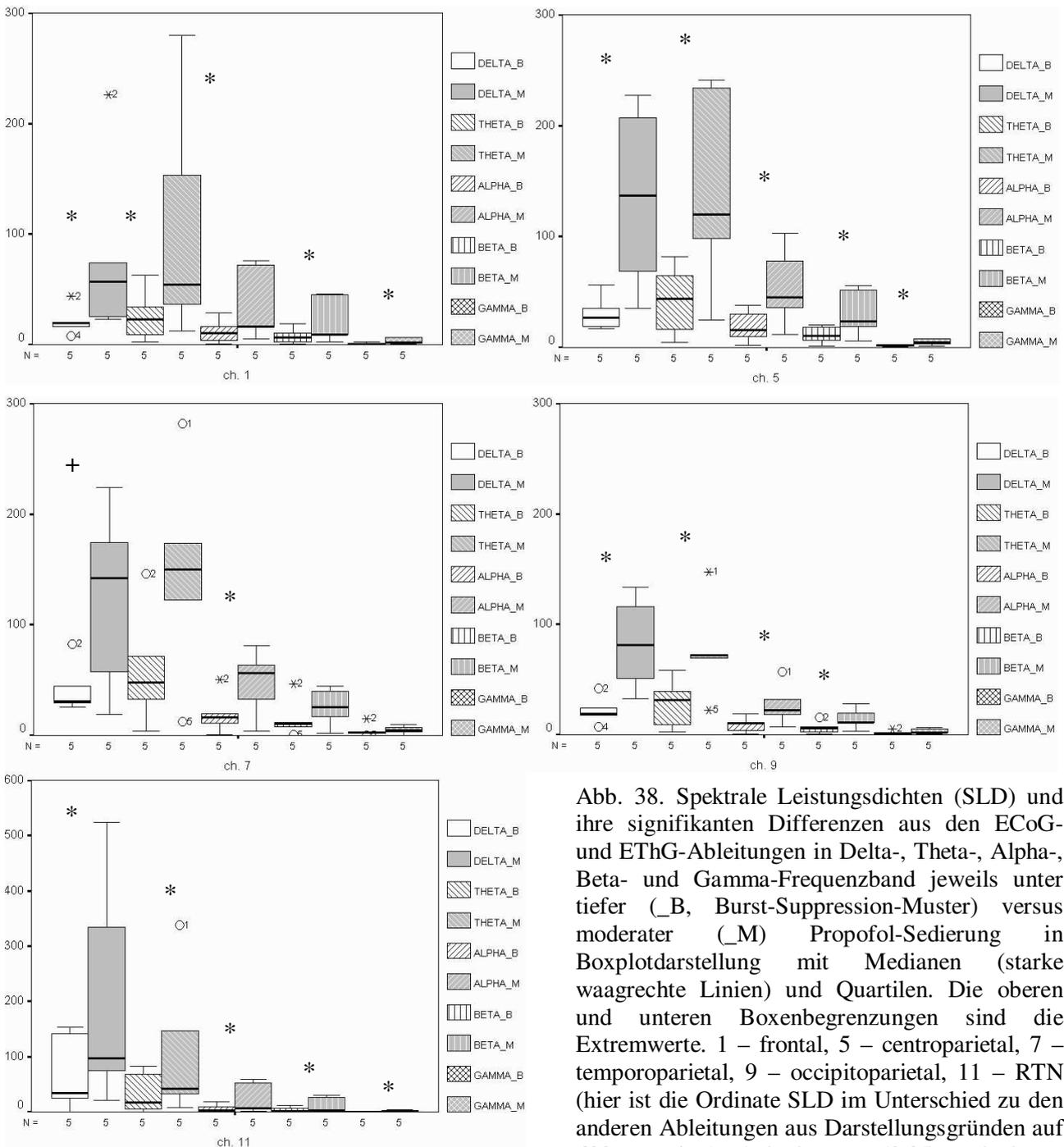


Abb. 38. Spektrale Leistungsdichten (SLD) und ihre signifikanten Differenzen aus den ECoG- und EThG-Ableitungen in Delta-, Theta-, Alpha-, Beta- und Gamma-Frequenzband jeweils unter tiefer (_B, Burst-Suppression-Muster) versus moderater (_M) Propofol-Sedierung in Boxplotdarstellung mit Medianen (starke waagrechte Linien) und Quartilen. Die oberen und unteren Boxenbegrenzungen sind die Extremwerte. 1 – frontal, 5 – centroparietal, 7 – temporoparietal, 9 – occipitoparietal, 11 – RTN (hier ist die Ordinate SLD im Unterschied zu den anderen Ableitungen aus Darstellungsgründen auf 600 normiert). * bedeutet $p \leq 0,05$, + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand.

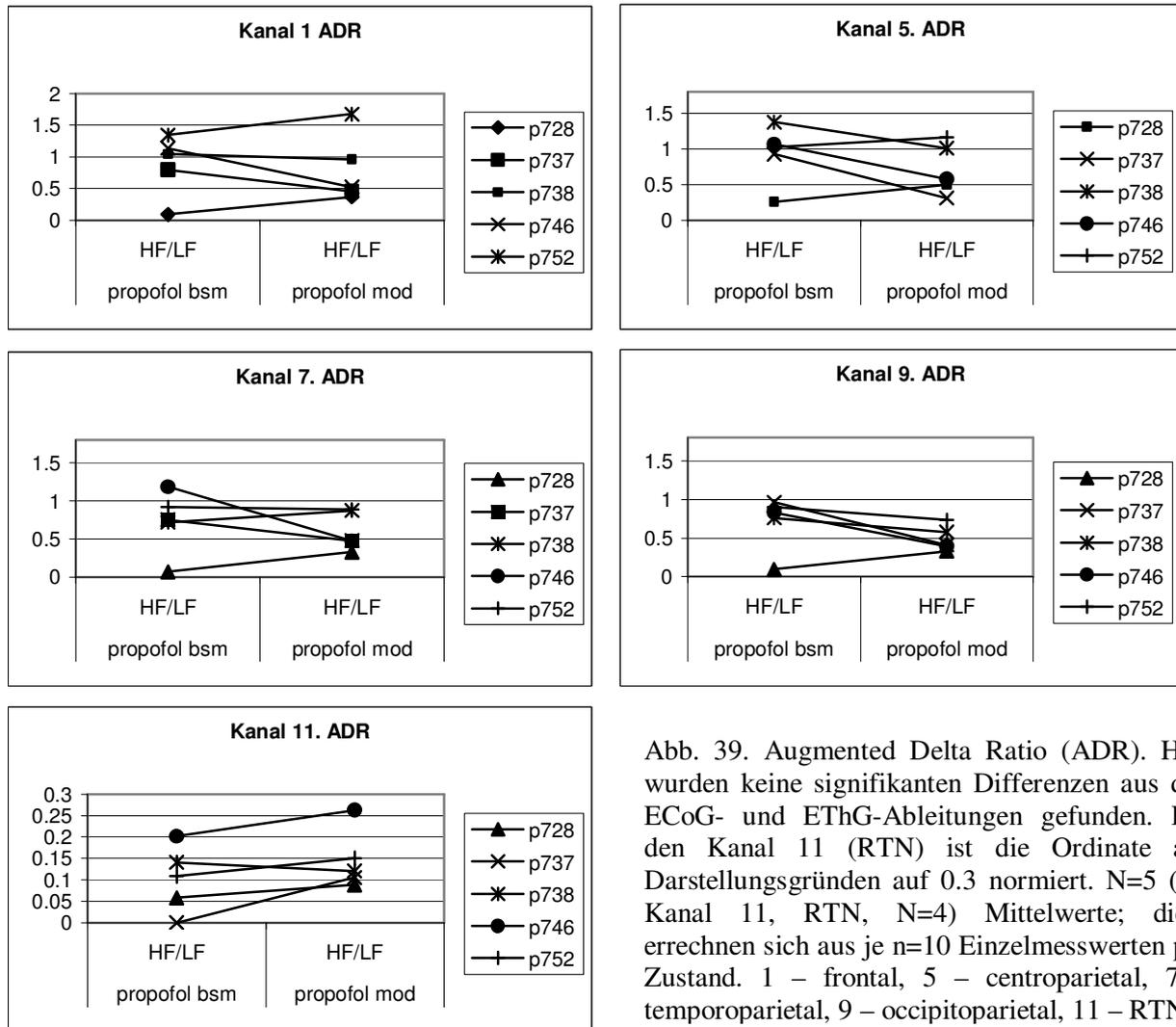


Abb. 39. Augmented Delta Ratio (ADR). Hier wurden keine signifikanten Differenzen aus den ECoG- und EThG-Ableitungen gefunden. Für den Kanal 11 (RTN) ist die Ordinate aus Darstellungsgründen auf 0.3 normiert. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand. 1 – frontal, 5 – centroparietal, 7 – temporoparietal, 9 – occipitoparietal, 11 – RTN.

5.2.2 Komplexe Analyseverfahren

Komplexität über den einzelnen ECoG-/EThG-Ableitungen

Das lokale Maßes des AMIF-Abfalls bei $\tau = 0.05$ sec konnte bei allen Tieren den initialen Abfall der AMIF gut beschreiben. In Abb. 42 wird erkennbar, dass (i) das gewählte $\tau = 50$ msec dem initialen Abfall der AMIF entspricht und (ii) sich diese Abfälle in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe deutlich unterscheiden.

Nur durch die AMIF der temporoparietalen ECoG-Ableitung konnten bei allen Tieren die beiden Sedierungstiefen signifikant unterschieden werden. Die Komplexität des ECoG war über dieser Ableitung unter moderater Propofol-Sedierung höher als unter tiefer Propofol-Sedierung (in der Burst-Suppression-Phase). Es wurden gleiche deutliche Trends auch für die Komplexität des frontalen ECoG sowie des RTN-EThG gefunden (Tab. 22, Abb. 41, Abb. 42).

Kohärenz in Totalband		Kohärenz in Delta-Band	Kohärenz in Theta-Band
Kanäle	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD
1-9	n.s.	+ (<)	n.s.
1-11	n.s.	n.s.	n.s.
9-11	n.s.	n.s.	n.s.
5-9	n.s.	n.s.	* <
5-11	n.s.	n.s.	n.s.
7-9	+ (<)	+ (<)	n.s.
7-11	n.s.	n.s.	n.s.
Kohärenz in Alpha-Band		Kohärenz in Beta-Band	Kohärenz in Gamma-Band
Kanäle	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD	PROP BSM - PROP MOD
1-9	+ (<)	n.s.	n.s.
1-11	n.s.	n.s.	n.s.
9-11	n.s.	n.s.	n.s.
5-9	+ (<)	+ (<)	n.s.
5-11	+ (<)	n.s.	n.s.
7-9	n.s.	n.s.	n.s.
7-11	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 21. Übersicht der ECoG- und EThG-Kohärenzanalyse. * bedeutet $p \leq 0,05$, + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$, > zeigt, bei welcher Sedierungstiefe (tief – PROP BSM, moderat – PROP MOD) die Kohärenz größer ist. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand. 1 – frontal, 5 – centroparietal, 7 – temporoparietal, 9 – occipitoparietal, 11 – RTN.

Kanäle, AMIF	PROP BSM	PROP MOD
1		+ (<)
5		n.s.
7		* <
9		n.s.
11		+ (<)

Tab. 22. AMIF der ECoG- und EThG-Aktivität in der frontalen (1), centroparietalen (5), temporoparietalen (7), occipitoparietalen (9) und RTN-Ableitung im Zustand der moderaten (PROP MOD) versus Propofol-Sedierung mit Burst-Suppression-Muster-ECoG (PROP BSM). * bedeutet $p \leq 0,05$, + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$, > zeigt, bei welcher Sedierungstiefe der Abfall der AMIF größer ist. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand. 1 – frontal, 5 – centroparietal, 7 – temporoparietal, 9 – occipitoparietal, 11 – RTN.

Im intraindividuellen Vergleich der Sedierungszustände waren die AMIF-Abfälle über den temporoparietalen Ableitungen bei allen Tieren auch signifikant größer (steiler) im Zustand moderater Propofol-Sedierung (das heißt, höhere Komplexität). Die Komplexität der RTN-Aktivität war auch bei allen Tieren signifikant höher im Zustand moderater Propofol-Sedierung. Hier war aber aufgrund der geringen Fallzahl (N=4) kein interindividueller Signifikanztest möglich.

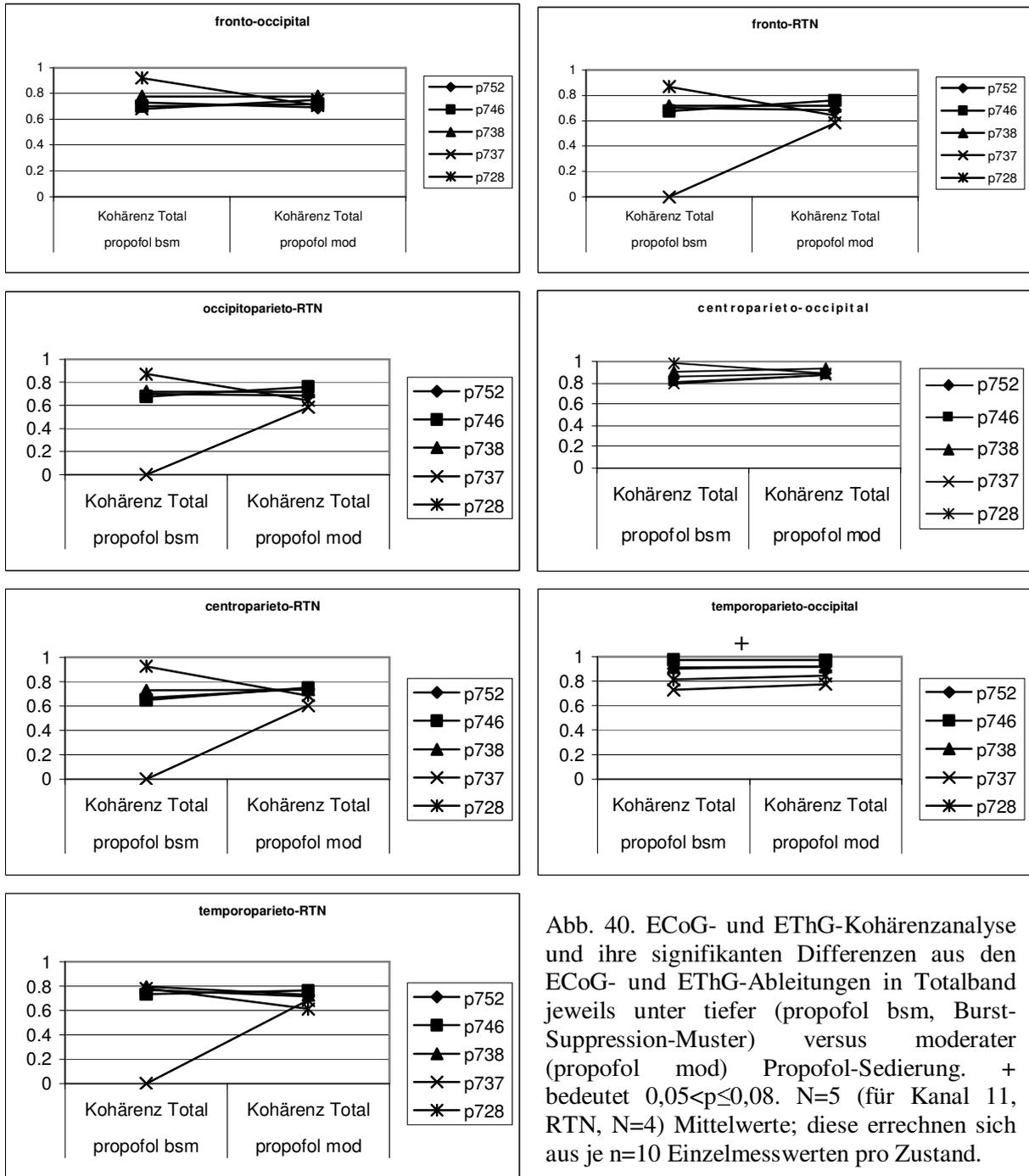


Abb. 40. ECoG- und EThG-Kohärenzanalyse und ihre signifikanten Differenzen aus den ECoG- und EThG-Ableitungen in Totalband jeweils unter tiefer (propofol bsm, Burst-Suppression-Muster) versus moderater (propofol mod) Propofol-Sedierung. + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand.

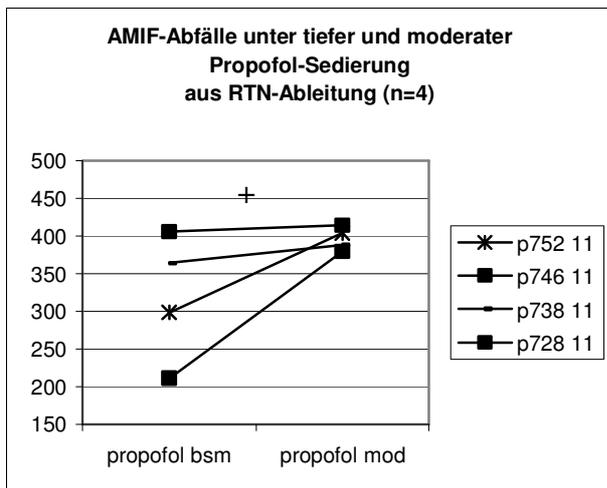
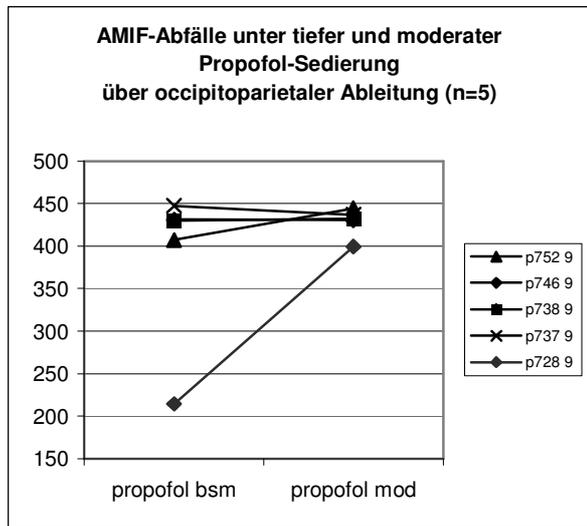
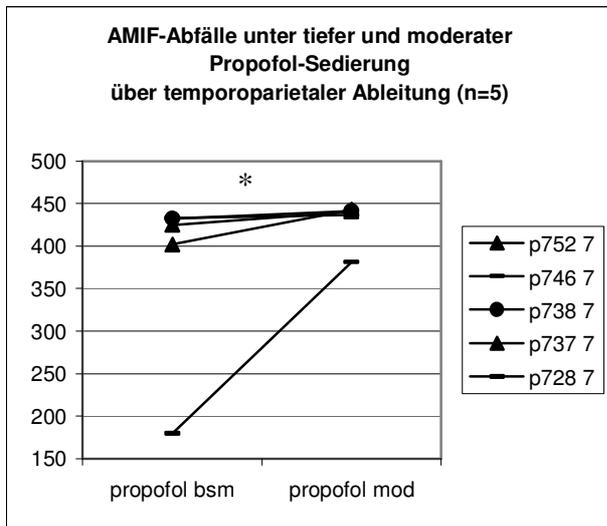
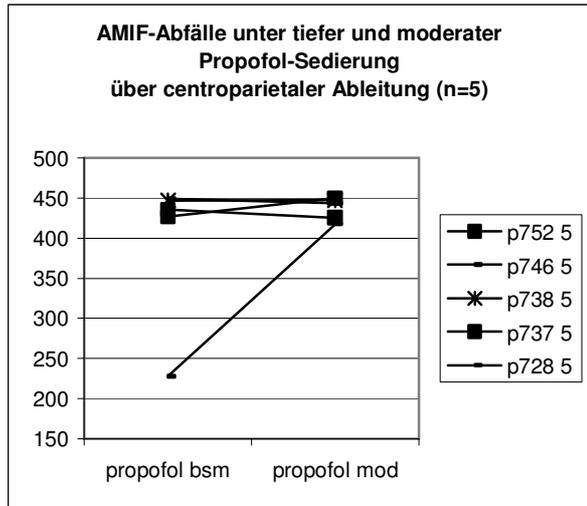
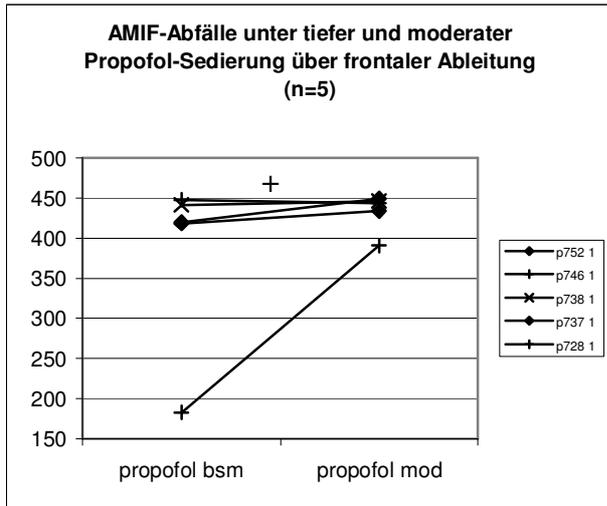


Abb. 41. Analyse der ECoG- und EThG-AMIF-Abfälle und ihre signifikanten Differenzen aus den ECoG- und EThG-Ableitungen im Totalband jeweils unter tiefer (propofol bsm, Burst-Suppression-Muster) versus moderater (propofol mod) Propofol-Sedierung. * bedeutet $p \leq 0,05$, + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$. Die Ordinate sind die AMIF-Abfälle in bit/sec. Berechnet jeweils aus N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerten; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand.

