

Łukasz Karpiński

Przydatność zintegrowanej elektroencefalografii (aEEG) i spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS) w ocenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała (VLBW).

Rozprawa doktorska

Promotor

Prof. dr hab. Jerzy Szczapa



Katedra Neonatologii

Klinika Zakażeń Noworodka

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Lekarski II

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Janusz Gadzinowski

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. Jerzy Szczapa

Pracę dedykuję Marice oraz Zuzi

Składam serdeczne podziękowania

Panu Profesorowi Jerzemu Szczapie

Za udzielenie cennych uwag i korektę podczas pisania pracy

Oraz

Panu Profesorowi Jerzemu Moczko

Za nieocenioną pomoc w trakcie pisania pracy.

Projekt był finansowany z grantu promotorskiego Ministerstwa Szkolnictwa

Wyższego i Nauki

Nr 501-02-02215339-02615-50578

Spis treści

<u>1. Wstęp</u>	7
1.1 Wprowadzenie	7
1.2 Historia elektroencefalografii	7
1.3 Historia spektroskopii w bliskiej podczerwieni	9
1.4 Podstawy teoretyczne zintegrowanej elektroencefalografii (aEEG)	13
1.5 Podstawy teoretyczne spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS)	18
1.6 Zastosowanie kliniczne zintegrowanej elektroencefalografii (aEEG)	23
1.7 Zastosowanie kliniczne spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS)	31
1.8 Powikłania wcześniactwa	33
1.9 Uzasadnienie podjęcia badań	35
<u>2. Cel pracy</u>	37
<u>3. Materiał</u>	38
3.1 Kryteria włączenia do badania	38
3.2 Charakterystyka grupy badanej	39
<u>3.2.1 Charakterystyka grupy z ciężkimi krwawieniami około/dokomorowymi</u>	40
<u>3.2.2 Charakterystyka grupy pacjentów z leukomalacją okołokomorową</u>	41
<u>3.2.3 Charakterystyka pacjentów istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy</u>	41
<u>3.2.4 Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do grupy dzieci chorych</u>	42
<u>3.2.5 Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do grupy zdrowych wcześniaków</u>	43
<u>4. Metoda</u>	45
<u>5. Wyniki</u>	50
5.1 Wyniki zintegrowanej elektroencefalografii w zależności od wybranych	

stanów klinicznych	50
<u>5.1.1 Porównanie zapisów aEEG w grupach noworodków chorych oraz zdrowych</u>	52
5.1.1.1 Analiza zapisów aEEG w pierwszej dobie życia	54
5.1.1.2 Analiza zapisów aEEG w trzeciej dobie życia	56
5.1.1.3 Analiza zapisów aEEG w dziesiątej dobie życia	58
<u>5.1.2 Porównanie zapisów aEEG w grupach noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym oraz zdrowych</u>	60
5.1.2.1 Analiza zapisów aEEG w pierwszej dobie życia	63
5.1.2.2 Analiza zapisów aEEG w trzeciej dobie życia	65
5.1.2.3 Analiza zapisów aEEG w dziesiątej dobie życia	67
<u>5.1.3 Grupa noworodków z leukomalacją okołokomorową</u>	69
5.1.3.1 Analiza zapisów aEEG w pierwszej dobie życia	71
5.1.3.2 Analiza zapisów aEEG w trzeciej dobie życia	73
5.1.3.3 Analiza zapisów aEEG w dziesiątej dobie życia	75
<u>5.1.4 Grupa noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy</u>	77
5.1.4.1 Analiza zapisów aEEG w pierwszej dobie życia	79
5.1.4.2 Analiza zapisów aEEG w trzeciej dobie życia	81
5.1.4.3 Analiza zapisów aEEG w dziesiątej dobie życia	83
5.2 Analiza zmienności mocy sygnału aEEG w zależności od doby życia	85
<u>5.2.1 Analiza mocy sygnału dla poziomu napięcia poniżej 5 mikrowoltów</u>	85
<u>5.2.2 Analiza mocy sygnału aEEG dla przedział napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w zależności od doby życia</u>	87
<u>5.2.3 Analiza mocy sygnału aEEG w zależności od doby życia dla przedziału napięcia powyżej 40 mikrowoltów</u>	89
5.3 Analiza utlenowania mózgowego w zależności od wybranych stanów klinicznych	91
<u>5.3.1 Porównanie grupy dzieci zdrowych z grupa dzieci chorych</u>	91

<u>5.3.2 Porównanie wartości utlenowania mózgowego pomiędzy grupą dzieci z ciężkim krwawieniem dokomorowym oraz grupą dzieci zdrowych</u>	92
<u>5.3.3 Porównanie wartości utlenowania mózgowego pomiędzy grupą dzieci z leukomalacją okołokomorową oraz grupą dzieci zdrowych</u>	93
<u>5.3.4 Porównanie wartości utlenowania mózgowego pomiędzy grupą dzieci z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy oraz grupą dzieci zdrowych</u>	93
5.4 Porównanie wartości utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka	94
<u>5.4.1 Analiza średnich wartości utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka</u>	94
<u>5.4.2 Analiza wartości mediany utlenowania mózgowego w zależności od doby życia</u>	96
<u>5.4.3 Analiza wariancji utlenowania mózgowego w zależności od doby życia</u>	98
<u>6. Omówienie wyników i dyskusja</u>	101
<u>7. Wnioski</u>	112
<u>8. Streszczenie</u>	113
<u>9. Summary</u>	116
<u>10. Piśmiennictwo</u>	118

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Nowe metody leczenia wymagają uzyskania coraz większej ilości informacji na temat czynności życiowych pacjenta. Obecnie możliwe jest ciągle monitorowanie czynności serca, wysycenia krwi tlenem oraz dwutlenkiem węgla, ilości oddechów, ciśnienia tętniczego. Coraz powszechniej stosowane są również metody obrazowania. Poza badaniem rentgenowskim powszechne zastosowanie znalazła ultrasonografia, tomografia rentgenowska oraz metoda rezonansu magnetycznego.

Żadna z powyższych metod nie umożliwia jednak bezpośredniego, ciągłego oraz nieinwazyjnego monitorowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badania obrazowe umożliwiają bezpośredni wgląd w strukturę mózgu, jednak nie zapewniają ciągłej oceny funkcji.