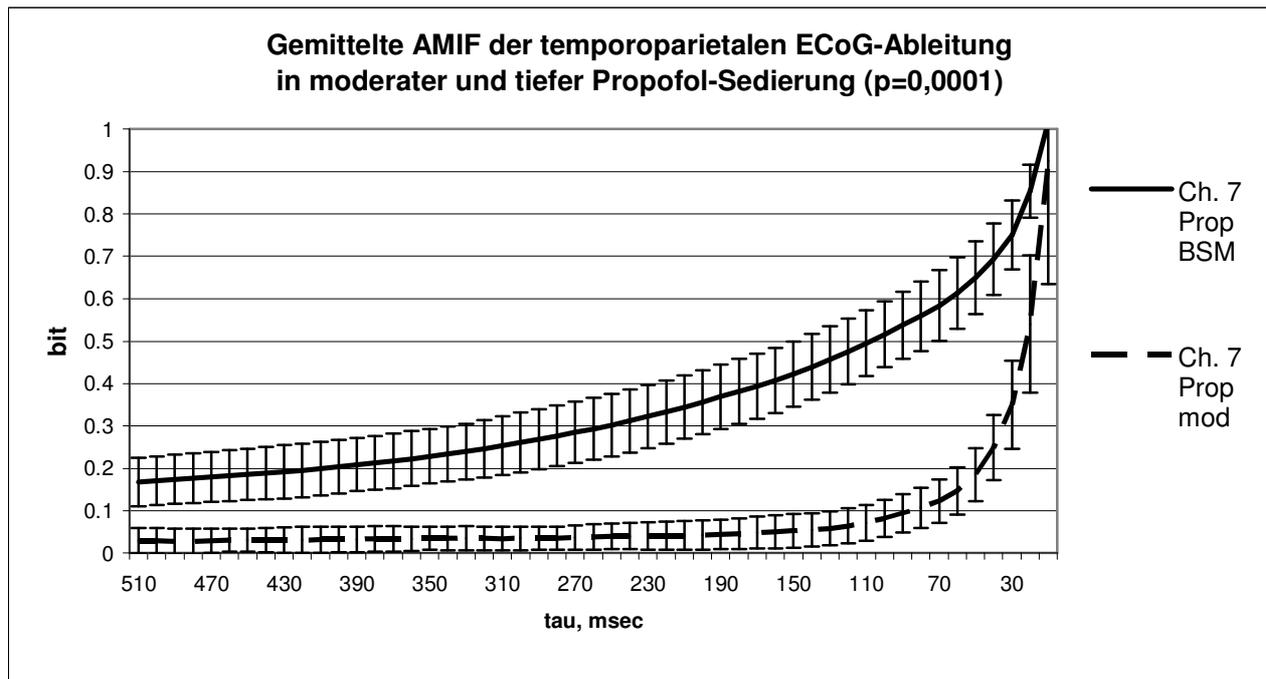


Abb. 42. Die AMIF eines Versuchstieres im zeitlichen Verlauf unter moderater (gestrichelt) und tiefer Propofol-Sedierung der temporoparietalen ECoG-Ableitung. Zur besseren Übersicht des initialen AMIF-Abfalls ($\tau = 50$ msec) ist der AMIF-Verlauf von seinem Maximum ($\tau = 0$ msec) bis $\tau = 510$ msec dargestellt. Es sind Mittelwerte von $n=10$ Intervallen á 30 sec pro Sedierungszustand mit dazugehörigen Standardabweichungen dargestellt. $P=0,0001$ bedeutet einen signifikanten Unterschied der AMIF-Abfälle bei $\tau = 0.05$ sec im intraindividuellen Vergleich pro Sedierungszustand (Mann-Whitney-Tests).

Kopplungsstärken (Komplexität, CMIF) über den ECoG-/EThG-Ableitungen als

Komplexitätsparameter retikulothalamisch-kortikaler Koordinationen

Auch die Kopplungsstärke der retikulothalamisch-kortikalen Interaktionen (jeweils frontale, temporo- und occipitoparietale ECoG-Aktivität zur RTN-Aktivität) im Zustand der moderaten Propofol-Sedierung war im Trend höher als unter der tiefen Propofol-Sedierung mit Burst-Suppression-ECoG (Tab. 23, Abb. 44, Abb. 43). Das wird in Abb. 44 durch die durchweg niedrigeren CMIF-Maxima der temporo-parieto-RTN-Koordination unter moderater Propofol-Sedierung deutlich.

Im intraindividuellen Vergleich der Sedierungszustände waren die CMIF-Maxima der fronto-RTN-, temporoparieto-RTN- und occipitoparieto-RTN-Ableitungspaare bei allen Tieren auch signifikant größer im Zustand der tiefen Propofol-Sedierung als unter moderater Sedierung (Abb. 43). Dieses Ergebnis schlägt sich trotz der geringen Fallzahl $n=4$ entsprechend im interindividuellen Vergleich nieder und erscheint uns daher bedeutsam.

Kanäle, CMIF	PROP BSM	PROP MOD
1-9		n.s.
1-11		+ (>)
9-11		+ (>)
5-9		n.s.
5-11		n.s.
7-9		n.s.
7-11		+ (>)

Tab. 23. CMIF der kortikokortikalen und retikulothalamisch-kortikalen Koordination in folgenden Elektrodenpaaren des im ECoG- und EThG: frontooccipitale (1-9), fronto-RTN (1-11), occipito-RTN (9-11), centro-occipito-parietale (5-9), centroparieto-RTN (5-11), temporo-occipito-parietale (7-9), temporoparieto-RTN-Ableitung (7-11) im Zustand der moderaten (PROP MOD) versus Propofol-Sedierung mit Burst-Suppression-Muster-ECoG (PROP BSM). + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$, > zeigt, bei welcher Sedierungstiefe das Maximum der CMIF größer ist. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10 Einzelmesswerten pro Zustand.

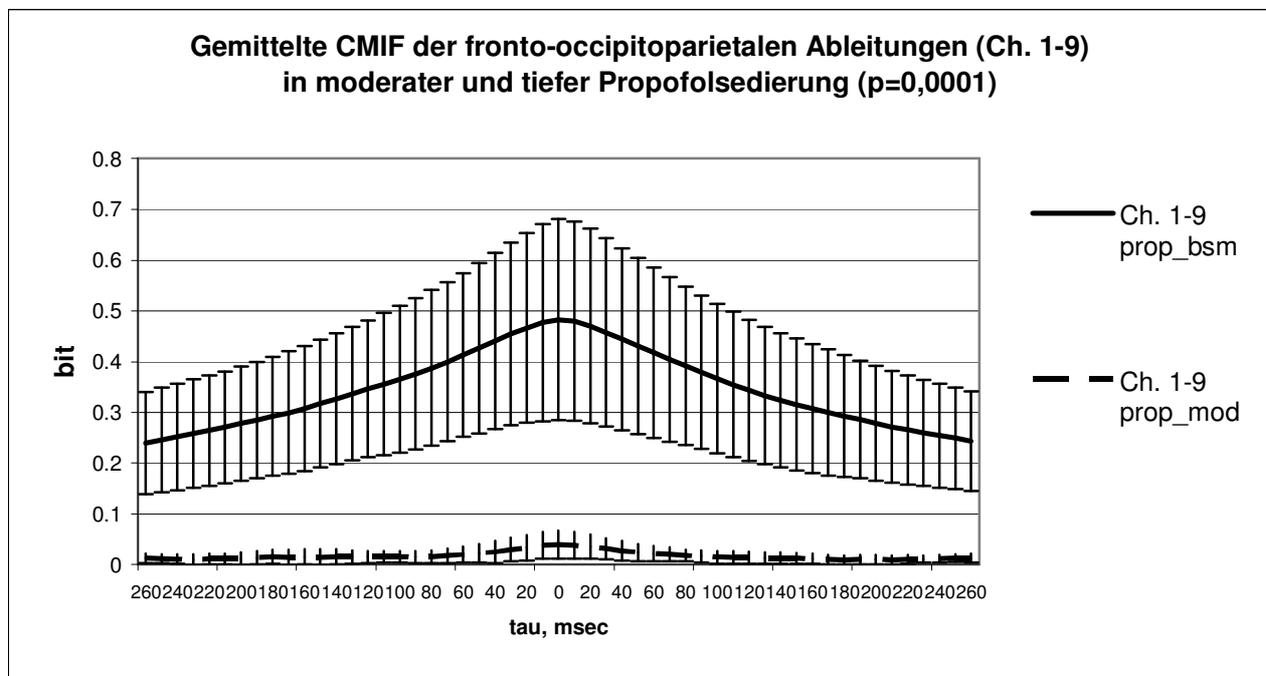


Abb. 43. Beispiel der CMIF eines Versuchstieres im zeitlichen Verlauf unter moderater und tiefer Propofol-Sedierung der fronto-occipitoparietalen ECoG-Ableitungen. Es sind Mittelwerte von n=10 Intervallen á 30 sec pro Sedierungszustand mit dazugehörigen Standardabweichungen dargestellt. P=0,0001 bedeutet einen signifikanten Unterschied der CMIF-Maxima im intraindividuellen Vergleich pro Sedierungszustand (Mann-Whitney-Tests).

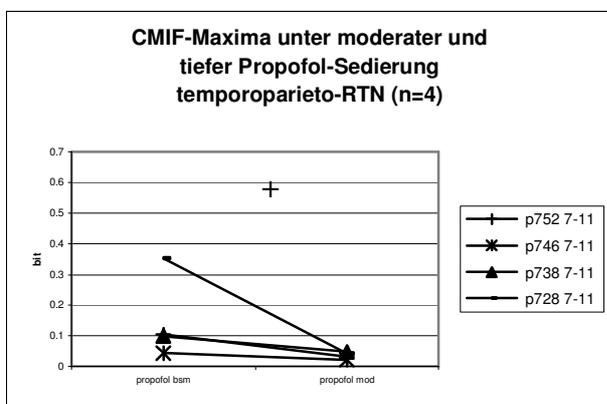
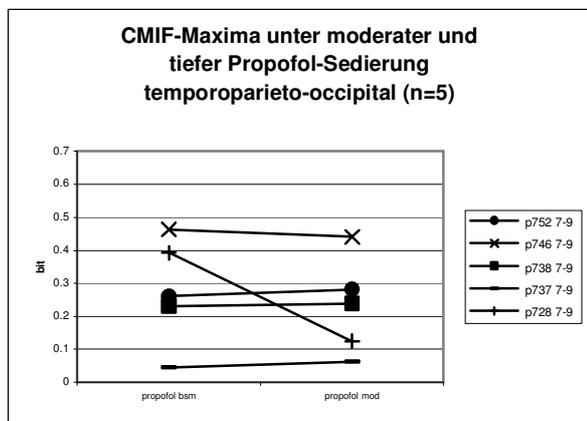
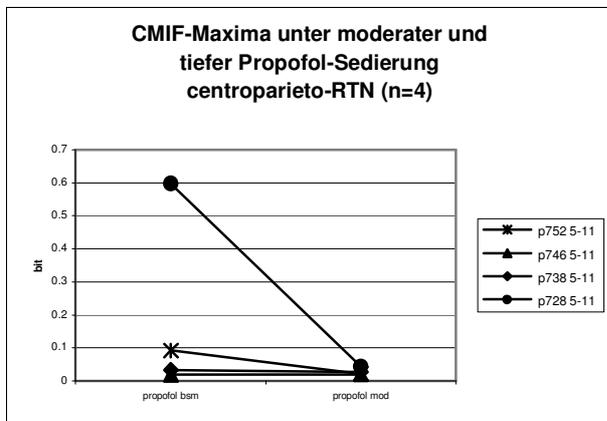
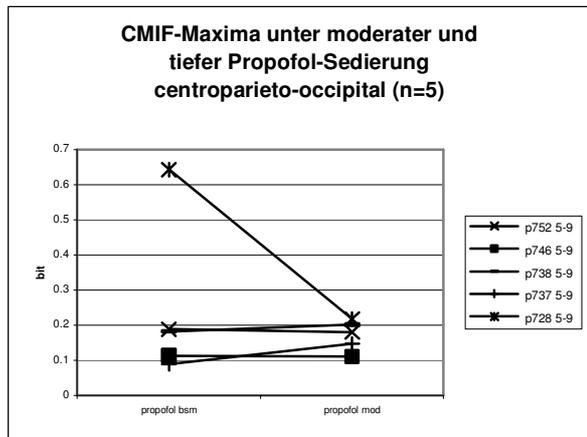
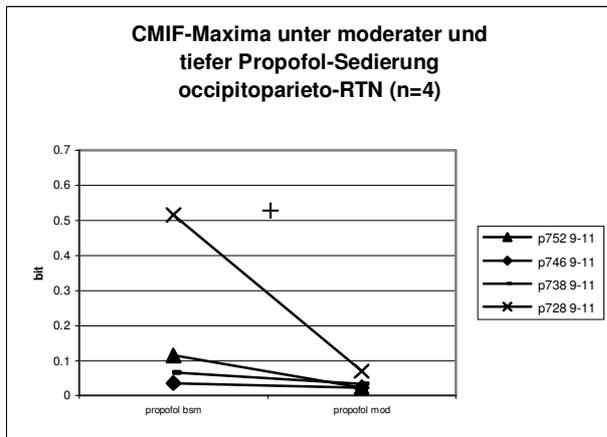
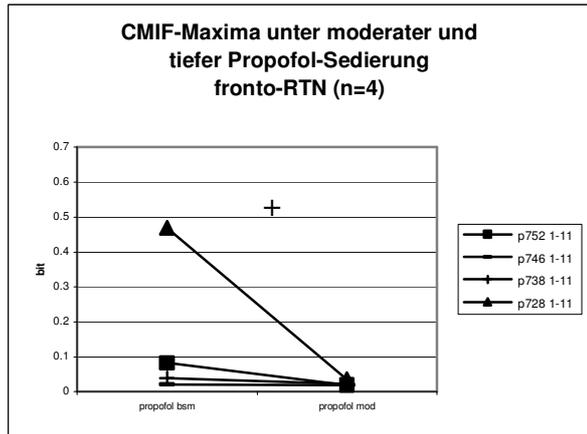
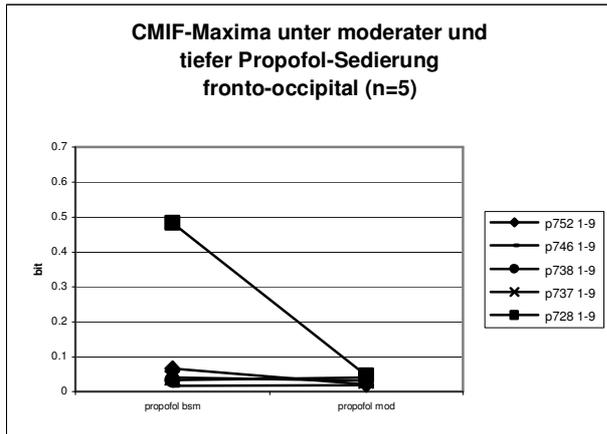


Abb. 44. ECoG- und EThG-CMIF-Maxima und ihre signifikanten Differenzen aus den ECoG- und EThG-Ableitungen im Totalband jeweils unter tiefer (propofol bsm, Burst-Suppression-Muster) versus moderater (propofol mod) Propofol-Sedierung. + bedeutet $0,05 < p \leq 0,08$. Die Ordinate sind CMIF-Maxima in bits. N=5 (für Kanal 11, RTN, N=4) Mittelwerte; diese errechnen sich aus je n=10

6 Diskussion

6.1 Vefahrensdiskussion

6.1.2 Lineare Verfahren

6.1.2.1 Neurovegetative Koordinationen im Schlaf menschlicher gesunder Neugeborener

Unsere Ergebnisse zur spektralen Leistung, Kohärenz sowie Auto- und Kreuzkorrelationsfunktion bestätigten die Resultate früherer Arbeiten (Giddens & Kitney, 1985, Rother et al., 1988, Clairambault et al., 1992). Diese Befunde zeigen, dass unser relativ kleines Kollektiv von 6 gesunden Neugeborenen hinsichtlich der HFF und AB statistisch ähnliche lineare Eigenschaften zeigt wie schon aus anderen Studien bekannt. Dadurch ist eine Kompatibilität bzw. Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse zu den linearen Eigenschaften der HFF und AB mit denen anderer Studien an gesunden Neugeborenen gegeben. Das erlaubt grundsätzlich einen Vergleich und Kointerpretation der Befunde zu den Komplexitätsparametern, welche hier zur Beschreibung der komplexen Eigenschaften respirokardialen Systems eingesetzt wurden, mit den Ergebnissen aus früheren Arbeiten (s. Abschnitt 6.2).

6.1.2.2 Retikulothalamisch-kortikale Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein

Der Begriff „deutlicher Unterschied“ mit $0,05 < p \leq 0,08$ (Abschnitt 4.2.2.3) wurde dort gebraucht, wo intraindividuell klare und neurophysiologisch nachvollziehbare Tendenzen erkennbar waren und vermutet wurde, dass das Ergebnis bei einer höheren Fallzahl wahrscheinlich signifikant gewesen wäre.

Trotz recht uneinheitlichen interindividuellen Veränderungen von ECoG unter tiefer (BSM) Sedierung, waren die Ergebnisse mit linearen Verfahren erstaunlich gleichsinnig, mit einer signifikant höheren Spektralleistung unter moderater Sedierung. Dies war für die Komplexitätsschätzung nicht der Fall (s. Abschnitt 6.2.4). Dieses Ergebnis zeigt, dass lineare Verfahren komplexe und topologisch differenzierte Veränderungen der hirnelektrischen Aktivitäten unter Sedierung weniger spezifisch erfassen, als die komplexen auf MIF basierenden Verfahren (vgl. Diskussion im Abschnitt 6.2.4). Dies ist aufgrund der methodischen Einschränkungen der linearen Verfahren einerseits (s. Abschnitt 1.1.2.1) und der Komplexität retikulothalamisch-kortikaler Interaktionen andererseits (s. Abschnitt 1.3.1) verständlich.

6.1.3 Komplexe Verfahren

6.1.3.1 Neurovegetative Koordinationen im Schlaf menschlicher gesunder Neugeborener

Durch die Tests der surrogaten Daten wurden gleiche (komplexe) Eigenschaften der AMIF von HFF und AB darauf hin verglichen, welchen Beitrag die nichtlinearen Komponenten zur Komplexität der AMIF von HFF und AB leisten. In der Studie der Korrelationen von linearen

und Komplexitätsparametern wurden unterschiedliche Parameter der HFF und AB verglichen (Leistungsspektralanalyse gegen AMIF-Abfälle). Damit konnte eine Aussage zu einer eventuellen statistischen Beziehung dieser Parameter untereinander gemacht werden. Durch die Analyse der spektralen Leistung wurden dabei nur lineare Eigenschaften der HFF und AB erfasst. Die AMIF beinhaltet aber an sich unterschiedliche komplexe Eigenschaften der untersuchten Signale. Diese Ergebnisse werden im Abschnitt 6.2.3 inhaltlich diskutiert.

Durch die Analyse der MIF gelang es, mit Hilfe eines einzigen Parameters der HFF-AMIF die Schlafstadien der menschlichen gesunden Neugeborenen in allen Fällen zu unterscheiden. Dies war in dem vagal vermittelten HF-Band der HFF-Spektralleistung deutlicher als im Totalband. Durch Anwendung der linearen sowie anderen Komplexitätsparameter in früheren Untersuchungen gelang dies nicht auf vergleichbare Weise (Harper et al., 1987, Rother et al., 1988, Nason et al., 2001, Pincus et al., 1993, Hoyer et al., 2001, Kantelhardt et al., 2002). Wir konnten somit unsere Hypothese in 3.1.1 bestätigen, dass Verhaltenszustände des ruhigen und aktiven Schlafes durch Analyse mittels Komplexitätsparameter der MIF besser unterschieden werden als durch die klassischen linearen und komplexen Verfahren.

Am neurovegetativen Nervensystem des Neugeborenen sind solche Untersuchungen mit dieser Studie zum ersten Mal durchgeführt worden.

Im Vergleich der beiden AMIF-Komplexitätsparameter (AMIF-Abfall in bit/sample oder bit/second) zeigte es sich, dass der letztere mehr komplexe Eigenschaften der HFF erfasst. Das wird im Abschnitt 6.2.1.3 aus physiologischer Sicht ausführlicher diskutiert. Daher setzten wir diesen Parameter (bit/second) auch ein, um dadurch die eventuellen Veränderungen der HFF- und AB-Komplexität bei den Risikoneugeborenen zu erfassen.

Hoyer et al. führten mit der sog. Total-MIF eine neue Methode zur quantitativen Schätzung der gesamten in der MIF enthaltenen Information ein (Hoyer et al., 2003). Dabei werden größere Vorhersagehorizonte (größere τ der AMIF bzw. CMIF) untersucht (vgl. 4.1.2.2). Damit können nicht nur die komplexen Eigenschaften im initialen Bereich der MIF erfasst werden, sondern über die ganze Zeit, in welcher physiologisch relevante zeitliche Prozesse ablaufen (z.B. sympathisch und vagal gesteuerte HFF). Die Total-MIF der HFF und AB wurde auch für die hier vorgestellte Gruppe der gesunden Neugeborenen bestimmt, aber in der vorliegenden Arbeit aus Platzgründen nicht dargestellt. Diese Resultate werden in einer gesonderten Veröffentlichung präsentiert (Frasch et al., 2003a).

Es wurde eine kleine Anzahl der Neugeborenen untersucht. Wenn Studien mit einer größeren Anzahl von Neugeborenen unsere Ergebnisse bestätigen, könnte dieser neue AMIF-Parameter der HFF zur automatischen Erkennung der neonatalen Schlafstadien genutzt werden. Folgende Aspekte sind dabei aber zu berücksichtigen:

(i) In der vorliegenden Arbeit wurde das Design einer nicht-geblindeten retrospektiven Studie verwendet. Das bedeutet, die Schlafstadien wurden zuerst visuell klassifiziert. Danach wurden die HFF und AB quantitativ analysiert (Abb. 12). Der umgekehrte Weg wäre interessant und notwendig, um die Spezifität des neuen Parameters zu messen. Dafür müsste zuerst die AMIF der HFF bestimmt werden. Danach sollte die Schlafstadien-Klassifikation durch eine für die Ergebnisse der Signalanalyse geblindete Person geschehen. Dann sollten diese Ergebnisse mit denen aus der visuellen State-Klassifizierung verglichen werden (Prechtel, 1968, Prechtel et al., 1968 Curzi-Dascalova et al., 1985). Die Fragen dabei wären,

(i) ob durch die AMIF- und CMIF-Parameter die Schlafstadien wenigstens genau so unterschieden werden können, wie mit den linearen Verfahren und

(ii) ob diese Verfahren die üblichen Techniken der Polysomnografie-Klassifizierung übertreffen und damit möglicherweise auch die visuell nicht zweifelsfrei charakterisierbare Abschnitte aufgrund ihrer Komplexitätseigenschaften richtig zuordnen können.

Die Blutdruckwellen dritter Ordnung, welche durch langsame Schwankungen des Gefäßwiderstandes und der Stammhirnaktivität (Hering-Traube-Mayersche Wellen, Gauer, 1972) entstehen, weisen bei menschlichen Neugeborenen eine Periodik von etwa 14 Sekunden auf (Giddens & Kitney, 1985). Deshalb wären HFF-Intervalle von mindestens 13 Minuten notwendig, um statistisch valide Komplexitätsschätzungen im LF-Band der spektralen Frequenzleistung der HFF vorzunehmen. Da jedoch relativ kurze Abschnitte von circa 3 Minuten zur Untersuchung ausgewählt wurden, wurde die MIF der komplexen HFF-Eigenschaften im LF-Band nicht berechnet. Die Intervalllänge war bedingt durch (i) Instationarität der Daten, welche die maximal mögliche Datenlänge der stationären Intervalle begrenzte und (ii) unseren Wunsch, möglichst kurze Datensätze zu benutzen, um ggf. dieses Verfahren später klinisch verwendbar zu machen. Es wäre eine interessante (patho-) physiologische Fragestellung, die komplexen Eigenschaften dieser länger dauernden HFF-Fluktuationen im LF-Band bei Neugeborenen allgemein und in Abhängigkeit von Schlafstadien insbesondere zu untersuchen.

Die hier untersuchte CMIF ist nur in der Lage, die allgemeine Frage eventuell bestehender Koordinationen zwischen zwei Signalen (HFF und AB) zu beantworten. Es wird keine Aussage zur Richtung dieser Koordinationen gemacht (von HFF zu AB oder umgekehrt).

In den letzten Jahren wurden dafür neue sog. asymmetrische Verfahren der Komplexitätsanalyse respirokardialer Koordination eingeführt (Rosenblum et al., 1998, Rosenblum et al., 2002). Sie erlauben Bestimmung der Kopplungsrichtung zwischen HFF und AB, indem bestimmte spezifische Charakteristika des Informationstransfers berechnet werden. Diese Entwicklung verspricht neue Einsichten in die Genese und Pathophysiologie respirokardialer Koordination.

6.1.3.2 Komplexität in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein

Die Resultate von AMIF-Abfällen bzw. CMIF-Maxima im Zustand der tiefen Propofol-Sedierung (mit Burst-Suppression-Muster) sind breit gestreut (Abschnitt 5.2.2, Abb. 41, Abb. 44). Dies liegt an der für jedes Tier individuell unterschiedlichen Beziehung zwischen Propofol-Dosierung und ihren Effekten auf das EEG. Das Phänomen der topologisch unterschiedlichen Ausprägung der Burst-Suppression-Muster im EEG wird im Abschnitt 6.2.4 diskutiert. Bruhn et al. beschrieben für approximierete Entropie und Burst-/Inter-Burst-Ratio des Burst-Suppression-EEG eine reziproke Beziehung (Bruhn et al., 2000). In dieser Studie wurden aus 8 sec EEG-Intervallen Burst-/Interburst-Ratio mit den Werten approximierter Entropie errechnet und über dieses Intervall á 8 sec korreliert. Wir haben 30 sec Intervalle als Basis genommen, mit visuell immer über 1:2 liegender Burst-/Interburst-Ratio.

Unsere Ergebnisse lassen eine ähnliche Beziehung zwischen der visuell bei jedem Tier geschätzten Burst-/Inter-Burst-Ratio des Burst-Suppression-EEG und der MIF vermuten. Es wären aber mehr Versuchstiere erforderlich, um dies breiter zu verifizieren.

Das gewählte τ entsprach der mittleren ECoG-Frequenz von 20 Hz (Beta-Band-Aktivität). Diese blieb als lineare Eigenschaft zweiter Ordnung in den beiden Sedierungszuständen ungefähr gleich. Durch den AMIF-Abfall des ECoG konnten aber über der temporoparietalen Ableitung die beiden Sedierungszustände signifikant getrennt werden. Das wird im Abschnitt 6.2.4 ausführlich besprochen.

Als methodische Fortsetzungsmöglichkeiten dieser Studie sind folgende Punkte zu nennen:

- Testung des ECoG und EThG auf Nichtlinearität durch Analyse der surrogaten Daten wie im Abschnitt 5.1. Damit könnte die Frage beantwortet werden, welchen Beitrag zur gemessenen Komplexität (AMIF) und Kopplungsstärken (CMIF) die nichtlinearen Eigenschaften des ECoG und EThG leisten;
- Analyse der Total-MIF des ECoG und EThG (vgl. Abschnitt 6.1.3.1). Diese werden in den einzelnen aus dieser Studie entstandenen Publikationen vorgestellt;
- Eine noch höhere topologische Auflösung und damit evtl. neue physiologische Informationen zu Sedierungs-assoziierten ECoG-EThG-Veränderungen wären zu erreichen durch: (i) bihemispherielle Analyse, (ii) beidseitige RTN-Ableitung und (iii) Einbeziehung spezifischer thalamischer Kerne für Verarbeitung der afferenten Signale (wie des LD) in die Analyse retikulothalamisch-kortikaler Koordination;
- Eine höhere zeitliche Auflösung wäre durch eine fortlaufende Schätzung der AMIF und CMIF unter der graduellen Propofol-Sedierung möglich.

6.2 Inhaltliche Diskussion

6.2.1 Neurovegetative Koordinationen im Schlaf menschlicher gesunder Neugeborener

Durch die geringe Korrelation zwischen den linearen und Komplexitätsparametern im ruhigen Schlaf für HFF und in beiden Schlafstadien für AB konnten wir zeigen, dass Spektralleistung und Komplexitätsmaß AMIF offensichtlich unterschiedliche Eigenschaften der HFF und AB beschreiben. In den linearen Parametern der Spektralleistung sind vor allem Amplituden- und Frequenz-Eigenschaften enthalten. Dagegen beschreibt die AMIF als Maß der Komplexität des Signals prinzipiell andere Eigenschaften von HFF und AB (Information bzw. Irregularität), welche sowohl lineare als auch nichtlineare Anteile enthalten.

6.2.1.1 Lineare Parameter

6.2.1.1.1 Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen

Als Untersuchungstag wurde der 3. bis 5. Lebenstag gewählt. Damit sollte zum einem eine Messung in der Periode der frühen postnatalen Adaptation ausgeschlossen werden. Zum anderen wurde dadurch der (neuro-)physiologische Entwicklungszeitraum eng definiert.

Wir denken, dass die untersuchten Probanden ein recht homogenes Kollektiv gebildet haben. Das dürfte die gute Diskriminationsfähigkeit sogar durch einzelne lineare Parameter, insb. LF-Band für HFF und AB, erklären (Abb. 20). Wenn eine größere und weniger homogene Zahl von Probanden und Risikoneugeborenen untersucht wird, ist aber zu erwarten, dass die linearen Parameter nicht mehr allein und individuell den ruhigen von aktivem Schlaf unterscheiden können. Dies ist in der Literatur so beschrieben (Harper et al., 1987, Rother et al., 1988). Aufgrund der erläuterten Eigenschaften der MIF dürfte dagegen deren Diskriminationskraft erhalten bleiben. Für eine Weiterführung dieser Arbeit und eine endgültige Aussage sind klinische Studien mit größeren Probanden- bzw. Patientenzahlen erforderlich.

6.2.1.1.2 Kreuz-Abhängigkeiten

Die Ergebnisse der HFF-AB-Kohärenz und -Kreuzkorrelation entsprechen den visuellen Beobachtungen der HFF und AB in der Polysomnographie. Hinsichtlich der linearen Eigenschaften dieser Signale erscheint der ruhige Schlaf regelmäßiger als der aktive Schlaf. Ähnliche Resultate wurden von Rother et al. erzielt (Rother et al., 1988).

6.2.1.2 Komplexitäts-Parameter

Wie von Hoyer et al. gezeigt, ist die klassische lineare Analyse spektraler Leistung der HFF durch fundamentale methodische Gegebenheiten in ihrer Aussagekraft limitiert (Hoyer et al., 2003). Die unterschiedlichen Zeitskalen der HFF spiegeln aber auch verschiedene interagierende Feedbackmechanismen wider. Leistungsspektralanalyse setzt jedoch eine

Unabhängigkeit von Sinuswellen unterschiedlicher Frequenzen nach dem Superpositionsprinzip voraus, falls sie die alleinige Methode ist. Gegenseitige Frequenzabhängigkeiten werden nicht berücksichtigt. Dadurch werden insbesondere schnelle vagal vermittelte Fluktuationen (HF-Band der HFF, vom Atemrhythmus beeinflusst) und langsame Fluktuationen, sympathisch und vagal beeinflusst (LF-Band), detektiert. Die alleinige getrennte Betrachtung solcher Fluktuationen durch die Leistungsspektralanalyse widerspricht den komplexen neurovegetativen Wechselbeziehungen (vgl. Abschnitt 1.1.2.2).

Nichtlineare Analysen der HFF und der kurzfristigen Blutdruckbewegungen ergaben inzwischen sehr wesentliche nichtlineare Komponenten. In neueren Untersuchungen werden nichtlineare Kennzeichnungen als empfindlicher für physiologische wie pathophysiologische neurovegetative Änderungen angesehen und gelten inzwischen als spezifischere Marker der sympathischen und parasympathischen Aktivität (Pincus & Viscarello, 1992, Pincus et al., 1993, Mrowka et al., 1996a, Hoyer et al., 1996, Mansier et al., 1996, Zwiener et al., 1996b, Zwiener et al., 1996a, Hoyer et al., 1997, Dabire et al., 1998, Gonzalez et al., 2000, Richman & Moorman, 2000). Parasympathische Blockaden reduzieren danach die nichtlinearen Indices der Herzfrequenz, sympathische Blockaden die der Blutdruckfluktuationen (Zwiener et al., 1996a, Zwiener et al., 1996b, Dabire et al., 1998, Mestivier et al., 2001).

6.2.1.2.1 Komplexität (AMIF) der Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen

Pincus et al. zeigten als erste, dass die HFF im aktiven Schlaf „regelmäßiger“ sind als im ruhigen Schlaf, wenn diese mit komplexen Verfahren untersucht werden (Pincus et al., 1993). Sie kalkultierten die approximierete Entropie (ApEn) im ruhigen und aktiven Schlaf gesunder Neugeborener. Der erste Befund war wie erwartet: HFF im aktiver Schlaf sind weniger stationär und variabler als im ruhigen Schlaf. Nach der Normierung auf die gesamte Variabilität war aber die ApEn niedriger im aktiven als im ruhigen Schlaf (das bedeutet, eine niedrigere Komplexität im aktiven Schlaf). Diese Resultate stimmen gut mit unseren für die MIF auf der lokalen Zeitbasis überein (vgl. Abschnitt 4.1.2.2). Diese MIF der HFF korreliert eng mit der ApEn der HFF (Hoyer et al., 2003).

Die Komplexität der AB auf der lokalen Zeitbasis unterscheidet sich in den beiden Schlafstadien dagegen nicht signifikant. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass sowohl durch die Art der Aufnahme (Impedanzrespirographie) als auch durch die notwendige Filterung des Atemsignals in der Vorverarbeitung wesentliche Anteile der Komplexität verloren gegangen sein könnten.

6.2.1.2.2 HFF-AB-Kopplungsstärke (CMIF) als Maß respirokardialer Koordinationen

Signifikant größere Werte der CMIF im HF-Band, nicht aber im Totalband, im ruhigen Schlaf versus aktiven Schlaf sprechen dafür, dass die respirokardialen Interaktionen im ruhigen Schlaf

weniger Komplexität bzw. weniger Informationsverlust (mehr Information) beinhalten. Sie sind also stärker gekoppelt als im aktiven Schlaf. Daher bietet sich die Vermutung an, dass die Kopplungsstärke der respirokardialen Interaktionen bei gesunden Neugeborenen bzw. die CMIF als deren komplexes quantitatives Maß vor allem von den schnelleren vagal vermittelten Fluktuationen bzw. der stärkeren vagalen Beeinflussung der HFF im ruhigen versus aktiven Schlaf abhängig sind. Einschränkend muss man sagen, dass dadurch Einflüsse der langsameren Rhythmen auf respirokardiale Interaktionen während der beiden Schlafstadien nicht ausgeschlossen sind. Von der Perspektive, durch Komplexitätsparameter AMIF und CMIF Schlafstadien unterscheiden zu wollen, scheinen es aber die vagalen Einflüsse zu sein, welche eine erfolgreiche Unterscheidung der Schlafstadien durch diese Parameter ermöglichen.

Für unsere Arbeit sind Vergleiche mit tierexperimentellen Studien wichtig. Besonders interessant sind dabei Arbeiten mit Ketamin-Xylazin-Narkose-Modell. Steriade et al. haben durch Einzelzell-, Multispike-, Feldpotential- und ECoG-Ableitungen gezeigt, dass eine Ketamin-Xylacain-Narkose an Katzen elektrophysiologisch dem menschlichen NREM-Schlaf sehr ähnlich ist (Steriade et al., 1996, Amzica & Steriade, 1998).

So konnte tierexperimentell im Einklang mit unseren Ergebnissen gezeigt werden, dass die nichtlinearen Anteile der HFF besonders vagalen Ursprungs sind (Abb. 45, Zwiener et al., 1996a, Zwiener et al., 1996b).

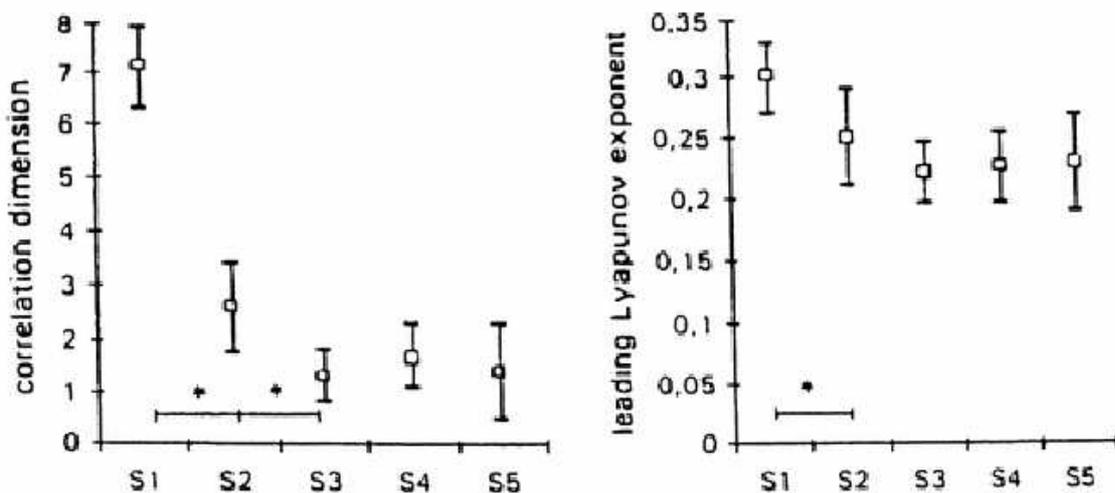


Abb. 45. (aus Zwiener et al., 1996b). Veränderungen nichtlinearer Komponenten (Korrelationsdimension links und leitender Lyapunov-Exponent rechts als Komplexitätsmaße) der HFF durch Ketamin-Xylacain-Narkose (S 2), zusätzliche cholinerge (S 3) und -adrenerge Blockade (S 4) und untere Stammhirntransektion (S 5) beim Kaninchen (S 1: Wachzustand; Stern: signifikante Differenzen ($P < 0,05$)). (Weitere Details in Zwiener et al., 1996b).

Eine Verminderung der Dimensionalität bzw. Komplexität tritt zwangsläufig bei Narkose durch Reduktion zentralnervöser Einflüsse sowie bei neurovegetativer Blockade ein. In Abb. 45 sinkt daher die Komplexität der HFF bei Narkose beträchtlich. Dies könnte aufgrund des

Narkoseregimes mit dem Zustand des ruhigen Schlafes verglichen werden. Trotzdem bleiben hier wesentliche neurovegetative Einflüsse erhalten. So sinkt nach zusätzlicher vagaler, nicht aber nach sukzessiver adrenerger Blockade die Dimensionalität der HFF nochmals (Abb. 45). Die Wegnahme vagalen Einflusses durch Blockade ist dem Zustand des aktiven Schlafes nicht unähnlich. Hier bleibt der vagale Einfluss zwar weiter bestehen, vermindert sich aber auf jeden Fall gegenüber dem im aktiven Schlaf stärkeren sympathischen Einfluss auf die respirokardiale Koordination (Abb. 20 - Abb. 22). Der größte Lyapunov-Exponent sinkt ebenfalls, d. h., die Vorhersagbarkeit des Prozesses wird größer (Abb. 45). Die Vorhersagbarkeit wird dagegen nur durch Narkose erhöht (abnehmender Lyapunov-Exponent). Medulläre Isolierung verändert die Parameter nicht weiter. Zentralnervöse Wirkungen müssen also komplett vagal vermittelt sein (Zwiener et al., 2002).