Ostatnio wprowadzono do praktyki klinicznej dwie nowe metody: zintegrowaną elektroencefalografię (aEEG) oraz spektroskopię w bliskiej podczerwieni (NIRS). NIRS umożliwia ciągłą, nieinwazyjną ocenę utlenowania OUN, a aEEG funkcji bioelektrycznej.

1.2 Historia elektroencefalografii

W 1786 roku Luigi Galvani wykonał doświadczenie polegające na dotknięciu mięśnia wypreparowanej kończyny żaby dwoma połączonymi kawałkami metalu, co

wywołało skurcz mięśni. Uznał, że odkrył nowy rodzaj elektryczności- elektryczność zwierzęcą. Według jego teorii skurcz był wywoływany przez „elektryczny płyn” transportowany z nerwów do mięśni.[1] Mimo błędnej interpretacji tego zjawiska, zwrócił on uwagę na możliwość wytwarzania przez mózg potencjałów elektrycznych. Dziesięć lat później Alessandro Volta (1745–1827), po przeprowadzeniu szeregu doświadczeń, wyjaśnił istotę tego zjawiska. To różne, połączone ze sobą metale w zetknięciu z roztworem soli zawartym w mięśniach wywołują przepływ prądu elektrycznego, a mięśnie tylko odpowiadają na stymulację. Był to jednocześnie początek jego prac nad baterią elektryczną nazwaną stosem Volty [2]. Aby badania czynności bioelektrycznej człowieka czy zwierząt mogły się rozwijać, brakowało czułego przyrządu pomiarowego. W 1820 roku Hans Ørsted (1777–1851) wynalazł galwanometr (ang. galvanometer — nazwany tak na cześć Luigi Galvaniego), czyli urządzenie do pomiaru przepływu prądu elektrycznego [3]. Po raz pierwszy czynność elektryczną mózgu zmierzył i opisał w 1875 roku Richard Caton (1842–1926) . Wykazał on zależność między prostymi czynnościami, takimi jak ruch głową czy przeżuwanie, a zmianą potencjałów wywołanych w odpowiednich obszarach kory mózgowej zwierząt (kotów, królików i małąp). Opisał również zjawiska towarzyszące umieraniu. Początkowo dochodziło do wzrostu aktywności elektrycznej mózgu, następnie do stopniowego jej zaniku po śmierci [4]. Wielkie zasługi w badaniach czynności bioelektrycznej mieli także polscy uczeni. Fizjolog, profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego Napoleon Nikodem Cybulski (1854–1919), drażniąc korę mózgową psa, wykrył, niezależnie od Catona, elektryczne potencjały wywołane (1890). Wyniki prac prezentował w postaci fotografii [5]. Jego uczeń, Adolf Beck (1863–1942), stworzył podstawy elektroencefalografii, które przedstawił w swoim doktoracie: „Oznaczenie lokalizacji w mózgu i rdzeniu za pomocą zjawisk elektrycznych” (1890). Badania prowadził na psach i królikach. Zauważył wpływ światła przy otwartych oczach na przebieg fal mózgowych. Wspólnie z Cybulskim wykazali, że wykrywanie zmian potencjału elektrycznego w mózgu pozwala na lokalizację ośrodków czuciowych. Należy zaznaczyć, że zarówno on, jak i jego nauczyciel Cybulski nic nie wiedzieli o pionierskich pracach Catona

[6]. Za „ojca elektroencefalografii” uznaje się niemieckiego neuropsychiatrę, pioniera badań elektroencefalograficznych człowieka — Hansa Bergera (1873–1941) z Jeny. W 1924 roku przy użyciu galwanometru strunowego dokonał pierwszej rejestracji czynności bioelektrycznej z powierzchni głowy człowieka [Rycina 1]. Wykrył aktywność fal alfa i beta [7]. W 1957 roku William Grey Walter opracował toposkop - urządzenie umożliwiające lokalizację zmian zapisywanych w EEG [8].



Rycina 1. Pierwszy zapis EEG uzyskany przez Hansa Bergera

W latach 60-tych Douglas Maynard skonstruował monitor czynności mózgu (CFM- cerebral function monitor) celem ciągłego zapisu funkcji mózgu. Początkowo używany był do monitorowania dorosłych pacjentów w trakcie znieczulenia i pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii. W aparacie tego typu zapis EEG ulega przefiltrowaniu i kompresji czasowej. Również ilość używanych elektrod jest mniejsza. CFM pozwala na ciągłe monitorowanie czynności elektrycznej OUN, a uzyskany zapis jest łatwiejszy do interpretacji.

Do lat 90-tych dane pochodzące z EEG były gromadzone w formie zapisu rejestrowanego na papierze. Wraz z upowszechnieniem się komputerów również elektroencefalografia uległa cyfryzacji. Obecnie istnieją możliwości wirtualnego filtrowania danych celem redukcji artefaktów oraz wszelkiego rodzaju przekształcenia jak np. zmiana skali czasowej. Analiza statystyczna zapisu cyfrowego jest również prostsza.

1.3 Historia spektroskopii w bliskiej podczerwieni

Spektroskopia w ogólnym rozumieniu jest badaniem materii z wykorzystaniem

widma promieniowania elektromagnetycznego, które może być emitowane lub absorbowane.

Jej historia rozpoczyna się w momencie, kiedy Izaak Newton udowodnił, że światło białe można rozszczepić przy pomocy pryzmatu na wiele kolorów, co miało miejsce w XVII wieku [9]. Jednak na wykorzystanie tej wiedzy do analizy substancji wymagało znacznego poszerzenia wiedzy na temat samego promieniowania.