Wir beobachten durch HFF-AMIF eine signifikante Komplexitätsabnahme im aktiven Schlaf entsprechend der Verminderung der Korrelationsdimension nach vagaler Blockade.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Kopplungen insgesamt und ihre einzelnen Komponenten bei den verschiedenen Spezies sehr unterschiedlich sind. Ratte und Meerschweinchen haben sehr ähnliche respirokardiale Kopplungen wie der Mensch, Kaninchen dagegen nicht (Larsen & Galletly, 1999).

So wird in einer Studie an Ratten gezeigt (Zwiener et al., 2002, Hardraht, 2003), dass respirokardiale Koordinationen über zentralnervöse neurovegetative Vermittlung kaum gebildet werden. Weder Narkose, noch bilaterale Vagotomie, noch alpha1-Blockade haben die CMIF in dieser Studie statistisch signifikant verändert. Eine beta1-Blockade führte aber zu einer signifikanten Steigerung der respirokardialen Kopplung.

Wesentliche Koordinationen werden dagegen wohl eher hier durch periphere hämodynamisch-reflektorische Vermittlung erreicht. So wird nach Thorakotomie die Transinformation zwischen den Respiratorbedingten AB und HFF signifikant geringer, weil dann die mediastinalen und rechtsatrialen Druckänderungen im Respiratorrhythmus reduziert werden. Da bei Vagotomie die intrinsische cholinerge Regulation des Herzens noch intakt ist, ist hier von einer mechanisch-reflektorischen Vermittlung der Koordination bei intaktem Thorax auszugehen.

Wie können diese Daten mit dem hier Vorgestellten in Einklang gebracht werden?

Erstens handelt es sich bei unserer Studie um menschliche gesunde Neugeborene. Zweitens wurde die bilaterale Vagotomie bei Ratten im Zustand der Narkose mit Urethan durchgeführt. Dieses gilt zwar als kreislaufneutral, aber seine Wirkungen auf das ZNS im Vergleich zur Ketamin-Xylazin-Narkose bezüglich der Beeinflussung von retikulothalamisch-kortikalen Aktivitäten (zur Herstellung einer Analogie dieser Narkose mit einem Schlafzustand) sind in der Literatur nicht beschrieben. Man kann also diese Ergebnisse wahrscheinlich weder direkt mit

denen der menschlichen Neugeborenen noch mit den oben diskutierten bei Kaninchen mit Ketamin-Xylazin-Narkose vergleichen. Daher sehen wir unsere Ergebnisse im Einklang mit den früheren Studien an Kaninchen (Zwiener et al., 1996b) und neugeborenen Ferkeln (Zwiener et al., 1996a).

6.2.1.3 Korrelation der linearen und Komplexitätsparameter der Herzfrequenzfluktuationen und Atembewegungen

Unsere Korrelationsstudien zeigen, dass die Komplexität der HFF im aktiven Schlaf trotz des breiteren Frequenzleistungsspektrums in diesem Verhaltenszustand in allen Bändern stärker mit der HFF-Spektralleistung korreliert ist als im ruhigen Schlaf.

Die AMIF beschreibt komplexe - sowohl nicht-lineare als auch lineare - Eigenschaften der HFF. Die Komplexität (AMIF-Abfall) der HFF ist im aktiven Schlaf niedriger als im ruhigen Schlaf (Abb. 23, Abb. 24). Die stärkere Korrelation zwischen der Spektralleistung und der Komplexität (den AMIF-Abfällen) im aktiven Schlaf könnte daher darauf zurückzuführen sein, dass im aktiven Schlaf die linearen Eigenschaften überwiegen und damit besser mit der HFF-AMIF im aktiven Schlaf korrelieren. Es wurde schon von anderen Gruppen gezeigt und auch in der vorliegenden Arbeit an Neugeborenen belegt, dass der Sympathikus-Einfluss bzw. der LF-Band-Anteil der HFF im aktiven Schlaf signifikant ansteigt (Baldzer et al., 1989, Eiselt et al., 1993, Baharav et al., 1995, Curzi-Dascalova, 1995, Garde et al., 2001). Dagegen ist der vagale Einfluss bzw. der HF-Anteil der HFF im ruhigen Schlaf signifikant höher (Abb. 20). Hinzukommt unser Befund über das entgegengesetzte Verhalten der Korrelationen der AMIF der HFF zur HF-Band-Spektralleistung versus LF-Band-Spektralleistung. Im HF-Band korreliert die Komplexität positiv zur Spektralleistung, während sie im LF-Band mit der Spektralleistung negativ korreliert ist (Abb. 30 - Abb. 31). Das alles deutet darauf hin, dass der vagale Einfluss bei gesunden menschlichen Neugeborenen eher die komplexen Eigenschaften der HFF bedingt, während der sympathische vor allem die linearen Eigenschaften der HFF prägt.

Die Widerlegung der Nullhypothese durch die Tests mit surrogaten Daten (vgl. Abschnitt 4.1.2.2) bestätigte die Existenz nichtlinearer Eigenschaften der HFF und AB. Wie in der Einleitung ausgeführt, wäre das vom physiologischen Wissenstand her zu erwarten gewesen (Abschnitt 1.1.2.2). Das unterstützt die Bedeutung komplexer Analyseverfahren zur Beschreibung der HFF und AB bei Neugeborenen.

Die Prüfung des Anteils der Nichtlinearität der HFF- und AB-AMIF im aktiven versus ruhigen Schlaf ergab keine Unterschiede sowohl für HFF als auch für AB. Die lineare Komponente von

HFF- und AB-Eigenschaften spielt offensichtlich eine wichtige Rolle in der respirokardialen vom Schlafstadium abhängigen Dynamik.

Die untersuchten Komplexitätsparameter können jedoch sowohl die linearen als auch die nichtlinearen (also gesamten, komplexen) Eigenschaften der respirokardialen Koordinationsdynamik in ihrer komplexen Organisation während des Schlafes von gesunden Neugeborenen besser fassen als die linearen Verfahren allein.

Eine niedrigere HFF-Komplexität ist mit einem breiteren HFF-Leistungsspektrum im Total- und LF-Band im aktiven Schlaf versus den ruhigen Schlaf korreliert. Im ruhigen Schlaf ist eine niedrigere HFF-Komplexität mit einem engeren HFF-Leistungsspektrum im LF-Band assoziiert als im aktiven Schlaf (Abb. 29, Abb. 30). Im HF-Band korreliert eine höhere Komplexität dagegen mit einem breiteren HFF-Leistungsspektrum im ruhigen Schlaf. Im aktiven Schlaf korreliert im Vergleich dazu eine höhere Komplexität im HF-Band mit einem engeren HFF-Leistungsspektrum (Abb. 31).

Der Muster von Korrelation linearer und Komplexitätsparameter in Abhängigkeit vom Schlafstadium, wie wir ihn für AMIF in bit/sample gefunden haben, kehrte für Korrelation mit dem AMIF-Abfall in bit/second nicht wieder (Tab. 16). Das weist darauf hin, dass der erste Komplexitätsparameter des initialen AMIF-Abfalls mehr lineare Eigenschaften enthält, als der letzte. Diese linearen Eigenschaften sind für die hoch signifikanten Korrelationen in allen Frequenzbändern im aktiven Schlaf and im LF- und HF-Band im ruhigen Schlaf verantwortlich. Das spiegelt sich im anderen Befund unserer Studie wider: Einer höheren Komplexität und niedrigeren Vorhersagbarkeit der HFF im ruhigen Schlaf versus aktiven Schlaf (Abb. 23). Dagegen fanden wir keine signifikante Korrelation der spektralen Leistung von HFF und dem AMIF-Abfall in bit/sec im ruhigen Schlaf. Vermutlich sind Sympathikus-vermittelte lineare Eigenschaften der HFF, welche im ruhigen Schlaf existieren und im aktiven Schlaf dominieren, für dieses Phänomen verantwortlich. Die Beziehung des Sympathikus zu linearen Eigenschaften der HFF ist auch in der Literatur beschrieben (Zwiener et al., 1996a). Der AMIF-Abfall in bit/sec beschreibt weniger lineare Eigenschaften der HFF, als der AMIF-Abfall in bit/sample. Das würde erklären, warum dieser Komplexitätsparameter im ruhigen Schlaf sogar mit der Spektralleistung im LF-Band nicht signifikant korrelierte.

Die untersuchten Komplexitätsparameter können sowohl die linearen als auch die nichtlinearen (also gesamten, komplexen) Eigenschaften der respirokardialen Koordinationsdynamik in ihrer komplexen Organisation während des Schlafes von gesunden Neugeborenen besser fassen als die linearen Verfahren allein.

6.2.2 Neurovegetative Koordination im Schlaf menschlicher Risikoneugeborener

Bei gesunden Neugeborenen konnten wir in jedem Einzelfall den ruhigen und aktiven Schlaf durch HFF-AMIF unterscheiden. Dabei war überraschenderweise die HFF-Komplexität im ruhigen Schlaf höher als im aktiven Schlaf. Diese Unterschiede verschwanden bei Risikoneugeborenen im vom vagalen Tonus bestimmten HF-Band der HFF. Dagegen waren bei dieser Gruppe die AB-AMIF-Abfälle im aktiven Schlaf signifikant größer als im ruhigen Schlaf. Prüfung des Einflusses von Nichtlinearität auf die HFF- und AB-Komplexität zeigte, dass diese in der Gruppe der Risikoneugeborenen verloren ging, das heißt, allein durch lineare Eigenschaften von HFF und AB bestimmt wurde. Im Zwischengruppenvergleich war im ruhigen Schlaf nur die AB-Komplexität bei den gesunden signifikant niedriger als bei den Risikoneugeborenen. Im aktiven Schlaf traf dies sowohl auf die HFF- als auch auf die AB-Komplexität zu. Die Komplexität respirokardialer Koordination im HF-Band (vagale vermittelte Einflüsse) war in der Gruppe der gesunden Neugeborenen im aktiven Schlaf höher als im ruhigen Schlaf, während dieser Unterschied in der Gruppe der Risikoneugeborenen nicht mehr vorhanden war. Der Beitrag der Nichtlinearität zu dieser Komplexität war hier im Unterschied zu den HFF- und AB-AMIF-Parametern auch bei Risikoneugeborenen weiterhin vorhanden. In der Gruppe der gesunden versus Risikoneugeborenen war diese Komplexität im ruhigen Schlaf signifikant niedriger (insb. im HF-Band). Im aktiven Schlaf fanden wir diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Die linearen Parameter der beiden Gruppen unterschieden sich im ruhigen Schlaf nicht signifikant. Im aktiven Schlaf fanden wir einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Kohärenz.

6.2.3 Vergleich der Gruppen gesunder und Risikoneugeborener

Bei Risikoneugeborenen ergab die Anwendung linearer Verfahren die gleichen Ergebnisse bezüglich der Unterschiede zwischen dem ruhigen und aktiven Schlaf wie in der Gruppe der gesunden Neugeborenen. HFF-Komplexität war in dieser Gruppe im ruhigen Schlaf im Totalband, nicht aber im HF-Band, signifikant höher als im aktiven Schlaf. Der Autor möchte aber diesen Unterschied aufgrund (i) doch relativ deutlicher Unterschiede der HFF-AMIF im HF-Band (Abb. 26) und (ii) der Fallzahl (n=5) nicht überbewerten. Kähler, 2002, zeigte in Übereinstimmung mit unserem Ergebnis, dass mit zunehmendem Schwangerschaftsalter die Komplexität der HFF (auch gemessen durch AMIF-Parameter) bei Risikoneugeborenen (hypotrophe Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung, IUWR) kontinuierlich ansteigt. Dabei ist sie wesentlich höher als bei normotrophen Feten. Die wachstumsretardierten Feten mit einer Kreislaufzentralisation hatten eine noch höhere HFF-Komplexität als diejenigen ohne eine Zentralisation.

Die AB-Komplexität war signifikant höher im aktiven versus ruhigen Schlaf. Burioka et al. haben eine signifikante lineare Korrelation der Veränderungen von EEG- und AB-Komplexität (gemessen durch approximierete Entropie) im Stadium IV des NREM-Schlafs bei 23-29 Jahre alten gesunden Probanden gefunden (Burioka et al., 2003). Unsere Befunde zur AB-Komplexität könnten also auf die bei Risikoneugeborenen im Schlaf stärkeren suprabilbaren Einflüsse auf die Aktivität von nicht nur kardiovaskulären, sondern auch respiratorischen Hirnstammneurone zurückzuführen sein (Orem & Trotter, 1994). Durch Tests der surrogaten Daten konnten wir einen Verlust der nichtlinearen Komponente innerhalb der HFF- und AB-Komplexität entdecken. Offenbar überwiegen die linearen Eigenschaften der HFF- und AB-Komplexität bei Risikoneugeborenen im Vergleich zu den gesunden. Das heißt, die HFF-Komplexität bei Risikoneugeborenen besitzt im Vergleich zu den gesunden Neugeborenen veränderte Eigenschaften. Dies könnte das Ergebnis der fehlenden Korrelation von linearen und komplexen Eigenschaften der HFF in der Gruppe der der Risikoneugeborenen im ruhigen und aktiven Schlaf erklären (vgl. auch methodische Diskussion im Abschnitt 6.1.3). Folgende pathophysiologische Mechanismen kommen als Erklärung in Frage:

1. Eine eventuell größere Unreife des parasympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems: Damit würde die sympathische Aktivität dominieren. Das wäre mit einer Zunahme linearer Eigenschaften der HFF-Komplexität verbunden.
2. Eine Emergency-Reaktion der Risikoneugeborenen auf den erfahrenen prä- und perinatalen Stress (Mangelernährung mit der Folge einer Hypotrophie, perinatale Hypoxie, niedrige APGAR-Scores). Diese würde sich in einer Sympathikus-Aktivierung äußern (Van Reempts et al., 1997, Bauer et al., 1998a). Die Folgen hinsichtlich der Signaleigenschaften der HFF und AB wären wie im Punkt 1 oben.
3. In der Literatur wird von einer niedrigeren spektralen Leistung im LF-Band der HFF der IUWR-Feten berichtet (Ohta et al., 1999 in Kähler, 2002). Dies könnte für einen relativ geringeren Einfluss der Sympathikusaktivität auf die HFF bei diesen Feten sprechen.

Wie in der Einleitung (1.2.1.3) und Zielstellung (3.1.2) dargestellt, wird angenommen, dass Risikoneugeborene eher eine beschleunigte Hirnstammreifung erfahren. Allerdings konnten wir keine deutlichen Unterschiede im Herzfrequenzniveau (als Zeichen einer generellen Sympathikusaktivierung) zwischen den beiden Gruppen finden. Wir fanden auch keinen signifikanten Unterschied der spektralen Leistung im LF-Band zwischen den beiden Neugeborenenengruppen. Die im 3. Punkt genannte Studie könnte unseren Befund einer höheren Komplexität der HFF bei Risikoneugeborenen als Ergebnis einer im Vergleich zu den gesunden Neugeborenen frühzeitigeren Verschiebung der sympathovagalen Balance zugunsten des Vagus im Rahmen einer beschleunigten Hirnstammreifung erklären. Die vermutete Akzeleration der

Entwicklung neurovegetativer Hirnstammstrukturen könnte also ein Ausdruck der Verschiebung sympathovagaler Balance aufgrund oben geschilderter zentralnervöser Prozesse sein. Vielleicht äußern sich leichte Änderungen der sympathovagalen Balance in den durch lineare Verfahren noch nicht zugänglichen Änderungen komplexer Eigenschaften der HFF und AB. Deshalb konnten wir diese Änderungen erst durch Erfassung komplexer Eigenschaften detektieren.

Keine signifikanten Unterschiede wurden für die HFF-AB-CMIF im Total- und HF-Band im aktiven Schlaf versus ruhigen Schlaf gefunden. Die respirokardiale Koordination bei den untersuchten Risikoneugeborenen verliert vermutlich ihre Schlafstadien-abhängigen Merkmale hinsichtlich ihrer Komplexitätseigenschaften. Die Komplexität der HFF und AB war bei Risikoneugeborenen im aktiven Schlaf höher als bei den gesunden. Dies deutet auf höherdimensionale (vgl. Abschnitt 1.1) Prozesse der Modulation von HFF und AB in der Gruppe der Risikoneugeborenen hin. Dies könnte mit einer gestörten Reifung dieser Muster in der Gruppe der Risikoneugeborenen zusammenhängen. Im Gegensatz dazu wurden keine Veränderungen der linearen Eigenschaften von HFF und AB zwischen den beiden Gruppen gefunden. Dies entspricht den Literaturergebnissen, wobei bis jetzt bei Risikoneugeborenen im Sinne der „low risk“ Neugeborenen (Majnemer et al., 1993) nur lineare Eigenschaften der HFF und AB mit denen der gesunden Neugeborenen verglichen wurden. Rother et al., 1987, zeigten durch eine spektrale Leistungs- und Kohärenzanalyse der HFF und AB in den Gruppen von gesunden und „low risk“ Neugeborenen eine geringere Ausprägung der respiratorischen Sinusarrhythmie – eines linearen Maßes respirokardialer Koordination – bei den „low risk“ Neugeborenen. Allerdings konnten sie dadurch die beiden Gruppen nicht in jedem Einzelfall unterscheiden. Durch eine vorherige Schlafstadienklassifikation konnte dieses Ergebnis auch nicht verbessert werden (Rother et al., 1988).

Curzi-Dascalova et al. verglichen klinisch unauffällige „small-for-gestational-age“ (SGA) Neugeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung mit einer Gruppe von „appropriate-for-gestational-age“ (AGA) Neugeborener (Curzi-Dascalova et al., 1996). Es wurden eventuelle Unterschiede der Schlafstadien-abhängigen Veränderungen von Atemfrequenz und Atempausen in den beiden Gruppen untersucht. Hinsichtlich der Atemfrequenz wurden keine Unterschiede gefunden. Die Anzahl von Atempausen war in der SGA-Gruppe im Vergleich zur AGA-Gruppe signifikant erhöht. In der SGA-Gruppe wurde deshalb eine gestörte Atemregulation vermutet, welche auf eine Hirnstamm-Reifungsstörung bereits bei gesunden SGA-Neugeborenen zurückgeführt werden könnte. Diese könnte durch geringfügig verringerte Blutzufuhr und chronische Hypoxie bei Neugeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung entstehen (Curzi-Dascalova et al., 1996). Diese Resultate und Hypothesen werden durch Arbeiten von Eiselt bestätigt (Eiselt, 2002). Er fand (i) auch eine größere Häufigkeit von Apnoen und (ii) eine

verminderte Häufigkeit von Bewegungen im Zusammenhang mit Seufzern in der Gruppe von klinisch unauffälligen Neugeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung. Eine beschleunigte Reifung der neurovegetativen Hirnstammfunktionen könnte neben einer gestörten oder verzögerten Schlafstadien-abhängigen Ausprägung der respirokardialen Koordination bestehen. Einschränkend muss man ergänzen, dass in dieser Arbeit nicht geprüft werden konnte, ob die ausgewählten Risikoneugeborenen eine intrauterine Wachstumsretardierung erfahren haben (Angaben zum Ponderal-Index lagen nicht vor).

Aufgrund der Auswahlkriterien (Abschnitt 4.1.1.2) kann man aber davon ausgehen, dass eine prä- und perinatale Belastung bestanden hat.

Im Vergleich gesunder und Risikoneugeborener konnten wir mit linearen Verfahren im ruhigen Schlaf keine signifikanten Unterschiede, im aktiven Schlaf nur eine signifikant höhere HFF-AB-Kohärenz bei Risikoneugeborenen finden. Ähnliche Ergebnisse bei Anwendung linearer Analyseverfahren sind bereits durch Rother et al. erzielt worden (Rother et al., 1987, Rother et al., 1988). Durch einen höheren Sympathikotonus gibt es bereits bei den gesunden Neugeborenen grundsätzlich mehr lineare Eigenschaften der HFF im aktiven als im ruhigen Schlaf. Das könnte erklären, warum in den beiden Gruppen kein linearer Parameter (bis auf die Kohärenz im aktiven Schlaf) die beiden Gruppen trennen konnte. Es ist noch nicht klar, warum die HFF-AB-Kohärenz bei Risikoneugeborenen höher war als bei den gesunden.