Pierwsze doniesienia o występowaniu podczerwieni pochodzą z 1737 roku z pracy Emilie du Chatelet pt: "Dissertation sur la nature et la propagation du feu" opisującą żywioł ognia [10]. Zawarte w niej sugestie potwierdził w 1800 roku William Herschel. Badając rozszczepiania światła słonecznego stwierdził, że termometr umieszczony w pobliżu czerwonego końca widma widzialnego wykazuje wzrost mierzonej temperatury. Obserwacje te skłoniły go do twierdzenia, że istnieje niewidzialne promieniowanie poza spektrum światła białego [11]. W 1835 roku Macedonio Melloni udowodnił, że ciepło ma podobne właściwości jak światło [12]. W 1802r. William Hyde Wollaston zaobserwował czarne pasma w widmie światła słonecznego. Dopiero w 1814 roku zjawisko to wyjaśnił Joseph von Fraunhofer. Ubytki widma były spowodowane absorpcją określonej długości pasma przez heliosferę [13]. W 1835 roku Charles Wheatstone był w stanie określić rodzaj metalu na podstawie widma emitowanej przez niego iskry elektrycznej w trakcie przepuszczania prądu elektrycznego [14]. Za wynalazcę spektroskopu uznaje się Roberta Bunsen'a oraz Gustafa Kirchhoff'a, którzy w 1860 roku udowodnili, że każda substancja emituje widmo charakterystyczne tylko dla siebie [13]. W kolejnych latach XIX wieku udało się zanalizować widma charakterystyczne dla poszczególnych metali oraz gazów.

Utrzymanie prawidłowego utlenowania tkanek jest kluczowe dla podtrzymania życia człowieka. Z uwagi na powyższy fakt, od czasu odkrycia roli tlenu poszukiwano metod oceny jego stężenia. Początkowo opierano się na wzrokowej ocenie koloru krwi, która wraz ze wzrostem zawartości tlenu stawała się jaśniejsza

[13]. Na podstawie porównania koloru krwi badanej z kolorem wzorcowym opierała się kolorymetria, która jednak ze względu na niedokładność pomiaru nie znalazła się w powszechnym zastosowaniu [13]. Pod koniec XIX wieku Karl von Vierordt wykorzystał spektroskopię do pomiaru widma światła hemoglobiny oraz oksyhemoglobiny. Zaobserwował on, że po zablokowaniu przepływu krwi w kończynie przez opaskę stopniowo zanikało widmo oksyhemoglobiny, a pojawiało się widmo deoksyhemoglobiny. Mierząc czas zachodzącej zmiany obliczył zużycie tlenu w żywej tkance [13]. Dzięki rozwojowi aparatury na początku XX wieku doszło do szybkiego rozwoju spektroskopii, między innymi dzięki wynalezieniu fotokomórki, czyli urządzenia którego właściwości elektryczne zmieniały się pod wpływem padającego światła. Ilość publikacji dotyczących spektroskopii wzrosła z 4 w 1920 roku do 110 w 1937 roku [13].

W zakresie światła widzialnego hemoglobina najsilniej absorbuje zielono-niebieski zakres długości fali. Z powyższego względu początkowo korzystano z tego zakresu widma. Jednak krew jest mało przejrzysta i do pomiarów należało ją rozcieńczyć. Fakt ten uniemożliwiał wykorzystanie tej metody w badaniu u ludzi. Jednak w 1935 roku David Drabkin oraz James Austin z Uniwersytetu w Pensylwanii dokonali pomiaru widma pełnej krwi wykorzystując szklane kuwety o średnicy światła 0,07 mm [13]. Tego samego roku niemiecki uczony Kurt Kramer opisał metodę oceny saturacji krwi płynącej w naczyniu. Należało jedynie unieruchomić wybrane naczynie między dwoma płytkami szklanymi [13]. Kolejny niemiecki badacz, Karl Matthes, w tym samym roku skonstruował narzędzie do pomiaru utlenowania krwi przy wykorzystaniu transiluminacji płotka ucha lub podobnej tkanki. Wraz ze swoim współpracownikiem Franzem Gross`em opracowali w 1939 roku urządzenie wykorzystujące podczerwień [13].

W czasie II wojny światowej oksymetria zwróciła szczególną uwagę lotnictwa wojskowego, ze względu na dużą ilość pilotów tracących przytomność w trakcie lotów. Wynikało to z faktu, że większość kabin samolotów nie była szczelna i zawartość tlenu w powietrzu znacząco obniżała się w czasie lotu na dużych

wysokościach. Opracowany przez Glenn`a Allan`a Millikan`a oksymetr zintegrowany z aparatem podającym odpowiednie stężenie tlenu zapobiegał napadom hipoksemicznym w omawianej sytuacji [13]. Po zakończeniu II wojny światowej rozpoczął on jedne z pierwszych klinicznych prób zastosowania tego urządzenia. Opracowany przez niego aparat został zmodyfikowany przez Earl`a Wood`a i stosowany był do monitorowania pacjentów w trakcie zabiegów operacyjnych. Szczególnie interesujący był rozwój możliwości bezwzględnego pomiaru utlenowania [13].

W 1957 roku Kapani opracował technologię światłowodu, co uprościło konstrukcję czujnika [13].

Ostatnim etapem, który doprowadził do współczesnych oksymetrów był rozwój pulskoksymetru. Można uznać go za modyfikację idei powstałej w trakcie II wojny światowej, której założeniem było ustalenie punktu zero pomiaru poprzez usunięcie krwi z tkanki i zmiana widma światła w kolejnych sekundach uzyskanego z hemoglobiny w napływającej z powrotem krwi [13]. W 1975 roku firma Minolta opracowała urządzenie w którym zmiana objętości krwi z każdym pulsem była wykorzystana do obliczenia zmian widma. Eliminowało to sygnał pochodzący z otaczających tkanek [13].

Pulsoksymetria jest obecnie jedną z podstawowych metod monitorowania stanu ogólnego pacjenta. Szerokie jej zastosowanie w neonatologii wiąże się z nieinwazyjnym charakterem pomiaru i niskim kosztem obsługi.

Rozwój oksymetru postępował dalej. W 1977 roku Jobsis opisał metodę nieinwazyjnego, ciągłego pomiaru utlenowania tkanki mózgowej kota przy wykorzystaniu spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS) [15]. Autor wykorzystał światło w bliskiej podczerwieni, które dobrze wnika do tkanek głębokich umożliwiając bezpośredni pomiar utlenowania tkanek głębokich: mózgowia, mięśni, nerek lub jelit.

W 1985 roku Brazy po raz pierwszy zastosował wyżej wymienioną metodę u

noworodka [16]. NIRS nie jest tak popularną metodą monitorowania jak pulsoksymetria, jednak w ostatnich latach spotyka się z coraz większym zainteresowaniem.

1.4 Podstawy teoretyczne zintegrowanej elektroencefalografii (aEEG)

Elektroencefalografia jest nieinwazyjną metodą służącą do badania czynności bioelektrycznej mózgu. Badanie polega na odpowiednim rozmieszczeniu na powierzchni skóry czaszki elektrod, które rejestrują zmiany potencjałów elektrycznych, związanych z aktywnością neuronów. Po odpowiednim ich wzmocnieniu tworzą elektroencefalogram.

W standardowym badaniu umieszcza się 19 elektrod należących do systemu 10-20, zalecanego przez Międzynarodową Federację Neurofizjologii Klinicznej IFCN:

- osiem elektrod nad każdą półkulą
- trzy elektrody w linii pośrodkowej

Są one oznaczane:

- siedem elektrod nad korą płatów czołowych: F_{p1} , F_{p2} , F_3 , F_4 , F_7 , F_8 , F_z
- trzy elektrody na granicy płatów ciemieniowych i czołowych: C_3 , C_4 , C_z
- trzy elektrody nad płatami ciemieniowymi: P_3 , P_4 , P_z
- cztery elektrody nad płatami skroniowymi: T_3 , T_4 , T_5 , T_6
- dwie elektrody nad płatami potylicznymi: O_1 , O_2

oraz dwie elektrody referencyjne przymocowane do płatka ucha A_1 , A_2

Dodatkowo stosowane są jeszcze odprowadzenia oczne (elektrookulografia- EOG) E1 oraz E2 celem różnicowania, czy potencjał dominujący w przedniej części głowy pochodzi z ośrodkowego układu nerwowego, czy z ruchów gałek ocznych. Przydatna

jest również elektroda EKG pozwalająca różnicować czynność bioelektryczną serca od czynności mózgu [16,17].

Zapis elektroencefalograficzny jest zapisem niskonapięciowym i przez to łatwo ulega zanieczyszczeniu przez artefakty pochodzące zarówno od pacjenta jak i środowiska zewnętrznego. Aparatura EEG jest wyposażona w filtry oraz elektrody (EKG oraz EOG), których zadaniem jest redukcja występowania zakłóceń. We współczesnych cyfrowych aparatach zapis dodatkowo jest poddawany opracowaniu komputerowemu.

Konwencjonalne EEG jest uznaną metodą diagnostyczną w neonatologii. Umożliwia okresowe monitorowanie funkcji ośrodkowego układu nerwowego, pozwalające na określenie jego dojrzałości lub stopnia uszkodzenia. Pozwala również na rozpoznanie drgawek [18].

Klasyczny zapis EEG jest trudny do interpretacji i wymaga obecności przeszkolonego lekarza oraz technika wykonującego badanie. Ograniczona jest również możliwość długotrwałego monitorowania funkcji mózgu ze względu na trudności w utrzymaniu prawidłowego położenia elektrod przez kilka godzin lub dni. W warunkach prowadzenia intensywnej terapii zapewnienie prawidłowego kontaktu dużej ilości elektrod ze skórą pacjenta może nie być możliwe. Powyższe ograniczenia dotyczące klasycznego EEG zostały wyeliminowane w zintegrowanej elektroencefalografii (aEEG).

aEEG stanowi uproszczony i przetworzony zapis klasycznego EEG. Znacznemu zmniejszeniu ulegała ilość elektrod. Konieczne jest jedynie zastosowanie dwóch elektrod rozmieszczonych symetrycznie w okolicy skroni (P3, P4) (Ryc2). W części aparatów stosuje się 4 elektrody (C3-P3, C4-P4). Umieszczenie elektrod w okolicy skroniowej zapewnia największe prawdopodobieństwo wykrycia nieprawidłowości ze względu na fakt, że w tej okolicy przebiega granica ukrwienia mózgu przez tętnicę przednią oraz środkową. Zaburzenia przepływu krwi wywołują zmiany najpierw w tych rejonach [18,19]. Istnieje również możliwość założenia

elektrod w okolicy czołowej (Fp1, Fp2). Dla noworodków powyższa lokalizacja nie jest to zalecane, gdyż okolica czołowa jest jeszcze elektrofizjologicznie niedojrzała co nie pozwala na wykrycie drgawek [18].



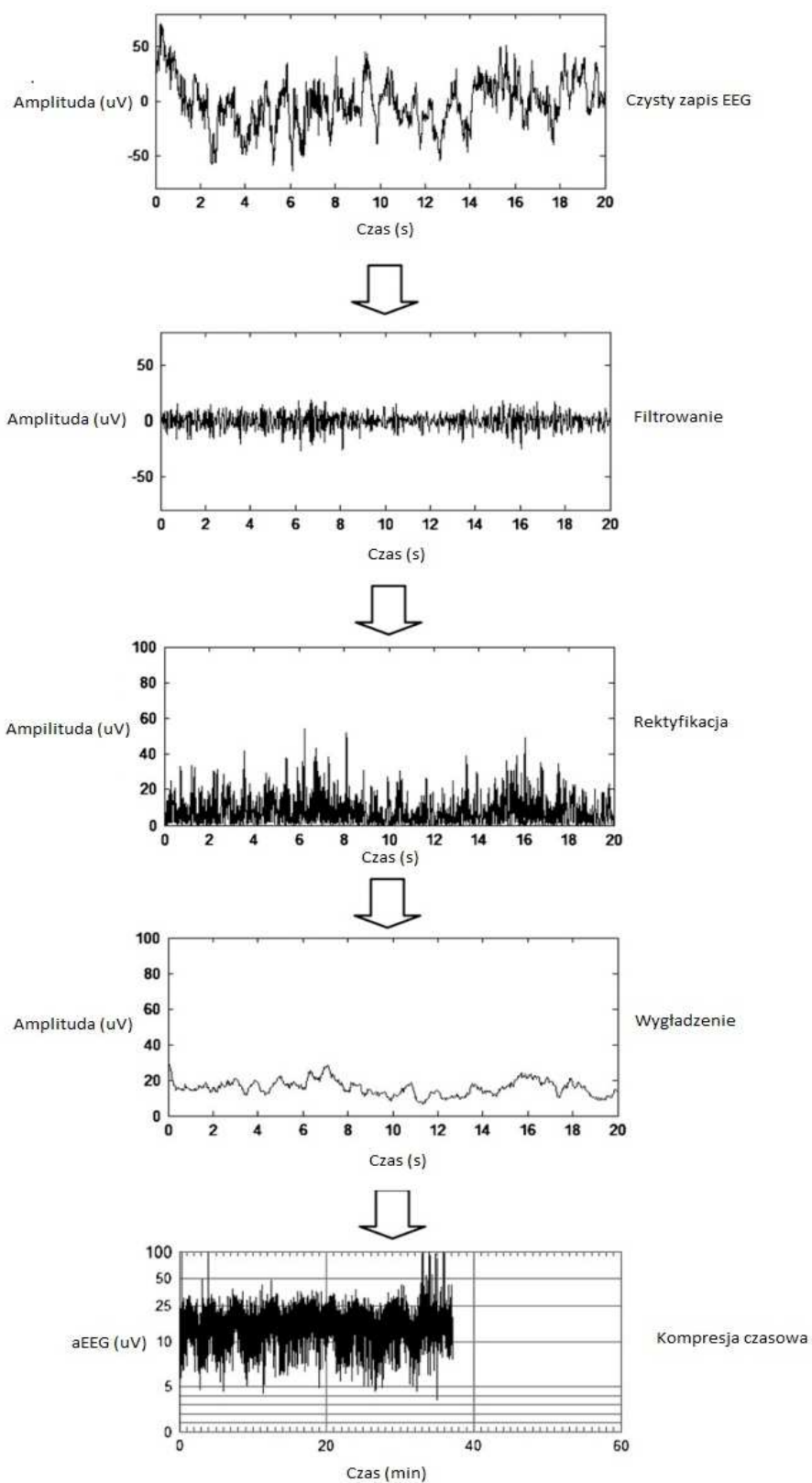
Rycina 2. Prawidłowe położenie elektrod aEEG. [19]