Durch komplexe Verfahren konnte eine Trennung beider Gruppen im ruhigen und im aktiven Schlaf am besten durch eine höhere AB-Komplexität bei Risikoneugeborenen versus gesunder Neugeborener erreicht werden. Eine höhere HFF- und AB-Komplexität bei Risikoneugeborenen spricht für eine geringere Vorhersagbarkeit der HFF und AB, damit für einen höheren Informationsgehalt (geringeren Informationstransfer). Das steht im Einklang mit den Ergebnissen und Hypothesen anderer Arbeitsgruppen über abnorme Organisation des vegetativen Nervensystems bei den Risikoneugeborenen (Gould et al., 1988, Pincus et al., 1993, Rantonen et al., 1998). Die HFF-Komplexität der Risikoneugeborenen unterliegt dabei größeren Schwankungen als bei den gesunden (Pincus et al., 1993). In diesen drei Studien wurden Neugeborene untersucht, die später am plötzlichen Kindstod verstarben oder ein hohes Risiko dafür hatten. Das heißt, wahrscheinlich sind Störungen der Organisation des neurovegetativen Nervensystems bei diesen Risikoneugeborenen ausgeprägter als in der hier untersuchten Gruppe. Der von uns gefundene geringere Informationstransfer in HFF und AB von Risikoneugeborenen könnte ein Ausdruck dieser abnormen Organisation bereits bei „low risk“ Neugeborenen sein. Dafür würde auch der Befund einer höheren Komplexität bzw. geringer Vorhersagbarkeit respirokardialer Koordinationen (geringere Kopplungsstärke) im ruhigen Schlaf der Risikoneugeborenen versus gesunde Neugeborene sprechen. Dies bedeutet auch

einen geringeren Informationstransfer und könnte für eine schlechtere Steuerung der respirokardialen Koordination im ruhigen Schlaf der Risikoneugeborenen als der gesunden Neugeborenen sprechen.

6.2.4 Retikulothalamisch-kortikale Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein

In dieser Studie wurde zum ersten Mal die Dynamik hirnelektrischer Veränderungen unter Sedierung bei einer simultanen Erfassung der Aktivitäten aus dem Nucl. reticularis thalami (RTN) und der Rinde durch Ableitung der Feldpotentiale verfolgt und analysiert. Der RTN gilt als der Hauptangriffsort für die sedierende Wirkung des Propofols (s. Abschnitt 1.3.1, Fiset et al., 1999, Alkire et al., 2000). Damit konnten wir erstmalig direkt Veränderungen der linearen und komplexen ECoG-Eigenschaften mit denen der EThG-Eigenschaften im Nucl. reticularis thalami unter gradueller Propofol-Sedierung in Verbindung bringen, d.h., durch Analyse des ECoG und EThG direkte Aussagen über die retikulothalamisch-kortikale Koordination unter gradueller Propofol-Sedierung machen.

Hinsichtlich der Unterscheidung von tiefer und moderater Propofol-Sedierung konnte die Leistungsspektralanalyse als ein lineares Verfahren diese genauso gut trennen, wie es die AMIF als ein Komplexitätsparameter tat. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Burst-Phase in der tiefen Sedierung diese Trennung nicht beeinträchtigt hat, wie zum Beispiel bei Bruhn et al. beschrieben (Bruhn et al., 2000).

Die Spektralleistung und die Kohärenz nahmen allgemein mit abnehmender Sedierungstiefe in den höheren Frequenzbändern des ECoG und EThG zu. Die Komplexität nahm in den einzelnen Ableitungen mit flacher werdender Propofol-Sedierung auch zu, die komplexe Kopplung (CMIF) zwischen den Ableitungspaaren dagegen ab. Die Veränderungen der Spektralleistung sind aus der Literatur bekannt und neurophysiologisch durch stärker werdende Desynchronisierung der neuronalen Aktivität bei Abnahme der Sedierungstiefe erklärbar (John et al., 2001, John, 2002).

Wir fanden eine geringere kortikokortikale Kopplung der linearen Eigenschaften des ECoG / EThG im Totalband (Kohärenz) bei einer stärkeren retikulothalamisch-kortikalen Kopplung der komplexen hirnelektrischen Signaleigenschaften (CMIF) im Zustand der tiefen Propofol-Sedierung mit Burst-Suppression-ECoG. Das ist nach unserem Wissen noch nicht beschrieben worden. Darauf soll später detaillierter eingegangen werden.

Hinsichtlich der linearen Eigenschaften des ECoG und EThG im Frequenzbereich unterschied sich die Tiefe der Propofol-Sedierung am deutlichsten in Theta- und Alpha-Band über allen Ableitungen. Die Alpha-Band-Aktivität wird in thalamokortikalen Erregungskreisen generiert (Luhmann, 2003). Deren Aktivität wird durch die Sedierung moduliert, wie im Abschnitt 1.3.1

geschildert. Das erklärt die Detektion der ECoG-/EThG-Veränderungen über der gesamten Hemisphäre. Für die gefundenen Veränderungen im Theta-Band finden wir aus der Literatur keine Erklärung. Indirekte Hinweise könnten sich aus der Studie von Pain et al. entnehmen lassen (Pain et al., 2000). Hier wurde gezeigt, dass basale cholinerge Vorderhirnneurone, insb. die vom Hippocampus, die sedative Wirkung von Propofol mit vermitteln, da bei Ausschaltung dieser cholinergen Neurone die sedierende Wirkung des Medikaments um 50 % abnahm. Sanna et al. zeigten, dass Propofol die Freisetzung von Acetylcholin in Hippocampus der Ratten vermindert (Sanna et al., 1999). Da Theta-Rhythmus von Hippocampus und entorhinalen Kortex generiert wird (Luhmann, 2003), wäre es möglich, dass sich auch in diesem Rhythmus durch Propofol-Sedierung über allen Ableitungen Änderungen unter Propofol-Sedierung finden lassen, wie dies in unserer Studie der Fall war.

Die Veränderungen der linearen Eigenschaften spektraler Leistung fanden sich in der frontalen, zentroparietalen und RTN-Ableitung in allen Frequenzbändern.

Die Totalband-Spektralleistung war in der temporoparietalen Ableitung zwischen den beiden Sedierungsstufen nicht signifikant verschieden. Die Komplexität des ECoG in dieser Ableitung war dagegen signifikant höher unter moderater Propofol-Sedierung. Alpha- und Beta-Band-Aktivität des ECoG wird durch Interaktion thalamischer und neokortikaler Schrittmacherzellen via thalamokortikale und kortikothalamische Verbindungen generiert (Luhmann, 2003). Wie im Abschnitt 1.3.1 erläutert, sind damit komplexe Eigenschaften der Aktivität in diesem Netzwerk zu erwarten. Die Zeitkonstante τ , bis zu welcher der Abfall der AMIF bestimmt wurde, liegt mit $\tau = 50$ ms im Beta-Frequenzband des ECoG. In diesem Band wurde aber kein signifikanter Unterschied der Spektralleistung (lineare Eigenschaft) zwischen den beiden Sedierungsstufen über der temporoparietalen Ableitung gefunden, wo die Komplexität (AMIF-Abfall bei $\tau = 50$ ms) - wie oben erläutert - in den beiden Sedierungsstufen signifikant verschieden war. Die Spektralleistung im Betaband war jedoch in den anderen 4 Ableitungen (frontale, zentroparieto- und occipitoparietale sowie RTN-Ableitung) im Zustand der moderaten Propofol-Sedierung signifikant höher als unter der tiefen Propofol-Sedierung (Tab. 19 und Tab. 22). Offenbar beschreiben diese beiden Verfahren (AMIF und Analyse der Spektralleistung) die sich unter gradueller Propofol-Sedierung topologisch unterschiedlich ausprägenden linearen und komplexen Eigenschaften der hirnelektrischen Aktivität, welche in retikulothalamisch-kortikalen und kortikokortikalen Schrittmacherzellen generiert wird. Aus der Literatur lassen sich keine Hinweise auf die neurophysiologischen Ursachen dieser differentiellen Ausprägung der linearen und komplexen Eigenschaften über dem Neocortex im Beta-Band des ECoG finden.

Topologische Unterschiede der Ausprägung von verschiedenen EEG-Bänder unter Sedierung sind von John et al. beschrieben und im Abschnitt 1.3.2 erläutert worden (John et al., 2001).

Bischoff et al. wiesen als erste dem Autor bekannte Gruppe darauf hin, dass topologisch unterschiedliche Veränderungen des EEG unter Sedierung beim intraoperativen EEG-Monitoring beachtet werden müssen (Bischoff et al., 1993). Einkanalableitungen können solche Phänomene kaum erfassen, wenn sich das EEG nicht zufällig gerade über dieser Ableitung verändert. Ferrara et al. beschrieben das Auftreten dieses Phänomens während der ersten 30 Minuten menschlichen Schlafs (Ferrara et al., 2002).

Diese Beobachtung wurde aufgrund des neuartigen Ansatzes möglich, die ECoG-Aktivität unter Burst-Suppression über der gesamten Hemisphäre quantitativ zu untersuchen, anstatt sich - wie in der anästhesiologischen Situation üblich - nach einer einzigen Ableitung und dem zeitlichen Verlauf der Aktivität darüber zu orientieren. Wir haben dabei festgestellt, dass die Ausprägung des Burst-Suppression-Musters über dem Neocortex nicht homogen war, sondern dieser Muster zuerst über der occipito-parietalen Ableitung auftrat, sich dann mit immer tieferen Propofol-Sedierung über den frontalen Ableitungen manifestierte und erst dann - und das nicht immer - auch über den centro- und temporoparietalen Ableitungen auftrat. Diese topologischen Unterschiede der Ausprägung von ECoG-Burst-Suppression-Aktivität konnten gerade über der temporoparietalen Ableitung durch lineare Verfahren nicht detektiert werden. Vermutlich lag das daran, dass der Burst-Suppression-Muster über dieser Ableitung visuell - wie oben erklärt - nicht immer eindeutig zu erkennen war und damit die Sedierungszustände durch die linearen Eigenschaften der grundsätzlich komplexen ECoG-/ETHG-Dynamik über dieser Hirnregion nicht scharf getrennt werden konnten. Die AMIF konnte dies aber. In der einzigen uns bekannten Publikation von Leistriz et al., wo auch mehrere (acht) EEG-Kanäle bei Patienten mit Burst-Suppression-Muster-Aktivität unter Neuroleptanalgesie (Propofol / Fentanyl) visuell vorgestellt wurden, wurde eine sehr homogene Ausprägung dieser Aktivität gezeigt (Leistriz et al., 1999). Allerdings wurden alle dort untersuchten neurochirurgischen Patienten aufgrund der schweren Schädel-Hirn-Traumata tief sediert. Das bedeutet, dass der zerebrale Schaden auch zur Entstehung der homogenen Burst-Suppression-Muster-Aktivität beitrug. Damit sind diese Ergebnisse nicht mit unseren Beobachtungen vergleichbar.

Die Augmented Power Ratio (ADR) konnte in keiner Ableitung beide Sedierungsstufen signifikant trennen. Dieser lineare Parameter der Sedierungstiefe nahm zwischen den beiden Sedierungsstufen je nach Tier und Ableitung zu oder ab. Damit blieb die ADR von der Veränderung der Sedierungstiefe interindividuell unberührt. Die Ursache sind die interindividuell unterschiedlichen Zunahmen der Spektralleistungen der beiden HF- und LF-Parameter der ADR beim Übergang von der Burst-Suppression- zur moderaten Propofol-Sedierung. Dies hängt wahrscheinlich mit der bei den einzelnen Tieren quantitativ unterschiedlichen Burst-/Interburst-Ratio in der tiefen Sedierung zusammen. Damit waren die

Änderungen spektraler Leistungsparameter interindividuell nicht so gut vergleichbar wie die Parameter der Komplexität (Tab. 20 und Abb. 39).

Die deutlichsten, aber auch nicht signifikanten Veränderungen im Sinne einer Zunahme der ADR wurden in der RTN-Ableitung gefunden. Hier scheinen sich also die interindividuellen Unterschiede in der Richtung der Veränderung der untersuchten Parameter am schwächsten widerzuspiegeln. Dies ist aufgrund der für den RTN postulierten zentralen und wahrscheinlich weniger interindividuell variablen Rolle im Prozess der Sedierung verständlich.

Die Kohärenz als Maß der linearen Kopplung im retikulothalamisch-kortikalen System unterschied sich nur in der (oberflächlichen) centroparieto-occipitalen Ableitung im Theta-Band signifikant. Das heißt, nur die Kohärenz kortikokortikaler Koordinationen stieg unter der moderaten Propofol-Sedierung an. Damit konnten wir mit diesem Parameter keine Sedierungstiefen-abhängigen Änderungen der Kopplungseigenschaften retikulothalamisch-kortikaler Aktivität feststellen. Die Kopplungsstärken der ECoG- / EThG –Ableitungspaare (d.h., die CMIF-Maxima als ein Maß dafür) waren im Zustand der moderaten Propofol-Sedierung im Trend niedriger für die Ableitungspaare, welche retikulothalamisch-kortikale Koordinationen erfassen, nicht aber die kortikokortikalen Koordinationen. Die komplexen Eigenschaften der Kopplungsstärken kortikokortikaler Koordinationen (CMIF) unterschieden sich nicht signifikant. Es wird kontrovers diskutiert, ob die Interaktionen im exzitatorischen kortikokortikalen Netzwerk (Koordinationen) sich durch lineare Modelle gut beschreiben lassen (Suarez et al., 1995, Xie & Giese, 2002). Vertritt man die Ansicht, dass diese Koordinationen sich durch lineare Modelle gut beschreiben lassen, wird es verständlich, dass die kortikokortikalen Koordinationen sich bereits durch den linearen Parameter der Kohärenz in Abhängigkeit vom Sedierungszustand charakterisieren lassen. Unklar bliebe dabei, warum der Komplexitätsparameter CMIF dies nicht konnte. Einschränkend muss man sagen, dass die CMIF nicht im Theta-Band, sondern im Totalband des ECoG / EThG bestimmt wurde. Im Totalband war auch die Kohärenz zwischen den Sedierungszuständen nicht signifikant verschieden. Offenbar sind es bestimmte Eigenschaften der Theta-Band-Aktivität des ECoG / EThG, die bereits in diesem Abschnitt weiter oben diskutiert wurden, welche diese von der Sedierungstiefe abhängigen linearen Eigenschaften beinhalten.

Die spektrale Leistung im Gammaband nahm bei tiefer Sedierung signifikant ab, wie in der Literatur beschrieben (John et al., 2001). Allerdings traf dies nur auf frontale, centroparietale und RTN-Ableitung zu. Die Kohärenz unterschied sich in diesem Band in keiner Ableitung signifikant. Wie schon erwähnt, fanden wir im Gegensatz zu diesem linearen Kopplungsmaß mit der CMIF im Totalband einen deutlichen Trend zur Zunahme der Kopplungsstärke

(komplexe Eigenschaft der Koordination) unter der tiefen Propofol-Sedierung im Fronto-RTN-Ableitungspaar.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass (i) hinsichtlich der Topologie, d.h., der räumlichen Verteilung detektierter Änderungen dieser Parameter im ECoG sowie im RTN, signifikante Unterschiede in den Veränderungen der linearen und Komplexitätsparameter unter moderater und tiefer Propofol-Sedierung existieren und (ii) diese Unterschiede komplexe Kopplungseigenschaften in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination betreffen (höhere Kopplungsstärke unter der tiefen Propofol-Sedierung mit Burst-Suppression-Mustern), während (iii) in der kortikokortikalen Koordination die linearen Kopplungseigenschaften überwiegen (stärkere Kopplung unter der moderaten Propofol-Sedierung).

Daher zeigen unsere Ergebnisse, dass die verwendeten linearen und komplexen Analyseverfahren der elektrischen Aktivitäten im retikulothalamisch-kortikalen System während gradueller Propofol-Sedierung unterschiedliche Eigenschaften dieses Systems beschreiben. Diese verändern sich topologisch im unterschiedlichen Maße unter dem Einfluss der Propofol-Sedierung.

7 Schlussfolgerungen

7.1 Neurovegetative Koordinationen im Schlaf menschlicher gesunder und Risikoneugeborener

Die Ergebnisse der Erfassung komplexer und linearer Eigenschaften der HFF und AB in Abhängigkeit von Schlafstadien gesunder und Risikoneugeborener bestätigten unsere Hypothesen im Abschnitt 3.1. Der vagale Einfluss vermittelt vor allem die komplexen HFF-Eigenschaften. Der sympathische Einfluss ist vor allem für die linearen HFF-Eigenschaften verantwortlich. Die MIF-Parameter erfassen die Schlafstadien-abhängigen Veränderungen komplexer HFF- und AB-Eigenschaften empfindlicher als die linearen. Daher unterscheiden sie sich auch stärker in Abhängigkeit von Schlafstadien und zwischen den gesunden und Risikoneugeborenen.

So konnten wir durch die verwendeten AMIF-Parameter in jedem Einzelfall die Schlafstadien-abhängigen Unterschiede komplexer Eigenschaften der HFF bei gesunden Neugeborenen sowie zusätzlich der AB (Risikoneugeborene) in jedem Einzelfall detektieren. Die Unterschiede zwischen den beiden Neugeborenen-Gruppen jeweils im aktiven oder im ruhigen Schlaf konnten durch diese Parameter in jedem Einzelfall gefunden werden. Die Organisation linearer und komplexer Eigenschaften von HFF und AB bei gesunden und Risikoneugeborenen in Abhängigkeit vom Schlafstadium sowie im Gruppenvergleich (jeweils in einem der Schlafstadien) zeigte charakteristische Muster, welche (i) mit den physiologischen

Veränderungen während des Neugeborenen schlafes korreliert werden konnten und (ii) die beiden Neugeborenenengruppen in jedem Einzelfall unterschieden. Insbesondere die Komplexität der AB und im aktiven Schlaf auch der HFF war in der Gruppe der Risikoneugeborenen höher als bei den gesunden Neugeborenen. Die HFF-AB-CMIF als komplexes Maß der Kopplungsstärke und damit der Koordination unterschied sich auch individualspezifisch zwischen den Schlafstadien der gesunden Neugeborenen, nicht aber bei den Risikoneugeborenen. Im aktiven Schlaf war die respirokardiale Koordination der Risikoneugeborenen komplexer als bei gesunden Neugeborenen. Eine höhere Komplexität der HFF und AB sowie der respirokardialen Koordination in der Gruppe der Risikoneugeborenen könnte ein Ausdruck der reiferen und damit komplexer organisierten Hirnstammstrukturen dieser Neugeborenen im Vergleich zu den gesunden sein. Diese Art der Akzeleration der Entwicklung neurovegetativen Systems bei Risikoneugeborenen könnte dabei auch aufgrund der im Abschnitt 6.2.3 diskutierten Verschiebungen sympathovagaler Balance in dieser Neugeborenenengruppe sein. Systemtheoretisch könnte die niedrigere respirokardiale Kopplung bei Risikoneugeborenen auf einen geringeren Informationsaustausch zwischen beiden Signalen zurückzuführen sein. Wie im Abschnitt 6.2.3 diskutiert, könnte das für eine schlechtere Steuerung der respirokardialen Koordination im ruhigen Schlaf der Risikoneugeborenen im Vergleich zu den gesunden Neugeborenen sprechen.

7.2 Retikulothalamisch-kortikale Koordination in Abhängigkeit von der Tiefe der Propofol-Sedierung am juvenilen Schwein

Signifikante topologische Differenzen in Ausprägung linearer und komplexer kortikokortikaler und retikulothalamisch-kortikaler Aktivität über der Dura (ECoG) sowie im RTN unter moderater und tiefer Propofol-Sedierung wurden durch die Analyse mit linearen und Komplexitätsparametern der hirnelektrischen Feldaktivität gefunden. Damit kann die Hypothese im Abschnitt 3.2.1 anhand der vorliegenden Daten allein nicht bestätigt werden, da bereits die linearen Parameter der spektralen Leistung verlässlich die Veränderungen spontaner ECoG- und EThG-Aktivität unter gradueller Propofol-Sedierung beschrieben haben. Allerdings wurde ein neuer Aspekt der quantitativen Analyse linearer und komplexer hirnelektrischer Eigenschaften entdeckt. Es überwogen (i) komplexe Kopplungseigenschaften in der retikulothalamisch-kortikalen Koordination mit einer höheren Kopplungsstärke unter der tiefen Propofol-Sedierung mit Burst-Suppression-Mustern sowie (ii) lineare Kopplungseigenschaften in der kortikokortikalen Koordination mit einer stärkeren Kopplung unter der moderaten Propofol-Sedierung.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die verwendeten linearen und komplexen Analyseverfahren der Komplexität und Koordination im retikulothalamisch-kortikalen System während gradueller Propofol-Sedierung unterschiedliche Eigenschaften dieses Systems beschreiben. Diese verändern sich topologisch im unterschiedlichen Maße unter dem Einfluss der Propofol-Sedierung. Damit erscheint es uns möglich, auf der Basis dieser Komplexitätsparameter klinisch verwendbare Monitoringparameter zur Kennzeichnung gradueller Sedierung abzuleiten (unsere Hypothese im Abschnitt 3.2.2). Dazu wären umfangreichere tierexperimentelle Studien erforderlich.