Najlepszy sygnał zapewniają podskórne elektrody igłowe (Ryc.3). Mogą one pozostawać nawet przez kilka dni zapewniając dobrą jakość sygnału, nie wywołując jednocześnie bólu. W użyciu są również elektrody miseczkowe (Ryc.3) wymagające do prawidłowego funkcjonowania pasty przewodząco-klejącej. Nie gwarantują jednak przez długi czas równie dobrej jakości sygnału (szczególnie u noworodków donoszonych), w porównaniu z elektrodami igłowymi. Ostatnią możliwością jest zastosowanie elektrod hydrożelowych (Ryc.3). Zapewniają one jednak dobre przewodnictwo impulsów tylko u najbardziej niedojrzałych wcześniaków i tylko w pierwszym tygodniu życia [18,19,20].



Rycina 3. Rodzaje elektrod stosowane w aparatach aEEG- od prawej strony: elektroda igłowa, elektroda miseczkowa, elektroda hydrożelowa [21,22,23].

Uzyskany czysty sygnał EEG jest początkowo wzmacniany, a następnie przepuszczany przez filtr odcinający częstotliwości prądu elektrycznego poniżej 2Hz oraz powyżej 15Hz. Minimalizuje to wpływ pocenia, czynności serca, skurczów mięśni oraz środowiska zewnętrznego. Następnie zapis ulega rektyfikacji (wszystkie wartości ujemne ulegają zamianie na dodatnie). Pomiarowi podlega amplituda sygnału wyrażona w mikrowoltach. Uzyskane wartości zostają uśrednione z zastosowaniem odstępu 0,5s. Ostateczne wyniki zostają poddane kompresji czasowej oraz umieszczone w skali półlogarytmicznej (zakres 0-10 uV jest ukazany w formie liniowej, zaś zakres 10-100uV w formie logarytmicznej) (Ryc.4). Zazwyczaj ostateczny obraz prezentowany jest z użyciem szybkości przesuwu 6cm/godz. lub 30cm/godz. [18,19].



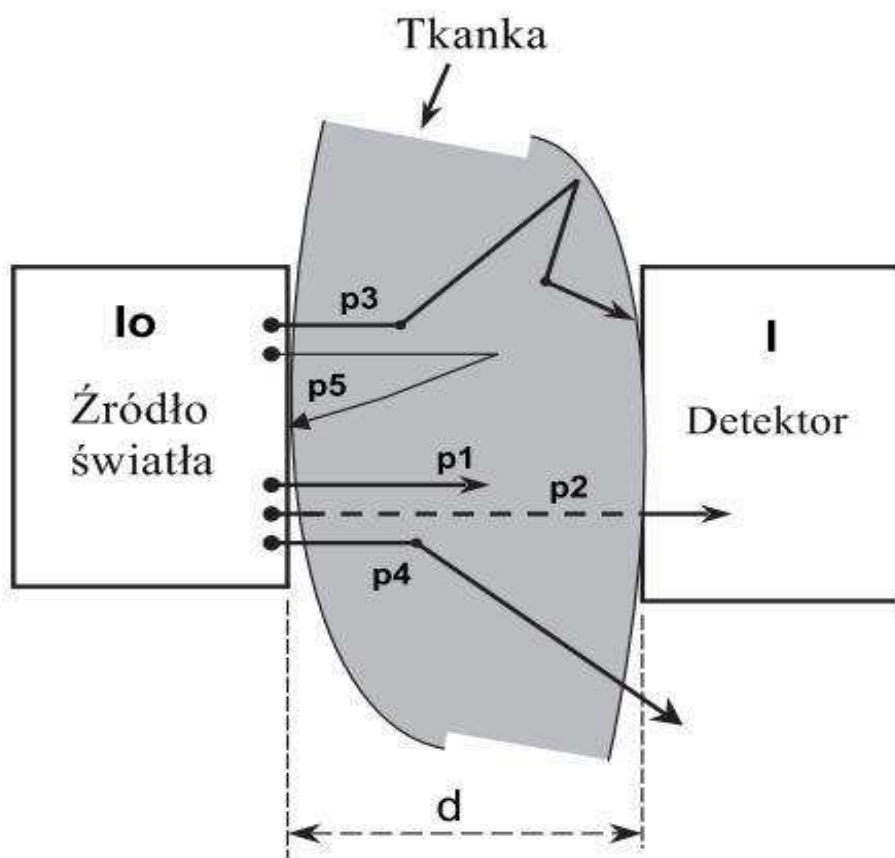
Rycina 4. Poszczególne etapy powstawania zapisu aEEG z klasycznego zapisu EEG. [18]

Korzystanie z samego zapisu aEEG jest trudne, gdyż jest on podatny na artefakty. Dlatego większość nowoczesnych aparatów posiada opcję jednoczesnego podglądu klasycznego EEG uzyskanego z odprowadzeń dostępnych w aparacie aEEG (dwóch lub czterech).