7.3 Generelle Schlussfolgerungen

Eine quantitative Beschreibung der Komplexität und Koordination mittels der MIF im Schlaf und unter Sedierung zeigte, dass die Erfassung komplexer Eigenschaften der beiden untersuchten physiologischen Systeme eine empfindlichere Kennzeichnung zustandsabhängiger Veränderungen ihrer Aktivität (HFF, AB; ECoG, EThG) erlaubt, als dies mit den linearen Verfahren allein möglich ist. Das unterstützt die praktische Bedeutung der Theorie der nichtlinearen Dynamik komplexer Systeme für eine vollständige Beschreibung der dynamischen Koordinationen in Abhängigkeit von (patho-)physiologischen Zuständen (vgl. Abschnitt 1.1.1). Die AMIF der HFF und der AB unterschied in jedem Einzelfall zwischen den gesunden und Risikoneugeborenen. Diese sind ihren postnatalen Parametern nach sowie aufgrund der retrospektiv bekannten guten Prognose nach erstem Lebensjahr als „low risk“ Neugeborene einzustufen (Majnemer et al., 1993). Es handelte sich also um geringfügige funktionelle Veränderungen, die weder visuell noch durch lineare Verfahren detektiert werden konnten (vgl. Kurvenbeispiele im Abschnitt 4.1.2.2).

Durch den Komplexitätsparameter AMIF konnten wir über der temporoparietalen Ableitung die Zustände moderater und tiefer (Burst-Suppression) Propofol-Sedierung in jedem Einzelfall unterscheiden. Dieser Parameter erfasste damit aufgrund der gewählten Einstellungen für die Variable $\tau = 50$ msec (Abschnitte 4.2.1 und 6.2.4) komplexe Eigenschaften aus dem Beta-Frequenzband (um 20 Hz). In diesem unterschied sich die Spektralleistung zwar über den anderen untersuchten Ableitungen, nicht aber über der temporoparietalen Ableitung signifikant. Offenbar beschreiben diese beiden Verfahren (AMIF und Analyse der Spektralleistung) die sich unter gradueller Propofol-Sedierung topologisch unterschiedlich ausprägenden linearen und komplexen Eigenschaften der hirnelektrischen Aktivität.

8 Literaturverzeichnis

1. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC und Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213:220-222.
2. Alkire MT, Haier RJ und Fallon JH (2000) Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic- induced unconsciousness. *Conscious Cogn* 9:370-386.
3. Amiel-Tison C (1980) Possible acceleration of neurological maturation following high-risk pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 138:303-306.
4. Amzica F und Steriade M (1998) Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:69-83.
5. Anders T, Emde R und Parmelee A A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants. Los Angeles: UCLA Brain Information Service, MINDS Neurological Information Network; 1971.
6. Anokhin AP, Lutzenberger W, Nikolaev A und Birbaumer N (2000) Complexity of electrocortical dynamics in children: developmental aspects. *Dev Psychobiol* 36:9-22.
7. Antila KJ, Valimaki IA, Makela M, Tuominen J, Wilson AJ und Southall DP (1990) Heart rate variability in infants subsequently suffering sudden infant death syndrome (SIDS). *Early Hum Dev* 22:57-72.
8. Arnold M, Miltner WH, Witte H, Bauer R und Braun C (1998) Adaptive AR modeling of nonstationary time series by means of Kalman filtering. *IEEE Trans Biomed Eng* 45:553-562.
9. Baars BJ A Cognitive Theory of Consciousness. Cambridge, U.K.: Cambridge Press; 1988.
10. Babloyantz A und Destexhe A (1986) Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:3513-3517.
11. Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, Rubin BK, Pratt G, Karin J und Akselrod S (1995) Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology* 45:1183-1187.
12. Baldzer K, Dykes FD, Jones SA, Brogan M, Carrigan TA und Giddens DP (1989) Heart rate variability analysis in full-term infants: spectral indices for study of neonatal cardiorespiratory control. *Pediatr Res* 26:188-195.
13. Bauer R, Walter B, Gaser E, Rosel T, Kluge H und Zwiener U (1998a) Cardiovascular function and brain metabolites in normal weight and intrauterine growth restricted newborn piglets--effect of mild hypoxia. *Exp Toxicol Pathol* 50:294-300.
14. Bauer R, Walter B, Hoppe A, Gaser E, Lampe V, Kauf E und Zwiener U (1998b) Body weight distribution and organ size in newborn swine (*sus scrofa domestica*) - a study describing an animal model for asymmetrical intrauterine growth retardation. *Exp Toxicol Pathol* 50:59-65.
15. Bazhenov M, Timofeev I, Steriade M und Sejnowski TJ (1999) Self-sustained rhythmic activity in the thalamic reticular nucleus mediated by depolarizing GABAA receptor potentials. *Nat Neurosci* 2:168-174.
16. Bellingham MC und Funk GD (2000) Cholinergic modulation of respiratory brain-stem neurons and its function in sleep-wake state determination. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27:132-137.
17. Berntson GG, Cacioppo JT und Quigley KS (1993) Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30:183-196.

18. Bischoff P, Kochs E, Droese D, Meyer-Moldenhauer WH und Schulte am Esch J (1993) [Topographic-quantitative EEG-analysis of the paradoxical arousal reaction. EEG changes during urologic surgery using isoflurane/ N2O anesthesia]. *Anaesthesist* 42:142-148.
19. Breakspear M (2002) Nonlinear phase desynchronization in human electroencephalographic data. *Hum Brain Mapp* 15:175-198.
20. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS und Gilles FH (1987) Sequence of Central Nervous System Myelination in Human Infancy. I. An Autopsy Study of Myelination *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 46 283 - 301
21. Bruhn J, Ropcke H, Rehberg B, Bouillon T und Hoeft A (2000) Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 93:981-985.
22. Buchman TG (2002) The community of the self. *Nature* 420:246-251.
23. Bullock TH (1997) Signals and signs in the nervous system: the dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:1-6.
24. Burioka N, Cornelissen G, Halberg F, Kaplan DT, Suyama H, Sako T und Shimizu E (2003) Approximate entropy of human respiratory movement during eye-closed waking and different sleep stages. *Chest* 123:80-86.
25. Chang HS, Staras K und Gilbey MP (2000) Multiple oscillators provide metastability in rhythm generation. *J Neurosci* 20:5135-5143.
26. Chang HS, Staras K, Smith JE und Gilbey MP (1999) Sympathetic neuronal oscillators are capable of dynamic synchronization. *J Neurosci* 19:3183-3197.
27. Chen F, Xu J, Gu F, Yu X, Meng X und Qiu Z (2000) Dynamic process of information transmission complexity in human brains. *Biol Cybern* 83:355-366.
28. Chiswick ML (1985) Intrauterine growth retardation. *Br Med J Clin Res Ed* 291:845-848.
29. Chon KH, Mukkamala R, Toska K, Mullen TJ, Armoundas AA und Cohen RJ (1997) Linear und nonlinear system identifikation of autonomic heart-modulation. *IEEE Engineering in Medicine und Biology* 16:96-106.
30. Chu A Measurement Transducer Selection. Institute of Environmental Sciences and Technology Recommended Practice IEST-RP-DTE011, Institute of Environmental Sciences and Technology. Mount Prospect, IL; 1998.
31. Clairambault J, Curzi-Dascalova L, Kauffmann F, Medigue C und Leffler C (1992) Heart rate variability in normal sleeping full-term and preterm neonates. *Early Hum Dev* 28:169-183.
32. Contreras D, Destexhe A und Steriade M (1997) Spindle oscillations during cortical spreading depression in naturally sleeping cats. *Neuroscience* 77:933-936.
33. Contreras D und Steriade M (1996) Spindle oscillation in cats: the role of corticothalamic feedback in a thalamically generated rhythm. *J Physiol* 490:159-179.
34. Contreras D und Steriade M (1997) Synchronization of low-frequency rhythms in corticothalamic networks. *Neuroscience* 76:11-24.
35. Contreras D, Timofeev I und Steriade M (1996) Mechanisms of long-lasting hyperpolarizations underlying slow sleep oscillations in cat corticothalamic networks. *J Physiol* 494:251-264.
36. Crabtree JW (1999) Intrathalamic sensory connections mediated by the thalamic reticular nucleus. *Cell Mol Life Sci* 56:683-700.
37. Curzi-Dascalova L (1995) [Development of the sleep and autonomic nervous system control in premature and full-term newborn infants]. *Arch Pediatr* 2:255-262.
38. Curzi-Dascalova L und Challamel M Neurophysiological Basis of Sleep Development. In: Loughlin G, Carroll J, und Marcus C (eds.), *Sleep and Breathing in Children. A Developmental Approach*, S. 3-37: Marcel Dekker, Inc.; 2000.

39. Curzi-Dascalova L und Mirmiran M Manual of methods for recording and analyzing sleep-wakefulness states in preterm and full-term infant. Paris: INSERM; 1996.
40. Curzi-Dascalova L und Peirano P (1989) Sleep Organization in Small-for-Gestational-Age Human Neonates. *Brain Dysfunct* 2:45-54.
41. Curzi-Dascalova L, Peirano P und Christova E (1996) Respiratory characteristics during sleep in healthy small-for-gestational age newborns. *Pediatrics* 97:554-559.
42. Curzi-Dascalova L, Peirano P, Silvestri L und Korn G (1985) [Sleep organization in normal premature newborn infants. Polygraphic study]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 15:237-242.
43. Dabire H, Mestivier D, Jarnet J, Safar ME und Chau NP (1998) Quantification of sympathetic and parasympathetic tones by nonlinear indexes in normotensive rats. *Am J Physiol* 275:H1290-1297.
44. Dellmann H und McClure R Skull measurements for the establishment of a coordinate system for stereotaxic placement in the brain of swine (*Sus scrofa*). Swine in biomedical research. Proceedings of a Symposium at the Pacific Northwest Laboratories, pp. 537-542. Seattle: Frayn Printing; 1966.
45. Destexhe A, Contreras D und Steriade M (1999) Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states. *J Neurosci* 19:4595-4608.
46. Divon MY, Winkler H, Yeh S, Platt LD, Langer O und Merkatz IR (1986) Diminished respiratory sinus arrhythmia in asphyxiated term infants *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155 1263 - 1266
47. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H und Kenny GN (1997) Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 78:180-184.
48. Dreyfus-Brisac C (ed.) Neonatal Electroencephalography. Reviews in Perinatal Medicine. New York: Raven Press; 1979a.
49. Dreyfus-Brisac C (ed.) Ontogenesis of brain bioelectrical activity and sleep organization in neonates and infants. Human Growth: Plenum Publishing Corporation; 1979b.
50. Drummond JC (2000) Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* 93:876-882.
51. Dykes FD, Ahmann PA, Baldzer K, Carrigan TA, Kitney R und Giddens DP (1986) Breath amplitude modulation of heart rate variability in normal full term neonates. *Pediatr Res* 20:301-308.
52. Eckberg DL (2000) Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann Med* 32:341-349.
53. Eiselt M Quantitative Analyse des EEG bei Früh- und Reifgeborenen und der neurovegetativen Dynamik bei Früh-, Reif- und Risikoneugeborenen. Medizinische Fakultät. Jena: Friedrich-Schiller-Universität; 2002.
54. Eiselt M, Curzi-Dascalova L, Clairambault J, Kauffmann F, Medigue C und Peirano P (1993) Heart-rate variability in low-risk prematurely born infants reaching normal term: a comparison with full-term newborns. *Early Hum Dev* 32:183-195.
55. Elbert T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE und Birbaumer N (1994) Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev* 74:1-47.
56. Electrophysiology TFotESoCatNASoPa (1996) Heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use strategies to reduce Sudden Death among children with Wolff-Parkinson-White Syndrom. *Circulation* 93:1043-1065.
57. Farmer SF (1998) Rhythmicity, synchronization and binding in human and primate motor systems. *J Physiol* 509:3-14.

58. Faure P und Korn H (2001) Is there chaos in the brain? I. Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *C R Acad Sci III* 324:773-793.
59. Félix B, Léger M-E, Albe-Fessard D, Marcilloux J-C, Rampin O, Laplace J-P, Duclos A, Fort F, Gougis S, Costa M und Duclos N (1999) Stereotaxic atlas of the pig brain. *Brain Research Bulletin* 49:1-137.
60. Ferrara M, De Gennaro L, Curcio G, Cristiani R und Bertini M (2002) Regional differences of the temporal EEG dynamics during the first 30 min of human sleep. *Neurosci Res* 44:83-89.
61. Fiset P, Paus T, Daloz T, Plourde G, Meuret P, Bonhomme V, Hajj-Ali N, Backman SB und Evans AC (1999) Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 19:5506-5513.
62. Fisher JT, Mathew OP und Sant'Ambrogio G Morphological and Neurophysiological Aspects of Airway and Pulmonary Receptors. In: Haddad GG und Farber JP (eds.), *Developmental Neurobiology of Breathing* 53, S. 219-244. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc.; 1991.
63. Frasch M, Zwiener U, Hoyer D und Eiselt M (2003a) Information flow in respirocordial coordinations of healthy human neonates in quiet and active sleep. Submitted.
64. Frasch MG, Bauer R, Brodhun M, Walter B und Zwiener U (2003b) Stereotaxic and electrophysiological characterization of thalamic reticular and dorsolateral nuclei of the domestic pig (*sus scrofa domesticus*) under isoflurane and fentanyl sedation. Submitted.
65. Freeman WJ und Rogers LJ (2002) Fine temporal resolution of analytic phase reveals episodic synchronization by state transitions in gamma EEGs. *J Neurophysiol* 87:937-945.
66. Freye E Elektroenzephalographie, spinal und motorisch evozierte Potenziale. In: Jantzen J-P und Löffler W (eds.), *Neuroanästhesie. Grundlagen - Neuromonitoring - Intensivmedizin.*, S. 156-192. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2000.
67. Friston KJ (2001) Brain function, nonlinear coupling, and neuronal transients. *Neuroscientist* 7:406-418.
68. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H und Kenny GN (1999) Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 82:672-678.
69. Ganz RE, Weibels G, Stäcker K-H, Faustmann PM und Zimmermann CW (1993) The Lyapunov exponent of heart rate dynamics as a sensitive marker of central autonomic organization: an exemplary study of early multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience* 71:29-36.
70. Garde S, Regalado MG, Schechtman VL und Khoo MC (2001) Nonlinear dynamics of heart rate variability in cocaine-exposed neonates during sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H2920-2928.
71. Gauer OH Kreislauf des Blutes. In: Trautwein W, Gauer OH, und Koepchen HP (eds.), *Herz und Kreislauf* 3, S. 214-215. München - Berlin - Wien: Urban & Schwarzenberg; 1972.
72. Gebber G (1980) Central oscillators responsible for sympathetic nerve discharge. *Am J Physiol* 239:H143-155.
73. Gebber G und Barman S (1980) Rhythmogenesis in the sympathetic nervous system. *Fed Proc* 39:2526-2530.
74. Gebber GL, Zhong S, Barman SM und Orer HS (1994a) Coordination of the cardiac-related discharges of sympathetic nerves with different targets. *Am J Physiol* 267:R400-407.
75. Gebber GL, Zhong S, Barman SM, Paitel Y und Orer HS (1994b) Differential relationships among the 10-Hz rhythmic discharges of sympathetic nerves with different targets. *Am J Physiol* 267:R387-399.

76. Gebber GL, Zhong S, Zhou SY und Barman SM (1997) Nonlinear dynamics of the frequency locking of baroreceptor and sympathetic rhythms. *Am J Physiol* 273:R1932-1945.
77. Giddens DP und Kitney RI (1985) Neonatal heart rate variability and its relation to respiration. *J Theor Biol* 113:759-780.
78. Gilbey MP (2001) Multiple oscillators, dynamic synchronization and sympathetic control. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28:130-137.
79. Gilbey MP, Jordan D, Richter DW und Spyer KM (1984) Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat. *J Physiol Lond* 356:65-78.
80. Glass L (2001) Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature* 410:277 - 284.
81. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P und Manberg P (1997) Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86:836-847.
82. Godin PJ und Buchman TG (1996) Uncoupling of biological oscillators: A complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24:1107-1116.
83. Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vundivier RW, Preas HL, Banks SM, Buchman TG und Suffredini AF (1996) Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med* 24:1117-1124.
84. Goldberger AL Nonlinear Dynamics, Fractals, and Chaos Theory: Implications for Neuroautonomic Heart Rate Control in Health and Disease. In: Bolis CL und J. L (eds.), *The Autonomic Nervous System*. Geneva: World Health Organization; 1999.
85. Goldbeter A (2002) Computational approaches to cellular rhythms. *Nature* 420:238-245.
86. Gonzalez JJ, Cordero JJ, Feria M und Pereda E (2000) Detection and sources of nonlinearity in the variability of cardiac R-R intervals and blood pressure in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279:H3040-3046.
87. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y und Morita S (2001) The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology* 94:782-789.
88. Gould J, Gluck I und Kulovich MV (1977) The relationship between accelerated pulmonary maturity and accelerated neurological maturity in certain chronically stressed pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 127:181-186.
89. Gould JB, Lee AF und Morelock S (1988) The relationship between sleep and sudden infant death. *Ann N Y Acad Sci* 533:62-77.
90. Gozal D und Harper RM New Insights into Maturation of Central Components in Cardiovascular and Respiratory Control. In: Marcus C (ed.), *Sleep and Breathing in Children. A Developmental Approach.*: Marcel Dekker, Inc.; 2000.
91. Grassberger P (1986a) How to measure self-generated complexity. *Physica A* 140:319-325.
92. Grassberger P (1986b) Toward a quantitative theory of self-generated complexity. *Int J Theor Phys* 25:907-938.
93. Gu F, Meng X und Shen E (2003) Can we measure consciousness with EEG complexities? *Int. J. Bifur. & Chaos* 13:733-742.
94. Guilleminault C, Ariagno RL, Forno LS, Nagel L, Baldwin R und Owen M (1979) Obstructive Sleep Apnea and Near Miss for SIDS: I. Report of an Infant With Sudden Death. *Pediatrics* 63:837 - 843.
95. Haberham ZL, van den Brom WE, Venker-van Haagen AJ, de Groot HN, Baumans V und Hellebrekers LJ (2000) The rat vertex-middle latency auditory-evoked potential as

- indicator of anaesthetic depth: a comparison with evoked-reflex testing. *Brain Res* 873:287-290.
96. Haddad GG und Mellins RB (1983) Cardiorespiratory Aspects of SIDS: An overview. In: *Sudden Infant Death Syndrome*. Academic Press:357 - 374.
 97. Haken H *Erfolgsgeheimnisse der Natur: Synergetik, die Lehre vom Zusammenwirken*. Stuttgart: Deutsche Verlagsanstalt; 1981.
 98. Haken H *Complex Systems - Operational Approaches in Neurobiology, Physics, and Computers*. Proceedings of the International Symposium on Synergetics at Schloß Elmau, Bavaria, May 6-11, 1985. Springer Series in Synergetics. Schloß Elmau, Bavaria: Springer-Verlag; 1985.
 99. Hameroff S (2001) Anesthesia: the "other side" of consciousness. *Conscious Cogn* 10:217-229; discussion 246-258.
 100. Hardraht H *Bestimmung linearer und nichtlinearer Komponenten der Herzfrequenzvariabilität und der Blutdruckfluktuation durch sukzessive Denervierung und Isolierung des Rattenherzens und deren pathophysiologische Beeinflussung.*, Medizinische Fakultät, pp. 101. Jena: Friedrich-Schiller-Universität Jena; 2003.
 101. Harper RM, Leake B, Hoppenbrouwers T, M.B. S, McGinty DJ und Hodgman J (1978) Polygraphic Studies of normal infants and infants at risk for the sudden infant death syndrom: Heart rate and variability as a function of state. *Pediatric Research* 12:778 - 785.
 102. Harper RM, Schechtman VL und Kluge KA (1987) Machine classification of infant sleep state using cardiorespiratory measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67:379-387.
 103. Heier T und Steen PA (1996) Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:1087-1100.
 104. Henderson-Smart DJ (1981) The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J* 17:273-276.
 105. Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG und Campbell DJ (1983) Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. *N Engl J Med* 308:353-357.
 106. Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG und Edwards DA *Prenatal Influences on the Brain Stem Development of Preterm Infants.*, *The Physiological Development of the Fetus and Newborn*, S. 627 - 631. London: Academic Press; 1985.
 107. Hobson JA und Pace-Schott EF (2002) The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 3:679-693.
 108. Hoepfner W und Rautenbach M (1972) Vorschläge für ein standardisiertes Untersuchungsprogramm zur Reifediagnostik untegewichtiger Neugeborener. *Kinderärztl. Praxis* 40:357-365.
 109. Hoffman DA, Lubar JF, Thatcher RW, Serman MB, Rosenfeld PJ, Striefel S, Trudeau D und Stockdale S (1999) Limitations of the American Academy of Neurology and American Clinical Neurophysiology Society paper on QEEG. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:401-407.
 110. Horsley VAH und Clarke RH (1908) The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31:45-124.
 111. Hoyer D *Dynamisch-nichtlineare und komplexe Koordinationen im kardiovaskulär-respiratorischen System: systemtheoretische Grundlagen, signalanalytische Zugänge und medizinische Bedeutung.*, Fakultät für Informatik und Automatisierung. Ilmenau: Technische Universität Ilmenau; 1999.
 112. Hoyer D, Bauer R, Pompe B, Palus M, Zebrovski J, Rosenblum M und Zwiener U *Nonlinear analysis of the cardiorespiratory coordination of a newborn piglet. Nonlinear analysis of physiological data.*: Springer Verlag; 1998a.