1.5 Podstawy teoretyczne spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS)

Podstawą pomiarów NIRS jest absorpcja światła w bliskiej podczerwieni przez znajdujące się w tkankach chromofory. Są to specyficzne ugrupowania atomów o wielokrotnych wiązaniach, które odpowiadają za absorpcję określonej długości fali, odbijając lub przepuszczając pozostałe [24].

Podstawę teoretyczną działania NIRS stanowi prawo Beera, które wskazuje, że istnieje liniowa zależność pomiędzy absorpcją światła a stężeniem roztworu przez który przenika promieniowanie oraz prawo Lamberta stanowiące, że natężenie światła przechodzącego przez warstwę substancji maleje wykładniczo wraz ze wzrostem grubości tej warstwy [25,26]. Z połączenia tych dwóch zasad powstało prawo Lamberta-Beera. Jest ono spełnione pod warunkiem, że wiązka światła ma jedną barwę (jest monochromatyczna) oraz jej promienie są równoległe (wiązka skolimowana). Prawo Beera jest spełnione dla środowisk optycznie jednorodnych jak np. pojedynczy blok szkła. Tkanka nie jest takim środowiskiem. Ruch fotonów przez materiał organiczny wiąże się z utratą części wiązki na innej drodze niż absorpcja co zilustrowano na Ryc. 5.



Rycina 5. Droga przebyta przez fotony od źródła światła do emitera przez niejednorodnie optycznie środowisko [25].

Prawo Lamberta-Beera odnosi się tylko do fotonów, które zostały zaabsorbowane lub dotarły do detektora po przebyciu najkrótszej możliwie drogi (p1 oraz p2 Ryc.5). Tkanki są niejednorodne, więc część fotonów na skutek załamania przebywa dłuższą drogę do detektora (p3), inne ulegają odbiciu i wracają do źródła światła (p5), wreszcie część z nich zostaje utracona i w ogóle nie trafia do detektora (p4). Z tego względu tkankowe oksymetry korzystają ze zmodyfikowanego prawa Beer-Lamberta uwzględniając wymienione powyżej zmienne [24]:

$$A = \alpha Bdc + G$$

A – attenuation – „osłabienie” światła mierzone w jednostkach gęstości optycznej

α – współczynnik absorpcji chromoforów

$B = DPF$ (differential pathlength factor) współczynnik opisujący drogę przebyta przez fotony w niejednorodnym optycznie środowisku, obliczony na podstawie modelu migracji fotonów w ludzkiej tkance. Wykazuje on zmienność osobniczą w zależności od indywidualnej anatomii (wiek, pigmentacja skóry, grubość kości). Dla pomiarów utleniania tkanki mózgowej mieści się między 4 a 6. [25]

d – odległość między diodami NIRS (cm)

c – stężenie chromoforów w tkance

G – współczynnik opisujący straty związane z rozproszeniem światła podczas przechodzenia przez tkankę.

Światło o długości fali 650-950nm z łatwością przenika przez tkanki głębokie, co umożliwia pomiar. Jest to tzw. okno w bliskiej podczerwieni (NIR) [24]. Nie ma ono działania jonizującego i jest absorbowane przez chromatofory w zależności od ich stanu związania z tlenem. Wśród nich istotne znaczenie ma hemoglobina i cytochrom. W największym stopniu światło NIR jest pochłaniane przez cząsteczki hemoglobiny zawarte w erytrocytach. Monitorowaniu w tkankach podlega oksyhemoglobina (O_2Hb), deoksyhemoglobina (HHb) i hemoglobina całkowita (Hb ($tHb = O_2Hb + HHb$)). Precyzyjny pomiar pochłaniania światła każdej z cząstek hemoglobiny pozwala na określenie przenoszonego przez nią tlenu [27]. Ponadto NIRS określa również stężenie utlenionego wewnątrzkomórkowego cytochromu aa_3 , który informuje o komórkowym stanie procesów utleniania i redukcji w mitochondriach. Obecność tego enzymu w nieznacznym stopniu zaburza pomiar ponieważ cytochrom absorbuje promieniowanie tylko w około 10%. Zmienność jego spektrum w zależności od oksigenacji jest niewielka oraz ulega on redukcji tylko w niskich stężeniach tlenu [28].

Promieniowanie NIR emitowane przez specjalne diody (emiter) przechodzi z łatwością przez tkanki i jest odbierane przez detektor. Z badań wynika, że dla

długości fali 750-850 nm droga fotonów przez tkanki i straty związane z absorpcją i rozproszeniem spowodowane innymi chromatorami niż hemoglobina są minimalne. Powracające do detektora dane dotyczące absorpcji światła wskazują ilość deoksyhemoglobiny oraz hemoglobiny całkowitej i na tej podstawie oblicza się wartość współczynnika lokalnego wysycenia tlenem (% rSO₂), specyficznego dla danego obszaru znajdującego się pod powierzchnią czujnika. Hemoglobina znajdująca się w polu detekcji czujnika jest w 75% składnikiem krwi żyłnej w 20% krwi tętniczej i w 5% krwi włosniczkowej. Z powyższych względów wynik należy interpretować jako zgodny z wysyceniem hemoglobiny tlenem we krwi żyłnej [29].

Pomiar NIRS umożliwia dokonanie oceny dostarczania oraz zużycia tlenu poprzez obliczenie współczynnika ekstrakcji tlenu (FTOE), który jest wykładnikiem równowagi pomiędzy podażą a zużyciem tlenu [30]:

$$FTOE = (SaO_2 - rScO_2)/SaO_2$$

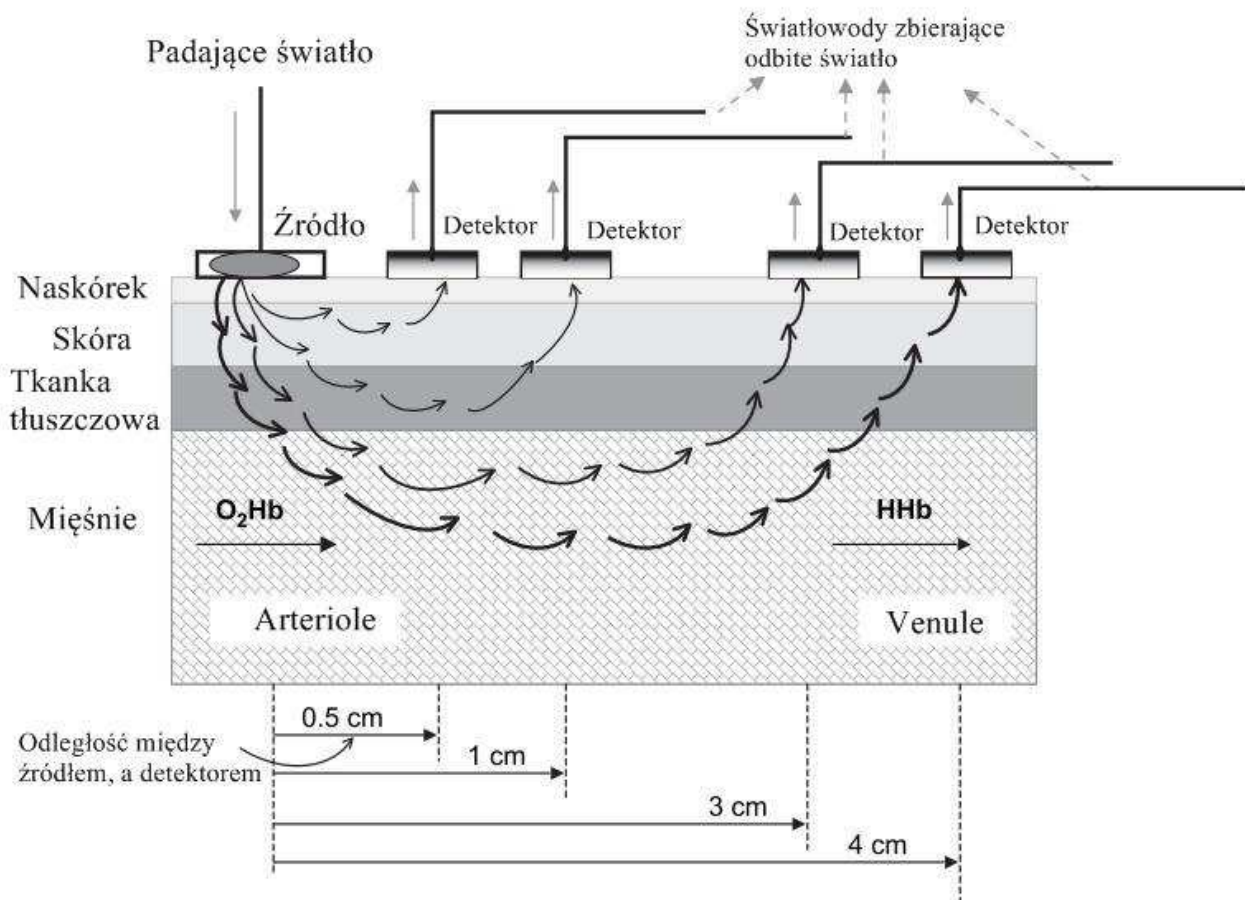
SaO₂ – saturacja mierzona pulsoksymetrem

rScO₂ – regionalna saturacja mierzona NIRS

Pomiarów można dokonać w kilku istotnych klinicznie miejscach. U noworodków najczęściej określa się utlenowanie tkanki mózgowej. Dodatkowo istnieje możliwość monitorowania utlenowania nerek, jelit lub mięśni.

Czujnik stosowany do aparatów NIRS składa się z emitera oraz detektora. Światło w tkance ulega odbiciu i wraca na powierzchnię przebywając drogę w kształcie łuku. Głębokość wiązki światła zależy od odległości między emiterym i detektorem, która wynosi 1/3 do 1/2 tej odległości. Wynika z tego, że na pomiar utlenowania tkanek głębokich mają wpływ również warstwy położone powierzchownie jak skóra, kości, przestrzeń podpajęczynówkową. U noworodka, w porównaniu do osoby dorosłej, przestrzenie te są dość cienkie i mają mniejszy wpływ na dokonywane pomiary [31,32]. Aktualnie części aparatów np. INVOS 5100C Somanetics wyposażono w 1 emiter i 2 detektory; powierzchniowy dokonujący

pomiarów utlenowania tkanek zewnętrznych, znajdujących się blisko emitera oraz głęboki określający utlenowanie tkanek głębiej położonych w dalszej odległości od emitera. Wynik zależy od różnicy pomiarów dokonanych przez detektor płytki i głęboki co w znacznym stopniu eliminuje wpływ warstw powierzchniowych (Rycina 6).



Rycina 6 Wpływ odległości między detektorem, a sensorem na głębokość pomiaru. Pomiar saturacji tkankowej dokonuje się poprzez porównanie absorpcji fotonów przez utlenowaną (O_2Hb) i nieutlenowaną hemoglobinę (HHb) [25].

Potocznie określa się pomiary NIRS jako saturację tkankową (rSO_2). W istocie jednak określa się stężenie tlenu w drobnych naczyniach krwionośnych. Saturacja tkankowa zależy od przepływu krwi i jej objętości. Oznacza to, że tkanki dobrze

unaczynione wpływają na zapis w większym stopniu niż cechujące się słabą perfuzją. Pomiar wykazuje również większą czułość dla utleniania krwi w małych naczyniach, niż w dużych [33]. Ma to znaczenie w przypadku pomiaru utleniania tkanki mózgowej. W obrębie ośrodkowego układu nerwowego u wcześniaków istota biała ma ubogie unaczynienie w porównaniu do istoty szarej. Z powyższych względów nie będzie możliwa rejestracja zaburzeń w istocie białej mózgowia [32]. Dokładność pomiarów czyli możliwość uzyskania tych samych wyników w powtarzaniu badania w warunkach *in vitro* wynosi +/- 2% [32]. *In vivo* powtarzalność wyników jest niższa i mieści się w granicach +/- 5 -8% [34]. Prawdopodobnie związane jest to z przemieszczaniem sensorów w trakcie kolejnych pomiarów i zakłóceń wywołanych między innymi przez włosy, przestrzeń podpajęczynówkową oraz zakręty mózgu [31]. Na rejestrowane odczyty mają również wpływ różne rodzaje dyshemoglobin jak karboksyhemoglobina, hemoglobinopatie, hiperbilirubinemia, stosowana fototerapia, silne światło oraz obrzęk tkanki.