113. Hoyer D, Bauer R, Walter B und Zwiener U (1998b) Estimation of nonlinear couplings on the basis of complexity and predictability--a new method applied to cardiorespiratory coordination. *IEEE Trans Biomed Eng* 45:545-552.
114. Hoyer D, Frasch MG, Eiselt M, Hoyer O und Zwiener U (2001) Validating phase relations between cardiac and breathing cycles during sleep. *IEEE Eng Med Biol Mag* 20:101-106.
115. Hoyer D, Leder U, Hoyer H, Pompe B, Sommer M und Zwiener U (2002) Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction. *Med Eng Phys* 24:33-43.
116. Hoyer D, Pompe B, Chon K, Hardraht H, Wicher C, Zwiener U, Seise M, Frasch M und Schubert H (2003) Mutual information function assesses global information flow of complex autonomic heart rate dynamics. [submitted]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*
117. Hoyer D, Schmidt K, Bauer R, Zwiener U, Kohler M, Luthke B und Eiselt M (1997) Nonlinear analysis of heart rate and respiratory dynamics [see comments]. *IEEE Eng Med Biol Mag* 16:31-39.
118. Hoyer D, Schmidt K, Zwiener U und Bauer R (1996) Characterization of complex heart rate dynamics and their pharmacological disorders by non-linear prediction and special data transformations. *Cardiovasc Res* 31:434-440.
119. Hoyer D, Witte H, Rother M, Zintl E und Greiner-Mai U (1990) The investigation of dynamic nonlinear topographic parameters of evoked potentials - methodological aspects. *Automedica* 13:53-63.
120. Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B und Steen PA (2000) Bispectral index, predicted and measured drug levels of target- controlled infusions of remifentanyl and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 44:1138-1144.
121. Hughes JR und John ER (1999) Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:190-208.
122. Ioffe S, Jansen AH und Chernick V (1984) ECoG and breathing activity in fetal lambs after undercut of cerebral cortex. *J Appl Physiol* 57:1195-1201.
123. Iselin-Chaves IA, El Moalem HE, Gan TJ, Ginsberg B und Glass PS (2000) Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* 92:1300-1310.
124. Jänig W (1985) Organization of the lumbar sympathetic outflow to skeletal muscle and skin of the cat hindlimb and tail. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 102:119-213.
125. Jansen BH (1996) Nonlinear dynamics and quantitative EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 45:39-56.
126. Jasper H und Koyama I (1968) Amino acids released from the cortical surface in cats following stimulation of the mesial thalamus and midbrain reticular formation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24:292.
127. John ER (2001) A field theory of consciousness. *Conscious Cogn* 10:184-213.
128. John ER (2002) The neurophysics of consciousness. *Brain Res Brain Res Rev* 39:1-28.
129. John ER, Prichep LS, Fridman J und Easton P (1988) Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 239:162-169.
130. John ER, Prichep LS, Kox W, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Aubert E, Tom M, diMichele F und Gugino LD (2001) Invariant reversible QEEG effects of anesthetics. *Conscious Cogn* 10:165-183.
131. Jones JFX (2001) Vagal control of the rat heart. *Exp Physiol* 86:797-801.
132. Jouvet M (1999) Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacol* 21:24-27.
133. Kähler C Die fetale Magnetkardiografie - FMKG - eine Methode der komplexen Evaluierung der fetalen Herzaktion im physiologischen Schwangerschaftsverlauf, bei

- Wachstumsretardierung, fetalen Arrhythmien und congenitalen Herzfehlern., Medizinische Fakultät, pp. Seite 88. Jena: Friedrich-Schiller-Universität Jena; 2002.
134. Kantelhardt JW, Ashkenazy Y, Ivanov P, Bunde A, Havlin S, Penzel T, Peter JH und Stanley HE (2002) Characterization of sleep stages by correlations in the magnitude and sign of heartbeat increments. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 65:051908.
 135. Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA und Goldberger AL (1991) Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J* 59:945-949.
 136. Kelso JAS *Dynamic Patterns: The Self-organization of Brain and Behavior.*: MIT Press, Cambridge, MA; 1995.
 137. Kero P, Antila K, Ylitalo V und Vaelimaeki I (1978) Decreased Heart Rate Variation in Decerebration Syndrome: Quantitative Clinical Criterion of Brain Death ? . *Pediatrics* 62 307 - 311
 138. Kesson AM, Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG und Edwards DA (1985) Peripheral nerve conduction velocity and brainstem auditory evoked responses in small for gestational age preterm infants *Early Human Development* 11 213 - 219
 139. Kluge KA, Harper RM, Schechtman VL, Wilson AJ, Hoffman HJ und Southall DP (1988) Spectral analysis assessment of respiratory sinus arrhythmia in normal infants and infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 24:677-682.
 140. Kramer MS (1987) Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin World Health Organization* 65:669-737.
 141. Kramer MS, McLean TH, Olivier M, Willis DM und Usher RM (1989) Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics* 84:217-223.
 142. Krous HF, Jordan J, Wen J und Farber JP (1985) Developmental morphometry of the vagus nerve in the opossum. *Brain Res* 352:155-159.
 143. Kuhnen G, Bauer R und Walter B (1999) Controlled brain hypothermia by extracorporeal carotid blood cooling at normothermic trunk temperatures in pigs. *J Neurosci Methods* 89:167-174.
 144. Künzle H "Thalamus" in "Aufbau und Verbindungen des Zwischenhirns". In: Drenckhahn D und Zenker W (eds.), *Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen / Benninghoff 2*, S. 558-571. München; Wien; Baltimore: Urban und Schwarzenberg; 1993.
 145. Lagercrantz H Excitation of the sympatho-adrenal system at birth. In: Amiel-Tisson C und Steward A (eds.), *The newborn infant - One brain for life.*, S. 57-66. Paris: INSERM; 1994.
 146. Lagerkranser M, Stange K und Sollevi A (1997) Effects of propofol on cerebral blood flow, metabolism, and cerebral autoregulation in the anesthetized pig. *J Neurosurg Anesthesiol* 9:188-193.
 147. Lake DE, Richman JS, Griffin MP und Moorman JR (2002) Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R789-797.
 148. Lambertz M, Vandenhouten R, Grebe R und Langhorst P (2000) Phase transitions in the common brainstem and related systems investigated by nonstationary time series analysis. *Journal of the Autonomic Nervous System* 78:141-157.
 149. Langhorst P, Schulz BG, Seller H und Koepchen HP (1996) Convergence of visceral and somatic afferents on single neurones in the reticular formation of the lower brain stem in dogs. *J Auton Nerv Syst* 57:149-157.
 150. Larsen PD und Galletly DC (1999) Cardioventilatory coupling in the anaesthetised rabbit, rat and guinea-pig. *Pflugers Arch* 437:910-916.
 151. Lauritzen M (2001) Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 21:1367-1383.

152. Le Van Quyen M, Adam C, Baulac M, Martinerie J und Varela FJ (1998) Nonlinear interdependencies of EEG signals in human intracranially recorded temporal lobe seizures. *Brain Res* 792:24-40.
153. Lehnertz K, Widman G, Andrzejak R, Arnhold J und Elger CE (1999) Is it possible to anticipate seizure onset by non-linear analysis of intracerebral EEG in human partial epilepsies? *Rev Neurol (Paris)* 155:454-456.
154. Leistriz L, Jager H, Schelenz C, Witte H, Putsche P, Specht M und Reinhart K (1999) New Approaches for the detection and analysis of electroencephalographic burst-suppression patterns in patients under sedation. *J Clin Monit* 15:357-367.
155. Levy MN Sympathetic-parasympathetic interaction in the heart. In: Kulbertus HE und Franck G (eds.), *Neurocardiology.*, S. 85-98. Mount Kisco, New York: Futura, Publishing Co., Inc.; 1988.
156. Llinás R, Ribary U, Jeanmonod D, Cancro R, Kronberg E, Schulman J, Zonenshayn M, Magnin M, Morel A und Siegmund M (2001) Thalamocortical dysrhythmia I. Functional and imaging aspects. *Thalamus & Related Systems* 1:237-244.
157. Luhmann HJ Allgemeine Aspekte des Cortex cerebri. In: Schmidt RF und Unsicker K (eds.), *Lehrbuch Vorklinik 2*, S. 112-113. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003.
158. Lumer ED, Edelman GM und Tononi G (1997a) Neural dynamics in a model of the thalamocortical system. I. Layers, loops and the emergence of fast synchronous rhythms. *Cereb Cortex* 7:207-227.
159. Lumer ED, Edelman GM und Tononi G (1997b) Neural dynamics in a model of the thalamocortical system. II. The role of neural synchrony tested through perturbations of spike timing. *Cereb Cortex* 7:228-236.
160. Majnemer A, Rosenblatt B und Riley PS (1993) Influence of gestational age, birth weight, and asphyxia on neonatal neurobehavioral performance. *Pediatr Neurol* 9:181-186.
161. Malpas SC (2002) Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H6-20.
162. Mansier P, Clairambault J, Charlotte N, Medigue C, Vermeiren C, LePape G, Carre F, Gounaropoulou A und Swynghedauw B (1996) Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc Res* 31:371-379.
163. Marcilloux JC, Rampin O, Felix MB, Laplace JP und Albe-Fessard D (1989) A stereotaxic apparatus for the study of the central nervous structures in the pig. *Brain Res Bull* 22:591-597.
164. Maritz GS, Cock ML, Louey S, Joyce BJ, Albuquerque CA und Harding R (2001) Effects of fetal growth restriction on lung development before and after birth: a morphometric analysis. *Pediatr Pulmonol* 32:201-210.
165. Marks GA und Birabil CG (1998) Enhancement of rapid eye movement sleep in the rat by cholinergic and adenosinergic agonist infused into the pontine reticular formation. *Neuroscience* 86:29-37.
166. Marlot D und Duron B (1979) Postnatal development of vagal control of breathing in the kitten. *J Physiol Paris* 75:891-900.
167. Martoft L, Jensen EW, Rodriguez BE, Jorgensen PF, Forslid A und Pedersen HD (2001) Middle-latency auditory evoked potentials during induction of thiopentone anaesthesia in pigs. *Lab Anim* 35:353-363.
168. McGinty D und Szymusiak R Neurobiology of sleep. In: Saunders NA und Sullivan CE (eds.), *Sleep and Breathing.*, S. 1-26. New York, Basel: Marcel Dekker; 1994.
169. McGinty D und Szymusiak R (2000) The sleep-wake switch: A neuronal alarm clock. *Nat Med* 6:510-511.
170. Mestivier D, Dabire H und Chau NP (2001) Effects of autonomic blockers on linear and nonlinear indexes of blood pressure and heart rate in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H1113-1121.

171. Miltner WH, Braun C, Arnold M, Witte H und Taub E (1999) Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature* 397:434-436.
172. Mott JC The fetal renin-angiotensin system. In: Longo LD und Reneau DD (eds.), *Fetal and newborn cardiovascular physiology 1*, S. 415-438. New York & London: Garland STPM Press; 1978.
173. Mrowka R, Patzak A, Schubert E und Persson PB (1996a) Linear and non-linear properties of heart rate in postnatal maturation. *Cardiovasc Res* 31:447-454.
174. Mrowka R, Unbehaun A, Schubert E und Patzak A (1996b) [Nonlinear dynamics in regulation of heart rate in healthy infants]. *Wien Med Wochenschr* 146:313-316.
175. Murthy VS und Hwang TF (1986) Antiarrhythmic drugs and the modulation of autonomic control of heart rate in rabbits. *Fed Proc* 45:2186-2190.
176. Muthuswamy J, Sherman DL und Thakor NV (1999) Higher-order spectral analysis of burst patterns in EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 46:92-99.
177. Nason GP, Sapatinas T und Sawczenko A (2001) Wavelet packet modelling of infant sleep state using heart rate data. *Sankhya Series B*:199-217.
178. Nelson JC, Rizwan u, Griffin MP und Moorman JR (1998) Probing the order within neonatal heart rate variability. *Pediatr Res* 43:823-831.
179. Nicholson C (1973) Theoretical analysis of field potentials in anisotropic ensembles of neuronal elements. *IEEE Trans Biomed Eng* 20:278-288.
180. Nicolelis MA, Baccala LA, Lin RC und Chapin JK (1995) Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science* 268:1353-1358.
181. Niedermeyer E, Sherman DL, Geocadin RJ, Hansen HC und Hanley DF (1999) The burst-suppression electroencephalogram. *Clin Electroencephalogr* 30:99-105.
182. Ninomiya Y, Koyama Y und Kayama Y (2001) Postnatal development of cholin acetyltransferase activity in the rat laterodorsal tegmental nucleus. *Neurosci Lett* 3:138-140.
183. Ohta T, Okamura K, Kimura Y, Suzuki T, Watanabe T, Yasui T, Yaegashi N und Yajima A (1999) Alteration in the low-frequency domain in power spectral analysis of fetal heart beat fluctuations. *Fetal Diagn Ther* 14:92-97.
184. Onimaru H, Arata A und Homma I (1995) Intrinsic burst generation of preinspiratory neurons in the medulla of brainstem-spinal cord preparations isolated from newborn rats. *Exp Brain Res* 106:57-68.
185. Onimaru H, Ballanyi K und Richter DW (1996) Calcium-dependent responses in neurons of the isolated respiratory network of newborn rats. *J Physiol Lond* 491:677-695.
186. Orem J und Anderson CA (1996) Diaphragmatic activity during REM sleep in the adult cat. *J Appl Physiol* 81:751-760.
187. Orem J und Trotter RH (1994) Behavioral control of breathing. *NIPS* 9:228-232.
188. Pain L, Jeltsch H, Lehmann O, Lazarus C, Laalou FZ und Cassel JC (2000) Central cholinergic depletion induced by 192 IgG-saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. *Br J Anaesth* 85:869-873.
189. Palm S, Linstedt U, Petry A und Wulf H (2001) Dose-response relationship of propofol on mid-latency auditory evoked potentials (MLAEP) in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:1006-1010.
190. Palus M und Hoyer D (1998) Detecting nonlinearity and phase synchronization with surrogate data. *IEEE Eng Med Biol Mag* 17:40-45.
191. Parmeggiani PL und Morrison AR Alterations of Autonomic Functions during Sleep. In: Loewy AD und Spyer KM (eds.), *Central regulation of autonomic function*, S. 367-386. New York: Oxford University Press; 1990.

192. Patzak A, Schluter B, Orlov W, Mrowka R, Gerhardt D, Schubert E, Persson PB, Barschdorff D und Trowitzsch E (1997) Linear and nonlinear properties of heart rate control in infants at risk. *Am J Physiol* 273:R540-547.
193. Peirano P, Curzi-Dascalova L, Morel-Kahn F und Lebrun F (1988) Motor activity in sleeping small-for-gestational-age full-term neonates. *Brain Dysfunction* 1:32-42.
194. Persson PB (1996) Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 76:193-244.
195. Pettigrew AG, Edwards DA und Henderson-Smart DJ (1985) The Influence of Intra-uterine Growth Retardation on Brainstem Development of Preterm Infants. *Developmental Medicine & Child Neurology* 27 467 - 472
196. Philip AGS und Sunshine P (eds.) Intra-uterine growth retardation. Fetal and Neonatal Brain Injury. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1997.
197. Pinault D, Vergnes M und Marescaux C (2001) Medium-voltage 5–9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. *Neuroscience* 105:181-201.
198. Pincus S (1991) Approximate Entropy as a Measure of System Complexity. *PNAS* 88:2297-2301.
199. Pincus SM (1994) Greater signal regularity may indicate increased system isolation. *Math Biosci* 122:161-181.
200. Pincus SM, Cummins TR und Haddad GG (1993) Heart rate control in normal and aborted-SIDS infants. *Am J Physiol* 264:R638-646.
201. Pincus SM und Keefe DL (1992) Quantification of hormone pulsatility via an approximate entropy algorithm. *Am J Physiol* 262:E741-754.
202. Pincus SM und Minkin MJ (1998) Assessing sequential irregularity of both endocrine and heart rate rhythms. *Curr Opin Obstet Gynecol* 10:281-291.
203. Pincus SM und Viscarello RR (1992) Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol* 79:249-255.
204. Poceta JS, Hamlin MN, Haack DW und Bohr DF (1981) Stereotaxic placement of cannulae in cerebral ventricles of the pig. *Anat Rec* 200:349-356.
205. Pompe B, Blidh P, Hoyer D und Eiselt M (1998) Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system. *IEEE Eng Med Biol Mag* 17:32-39.
206. Porges SW Heart rate pattern in neonates: A potential diagnostic window to the brain. In: Field T und Sastek A (eds.), *Infants born at risk.*, S. 3-22. New York: Grune and Stratton.; 1983.
207. Porges SW, Doussard-Roosevelt JA, Stifter CA, McClenny BD und Riniolo TC (1999) Sleep state and vagal regulation of heart period patterns in the human newborn: an extension of the polyvagal theory. *Psychophysiology* 36:14-21.
208. Prechtl H Polygraphic Studies of the Full-Term Newborn: II. Computer Analysis of Recorded Data. *Studies in Infancy, Clinic in Developmental Medicine* 27, S. 1-21. London: Heinemann; 1968.
209. Prechtl H, Akiyama Y, Zinkin P und Grant D Polygraphic Studies of the Full-Term Newborn: I. Technical Aspects and Qualitative Analysis. *Studies in Infancy, Clinic in Developmental Medicine* 27, S. 1-21. London: Heinemann; 1968.
210. Prechtl HFR (1974) The Behavioural States of the Newborn Infants (A Review) *Brain Research* 76 185 - 212
211. Quian Quiroga R, Kraskov A, Kreuz T und Grassberger P (2002) Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 65:041903.
212. Rampil IJ Electroencephalography. In: Sebel P und Fitch W (eds.), *Monitoring the Central Nervous System*, S. 223-266: Blackwell Science; 1994.

213. Rampil IJ (1998) A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89:980-1002.
214. Rampil IJ, Weiskopf RB, Brown JG, Eger EI, 2nd, Johnson BH, Holmes MA und Donegan JH (1988) I653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology* 69:298-302.
215. Rantonen T, Jalonen J, Gronlund J, Antila K, Southall D und Valimaki I (1998) Increased amplitude modulation of continuous respiration precedes sudden infant death syndrome -detection by spectral estimation of respirogram. *Early Hum Dev* 53:53-63.
216. Rapp PE und Schmah T (1996) Complexity measures in molecular psychiatry. *Mol Psychiatry* 1:408-416.
217. Rapp PE, Zimmerman ID, Vining EP, Cohen N, Albano AM und Jimenez-Montano MA (1994) The algorithmic complexity of neural spike trains increases during focal seizures. *J Neurosci* 14:4731-4739.
218. Reinisch K Zur optimalen Führung komplexer Prozesse: Akademie für gemeinnützige Wissenschaften zu Erfurt.; 1997.
219. Richman JS und Moorman JR (2000) Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H2039-2049.
220. Richter DW und Spyer KM Cardiorespiratory control. In: Loewy AD und Spyer KM (eds.), *Central regulation of autonomic function*, S. 189-207. New York: Oxford University Press; 1990.
221. Richter DW und Spyer KM (2001) Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci* 24:464-472.
222. Riha M Estimation of ventilatory parameters in newborn infants with respiratory disease. Techn. Report No. 70, 70. Göteborg: Chalmers Univ. of Techn.; 1976.
223. Rios R, Stolfi A, Campbell PH und Pickoff AS (1996) Postnatal development of the putative neuropeptide-Y-mediated sympathetic--parasympathetic autonomic interaction. *Cardiovasc Res* 31 Spec No:E96-103.
224. Roschke J (1992) Strange attractors, chaotic behavior and informational aspects of sleep EEG data. *Neuropsychobiology* 25:172-176.
225. Rosenblum MG, Cimponeriu L, Bezerianos A, Patzak A und Mrowka R (2002) Identification of coupling direction: application to cardiorespiratory interaction. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 65:041909.
226. Rosenblum MG, Kurths J, Pikovsky A, Schafer C, Tass P und Abel HH (1998) Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction. *IEEE Eng Med Biol Mag* 17:46-53.
227. Rother M, Koschel U, Eiselt M und Clausner B Quantitative cardiorespirography and EEG for the prediction of neonatal outcome. In: Rother M und Zwiener U (eds.), *Quantitative EEG analysis - clinical utility and new methods.*, S. 80-86. Jena: Universitätsverlag Jena; 1993.
228. Rother M, Witte H, Zwiener U, Eiselt M und Fischer P (1989) Cardiac aliasing--a possible cause for the misinterpretation of cardiorespirographic data in neonates. *Early Hum Dev* 20:1-12.
229. Rother M, Zwiener U, Eiselt M, Witte H, Zwacka G und Frenzel J (1987) Differentiation of healthy newborns and newborns-at-risk by spectral analysis of heart rate fluctuations and respiratory movements. *Early Hum Dev* 15:349-363.
230. Rother M, Zwiener U, Witte H, Eiselt M und Frenzel J (1988) Objective characterization and differentiation of sleep states in healthy newborns and newborns-at-risk by spectral analysis of heart rate and respiration rhythms. *Acta Physiol Hung* 71:383-393.
231. Sachis PN, Armstrong DL, Becker LE und Bryan AC (1982) Myelination of the human vagus nerve from 24 weeks postconceptional age to adolescence. *J Neuropathol Exp Neurol* 4:466-472.

232. Saint-Anne Dargassies S Neurological Development in the Fullterm and Premature Infant. Amsterdam: Elsevier; 1977.
233. Saito T, Bjarkam CR, Nakamura M und Nemoto T (1998) Determination of stereotaxic coordinates for the hippocampus in the domestic pig. *J Neurosci Methods* 80:29-36.
234. Salinas-Zeballos ME, Zeballos GA und Gootman PM A stereotaxic atlas of the developing swine (*Sus scrofa*) forebrain. In: Tumbleson ME (ed.), *Swine in Biomedical Research*. 2, S. 887–906. New York: Plenum Press.; 1986.
235. Sanna E, Motzo C, Usala M, Serra M, Dazzi L, Maciocco E, Trapani G, Latrofa A, Liso G und Biggio G (1999) Characterization of the electrophysiological and pharmacological effects of 4-iodo-2,6-diisopropylphenol, a propofol analogue devoid of sedative-anaesthetic properties. *Br J Pharmacol* 126:1444-1454.
236. Sarbadhikari SN und Chakrabarty K (2001) Chaos in the brain: a short review alluding to epilepsy, depression, exercise and lateralization. *Med Eng Phys* 23:445-455.
237. Schack B, Witte H, Helbig M, Schelenz C und Specht M (2001) Time-variant non-linear phase-coupling analysis of EEG burst patterns in sedated patients during electroencephalic burst suppression period. *Clin Neurophysiol* 112:1388-1399.
238. Schechtman VL, Harper RM, Kluge KA, Wilson AJ, Hoffman HJ und Southall DP (1989) Heart rate variation in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome *Early Human Development* 19 167 - 181
239. Schechtman VL, Harper RM, Wilson AJ und Southall DP (1991) Sleep Apnea in Infants Who Succumb to The Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics* 87:841 - 846.
240. Schmidt HB, Werdan K und Muller-Werdan U (2001) Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 7:314-322.
241. Scholle S, Zwiener U, Prange H und Schubert H (1984) [Long-term recording of electrocortico- and electroencephalograms in conscious, swine. II. Results of visual graphic and quantitative computations]. *Z Versuchstierkd* 26:189-196.
242. Schraag S, Bothner U, Gajraj R, Kenny GN und Georgieff M (1999) The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesth Analg* 89:1311-1315.
243. Schubert E, Unbehaun A, Mrowka R und Patzak A (1996) Developmental aspects of the interaction between the controls of heart rate and respiratory rhythm--linear and nonlinear components of diverse activity states in childhood. *Bratisl Lek Listy* 97:510-515.
244. Schulte FJ, Hinze G und Schrenpf G (1971) Maternal Toxemia, Fetal Malnutrition and Bioelectric Brain Activity of the Newborn *Neuropaediatric* 2 439 - 460
245. Schwarzacher SW, Smith JC und Richter DW (1995) Pre-Bötzinger Complex in the Cat. *J. of Neurophysiology* 4
246. Schwender D, Keller I, Schlund M, Klasing S und Madler C (1991) [Acoustic evoked potentials of medium latency and intraoperative wakefulness during anesthesia maintenance using propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl]. *Anaesthesist* 40:214-221.
247. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS und Manberg P (1997) A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 84:891-899.
248. Shea SA, Edwards JK und White DP (1999) Effect of wake-sleep transitions and rapid eye movement sleep on pharyngeal muscle response to negative pressure in humans. *J Physiol Lond* 520:3897-3908.
249. Skinner JE (1993) Neurocardiology. Brain mechanisms underlying fatal cardiac arrhythmias. *Neurol Clin* 11:325-351.
250. Skinner JE (1994) Low-dimensional chaos in biological systems. *Biotechnology (N Y)* 12:596-600.

251. Sleigh JW und Donovan J (1999) Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 82:666-671.
252. Smith White MA, Wallace D und Potter EK (1999) Sympathetic-parasympathetic interactions at the heart in the anaesthetised rat. *J Auton Nerv Syst* 75:171-175.
253. Spassov L, Curzi-Dascalova L, Clairambault J, Kauffmann F, Eiselt M, Medigue C und Peirano P (1994) Heart rate and heart rate variability during sleep in small-for-gestational age newborns. *Pediatr Res* 35:500-505.
254. Speer CP und Gahr M *Pädiatrie*; 2000.
255. Sporns O, Tononi G und Edelman GM (1991) Modeling perceptual grouping and figure-ground segregation by means of active reentrant connections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:129-133.
256. Spyer KM (1981) Neural organisation and control of the baroreceptor reflex. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 88:24-124.
257. Spyer KM Functional organization of cardiorespiratory control. In: Gaultier C, Escourrou P, und Curzi-Dascalova L (eds.), *Sleep and Cardiorespiratory Control / Colloque INSERM Vol. 217, S. 3 - 8*. Paris: John Libbey Euotex Ltd.; 1991.
258. Steriade M (2001a) The GABAergic reticular nucleus: a preferential target of corticothalamic projections. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:3625-3627.
259. Steriade M (2001b) Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol* 86:1-39.
260. Steriade M und Amzica F (1994) Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. *J Neurophysiol* 72:2051-2069.
261. Steriade M, Contreras D, Amzica F und Timofeev I (1996) Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci* 16:2788-2808.
262. Steriade M, Contreras D, Curro Dossi R und Nunez A (1993) The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J Neurosci* 13:3284-3299.
263. Steriade M, Domich L und Oakson G (1986) Reticularis thalami neurons revisited: activity changes during shifts in states of vigilance. *J Neurosci* 6:68-81.
264. Steriade M und Hobson J (1976) Neuronal activity during the sleep-waking cycle. *Prog Neurobiol* 6:155-376.
265. Strachan AN und Edwards ND (2000) Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation. *Br J Anaesth* 84:489-490.
266. Suarez H, Koch C und Douglas R (1995) Modeling direction selectivity of simple cells in striate visual cortex within the framework of the canonical microcircuit. *J Neurosci* 15:6700-6719.
267. Suzuki K, Kiryu T und Nakada T (2002) Fast and precise independent component analysis for high field fMRI time series tailored using prior information on spatiotemporal structure. *Hum Brain Mapp* 15:54-66.
268. Todorovich RD, Crowell DH und Kapuniai LE (1987) Auditory responsivity and intrauterine growth retardation in small for gestational age human newborns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67:204-212.
269. Toledo E, Akselrod S, Pinhas I und Aravot D (2002) Does synchronization reflect a true interaction in the cardiorespiratory system? *Med Eng Phys* 24:45-52.
270. Trippenbach T (1994) Pulmonary reflexes and control of breathing during development. *Biol Neonate* 65:205-210.
271. Tumbleson ME und Schook LB *Advances in Swine in Biomedical Research. International Symposium on Swine in Biomedical Research.*; 1996.

272. Van Ravenswaaij-Arts C, Hopman J, Kollee L, Stoeltinga G und Van Geijn H (1994) Spectral analysis of heart rate variability in spontaneously breathing very preterm infants. *Acta Paediatr* 83:473-480.
273. Van Reempts PJ, Wouters A, De Cock W und Van Acker KJ (1997) Stress responses to tilting and odor stimulus in preterm neonates after intrauterine conditions associated with chronic stress. *Physiol Behav* 61:419-424.
274. Vandenhouten R, Lambertz M, Langhorst P und Grebe R (2000) Nonstationary time-series analysis applied to investigation of brainstem system dynamics. *IEEE Trans Biomed Eng* 47:729-737.
275. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E und Martinerie J (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229-239.
276. von Holst E (1939) Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. *Ergebn Physiol* 42:228-306.
277. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Sapanin P, Osterziel KJ, Schurath R und Dietz R (1996) The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 31:419-433.
278. Walker AM Physiological control of the fetal cardiovascular system. New York: Marcel Dekker; 1984.
279. Walter B, Bauer R, Kuhnen G, Fritz H und Zwiener U (2000) Coupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism in infant pigs during selective brain hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:1215-1224.
280. Watanabe K, Miyazaki S, Hara K und Hakamada S (1980) Behavioral state cycles, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal hypoxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 49:618-625.
281. Witte H, Arnold M, Miltner W, Rosburg T und Schelenz C (1999a) Use of time-variant coherence as a general tool for analysis of interrelations between brain electrical processes. *Stud Health Technol Inform* 68:374-379.
282. Witte H, Eiselt M, Zwiener U und Rother M Ursachen möglicher Fehlinterpretationen kardioresp. Daten im zerebralen Funktionsmonitoring bei Neugeborenen. In: Pöppel SJ und Handels H (eds.), *Informatik aktuell*, S. 271-280: Springer Verlag; 1993.
283. Witte H, Putsche P, Eiselt M, Arnold M, Schmidt K und Schack B (2001) Technique for the quantification of transient quadratic phase couplings between heart rate components. *Biomed Tech (Berl)* 46:42-49.
284. Witte H, Putsche P, Eiselt M, Hoffmann K, Schack B, Arnold M und Jager H (1997) Analysis of the interrelations between a low-frequency and a high-frequency signal component in human neonatal EEG during quiet sleep. *Neurosci Lett* 236:175-179.
285. Witte H, Schack B, Helbig M, Putsche P, Schelenz C, Schmidt K und Specht M (2000) Quantification of transient quadratic phase couplings within EEG burst patterns in sedated patients during electroencephalic burst-suppression period. *J Physiol Paris* 94:427-434.
286. Witte H, Schelenz C, Specht M, Jager H, Putsche P, Arnold M, Leistriz L und Reinhart K (1999b) Interrelations between EEG frequency components in sedated intensive care patients during burst-suppression period. *Neurosci Lett* 260:53-56.
287. Wozniak W und O'Rahilly R (1981) Fine structure and myelination of the developing human vagus nerve. *Acta Anat Basel* 109:218-230.
288. Xie X und Giese MA (2002) Nonlinear dynamics of direction-selective recurrent neural media. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 65:051904.
289. Zhang XS, Roy RJ und Jensen EW (2001a) EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 48:1424-1433.

290. Zhang XS, Roy RJ, Schwender D und Dauserer M (2001b) Discrimination of anesthetic states using mid-latency auditory evoked potential and artificial neural networks. *Ann Biomed Eng* 29:446-453.
291. Zhong S, Zhou SY, Gebber GL und Barman SM (1997) Coupled oscillators account for the slow rhythms in sympathetic nerve discharge and phrenic nerve activity. *Am J Physiol* 272:R1314-1324.
292. Zwiener U Bewusstseins- und Schlafstörungen. In: Zwiener U, Petsche H, und Ludin H-P (eds.), *Neuropathophysiologie*, S. 253. Jena: Gustav Fischer Verlag; 1990.
293. Zwiener U Ordnung, Komplexität, Transzendenz - Annäherung von Lebens- und Geisteswissenschaften? , Akademie gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt. Erfurt; 2003.
294. Zwiener U, Bauer R, Rother M, Schwarz G, Witte H, Litscher G und Wohlfahrt M Disturbed brain stem interaction and forebrain influences within cardiorespiratory coordination - experimental and clinical results. In: Koepchen HP und Huapaniemi T (eds.), *Cardiorespiratory and motor coordination.*, S. 265-276. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer-Verlag; 1991.
295. Zwiener U, Hoyer D, Bauer R, Luthke B, Eiselt M und Schmidt K (1997) [Deterministic-chaotic and spectral-functional analysis of heart rate and respiratory movements]. *Pneumologie* 51 Suppl 2:415-422.
296. Zwiener U, Hoyer D, Bauer R, Luthke B, Walter B, Schmidt K, Hallmeyer S, Kratzsch B und Eiselt M (1996a) Deterministic--chaotic and periodic properties of heart rate and arterial pressure fluctuations and their mediation in piglets. *Cardiovasc Res* 31:455-465.
297. Zwiener U, Hoyer D, Luthke B, Schmidt K und Bauer R (1996b) Relations between parameters of spectral power densities and deterministic chaos of heart-rate variability. *J Auton Nerv Syst* 57:132-135.
298. Zwiener U, Hoyer D, Wicher C und Hardraht H (2002) Autonome Funktionen beim Gesunden. Autonome Steuerung von Herzkreislauf- und Lungenfunktion und deren Koordination. *Internist (Berl)* 43:1041-1046, 1049-1050, 1053-1044.
299. Zwiener U, Schelenz C, Bramer S und Hoyer D (2001) Short-term dynamics of relative coordination between respiratory movements, heart rate and arterial pressure fluctuations within the respiratory frequency range. *Physiol Res* 50:59-69.
300. Zwiener U, Schimke E, Prange H, Scholle S, Witte H, Glaser S, Schubert H und Zieger M (1983) [Long-term recording of electrocortico- and electroencephalograms in the waking pig. I. Methods and methodological critique]. *Z Versuchstierkd* 25:19-26.
301. Zwiener U, Witte H, Rother M, Wagner H, Eiselt M und Glaser S (1984) Sleep state related dynamics of neonatal heart rate fluctuations and respiration rhythms within several frequency ranges. *Automedica* 5:77-90.

9 Anhang

9.1 Danksagung

Ich möchte allen, die mich in vielfältiger Weise bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt:

Herrn **Prof. Dr. Dr. Ulrich Zwiener** als Doktorvater für die Überlassung des Themas, die sehr gute Betreuung, die vielen Empfehlungen, Tipps und Hinweise für die Er- und Fertigstellung und die kritische Durchsicht des Manuskriptes,

Herrn **PD Dr. Michael Eiselt** für die Hilfe bei der Auswahl der neugeborenen Probanden und Patienten sowie hilfreiche Hinweise und fruchtbare Diskussionen,

Herrn **PD Dr. Reinhard Bauer** sowie **Dr. Bernd Walter** für die viele Zeit und Mühe in die Organisation, Vorbereitung, Durchführung und Nachbearbeitung der Versuche sowie hilfreiche Hinweise und fruchtbare Diskussionen,

Herrn **PD Dr. Dirk Hoyer** für die Bereitstellung von Rechenprogrammen für die Auswertung der Daten und gute Betreuung bei der Auswertung,

Herrn **Dr. Michael Brodhun** für die Anleitung und Hilfe bei der makroskopischen Aufarbeitung der Gehirne,

Frau **Brigitte Obwald** für die Organisation von Terminen und den angenehmen Dingen drum herum,

Frauen **Silke Kämnitz** und **Konstanze Ernst** für die hilfreiche Unterstützung bei der Nachbearbeitung der Daten,

Herrn **Dipl.-Ing. Lothar Wunder** für die exzellente technische Betreuung der Versuche und

Herrn **Dipl.-Ing. Holger Friedrich** für schnelle und fehlerfreie Programmierung der notwendigen Algorithmen.

9.2 Lebenslauf

Name: **Frasch**
Vornamen: **Martin Gerbert**

Geboren: **01.10.74** in Karaganda, Rep. Kasachstan
aufgewachsen in Kiew, der Ukraine (seit 7. Lebensmonat)

Nationalität: **deutsch**

Familienstand: **ledig**

Adresse: **Am Rähmen 27, App. 101
07743 Jena**

Ausbildung: **10** Klassen Mittelschule, (1981-1991), Kiew
11. und 12. Klassen (1992 – 1994) am Carl-Zeiss-Gymnasium
(mathematisch-naturwissenschaftlich-technische Spezialschule), Jena

Studium: **1991 - 1992** - Studium an der Technischen Universität von Kiew (2 Semester)
07/92 – Emigration nach Deutschland
Herbst **1994** - Herbst **1995** Zivildienst an der Intensivstation des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena
1995-2001 Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena und University of Cape Town, South Africa

Berufliche Tätigkeit: **01.01.-30.06.2002** Arzt im Praktikum im Institut für Pathophysiologie, Klinikum der FSU Jena
01.07.-30.06.2003 wiss. Mitarbeiter und Doktorand im Institut für Pathophysiologie, Klinikum der FSU Jena
01.07.2003-30.06.2004 Arzt im Praktikum an der Klinik für Neurologie, Klinikum der FSU Jena
ab 01.07.2004 Assistenzarzt an der Klinik für Neurologie, Klinikum der FSU Jena

Auslandsaufenthalte: *North Dakota State University, Fargo, Dept. of Pharmaceutical Sciences, 1998* (zwei Monate)
Johns Hopkins University, Baltimore, Dept. of Biomedical Engineering, 1999, (drei Monate)
University of Cape Town, Medical School, Dept. of Cardiothoracic Surgery, 2001, (vier Monate)

Grants: Friedrich-Naumann-Stiftung (1997-2001)
Boehringer-Ingelheim-Foundation (1998)
Heraeus Preis (1998)
e-fellows.net (seit 1999)

Sprachen: **Deutsch, Englisch, Russisch, Französisch, Ukrainisch**
Januar 1998 TOEFL (Test of English as a Foreign Language)
Januar 1999 Medical English Certificate of FSU Jena

Publikationen, Vorträge, Abstracts:

1. **Frasch MG**, Zwiener U, Hoyer D und Eiselt M (2004) Komplexität respirokardialer Koordinationen gesunder Neugeborener im ruhigen und aktiven Schlaf. Abstract und Poster zur 49. Tagung der deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie.
2. **Frasch MG**, Zwiener U, Hoyer D and Eiselt M (2004) Information flow in respirocardial coordinations of healthy human neonates in quiet and active sleep. [submitted].
3. **Frasch MG**, Bauer R, Brodhun M, Walter B and Zwiener U (2004) Stereotaxic and electrophysiological characterization of thalamic reticular and dorsolateral nuclei of the domestic pig (*sus scrofa domestica*) under isoflurane and fentanyl sedation. [submitted].
4. Hoyer D, Pompe B, Chon K, Hardraht H, Wicher C, Zwiener U, Seise M, **Frasch M** and Schubert H (2003) Mutual information function assesses global information flow of complex autonomic heart rate dynamics. [submitted].
5. Hoyer D., **Frasch MG**, Eiselt M, Hoyer O, and Zwiener U. (2001). "Validating phase relations between cardiac and breathing cycles during sleep." IEEE Eng Med Biol Mag 20(2): 101-6.
6. Caldwell JD, Gao G, **Frasch M**, Jirikowski GF, and Witt DM (2001). Testosterone alters membrane binding of progesterone in male rat brains. European Journal of Anatomy 5 (1): 37-45.
7. "Nonlinear Interactions in Brainstem" (1999), Vortrag gehalten in Dept. of Biomedical Engineering (Neuroengineering), Johns Hopkins University, Baltimore.
8. Hoyer D, Eiselt M, **Frasch M**, and Zwiener U (1999). Phase relations between respiration and both, heart beats and heart rate fluctuations. Proceedings of the EMBEC'99, Vienna.

9.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Dr. Ulrich Zwiener, PD Dr. Hoyer, PD Dr. Eiselt, PD Dr. Bauer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

Jena, den 22.10.2004