1.6 Zastosowanie kliniczne zintegrowanej elektroencefalografii (aEEG)

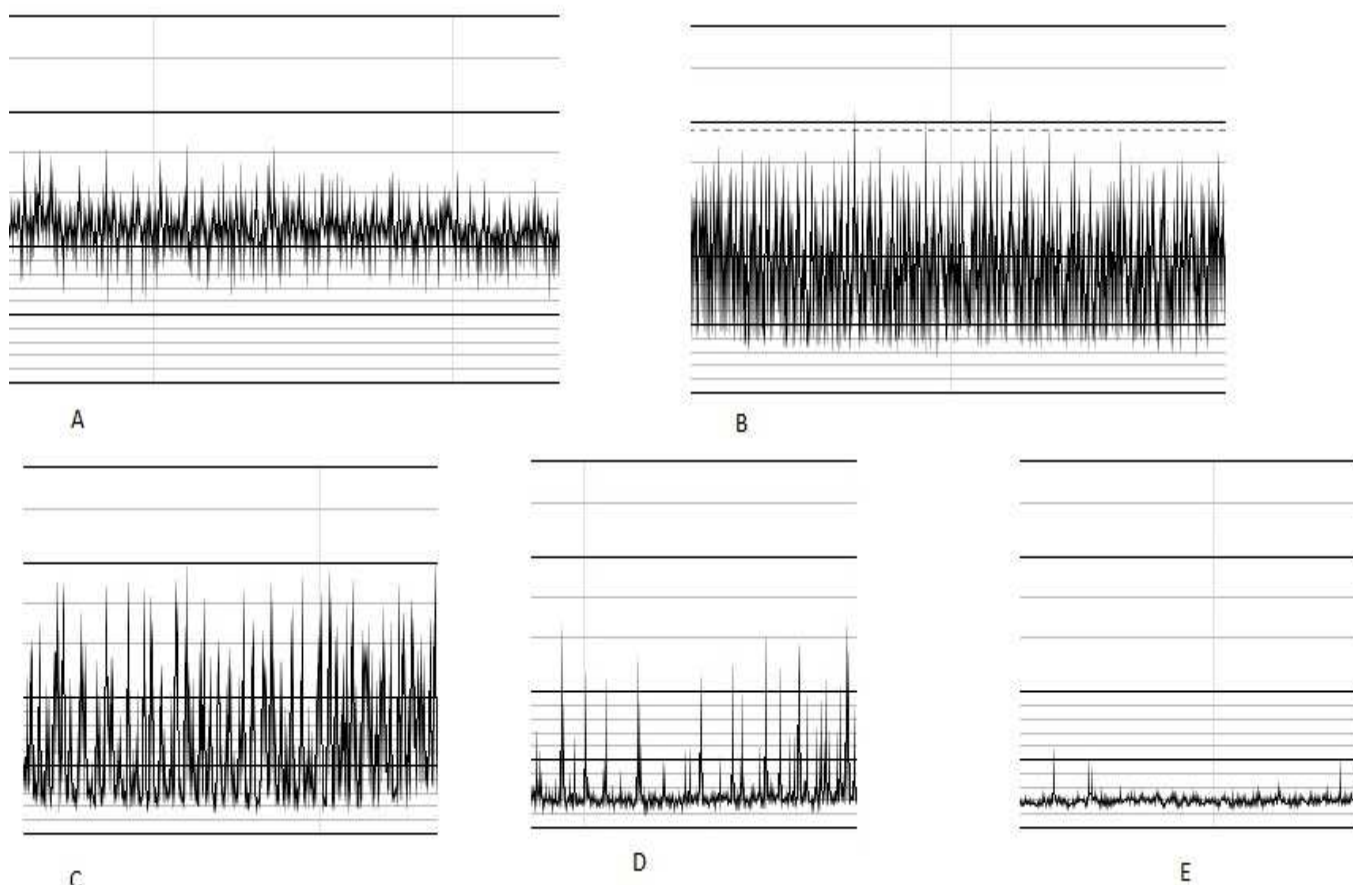
Opisano wiele sytuacji klinicznych, w których istnieją wskazania do monitorowania czynności OUN. Ustalono kilka klasyfikacji zapisów uzyskanych podczas wykonywania aEEG. Jedną z istotniejszych jest klasyfikacja wg Al Naqeeb [35]. Uwzględnia ona amplitudę zapisu i opisana została na podstawie badań noworodków donoszonych. Wyróżnia ona 3 rodzaje zapisu:

- prawidłowy; górna granica zapisu $>10\mu\text{V}$, dolna $>5\mu\text{V}$
- nieznacznie nieprawidłowy; górna granica $>10\mu\text{V}$, dolna $<5\mu\text{V}$
- supresja zapisu; granica górna $<10\mu\text{V}$, dolna $<5\mu\text{V}$.

Znacznie poszerzoną klasyfikację zaproponowała Lena Hellstrom-Westas.

Opracowana została z zastosowaniem terminologii klasycznego EEG i służy ocenie zapisów u wszystkich noworodków, zarówno donoszonych jak i wcześniaków. Opisuje ona 5 rodzajów zapisu (Rycina 7):

- ciągły (C – continuous); dolna granica znajduje się powyżej 7-10uV, zaś górna powyżej 10-25 uV. W piśmiennictwie czasem dolną granicę określa się na 5 uV, zaś górną na 50 uV. Zapis ten jest nazywany ciągłym prawidłowym (CNV – continuous normal voltage)
- nieciągły (DC – discontinuous); aktywność ma zmienną amplitudę, jednak przez większość czasu <5uV. Maksymalna amplituda powyżej 10uV
- ciągły niskonapięciowy; zapis o małej amplitudzie około lub poniżej 5uV
- supresja-wyładowanie (BS – burst-suppression); nieciągły ze stałą minimalną amplitudą około 1-2uV. Okresowo stwierdza się znaczne skoki napięcia z amplitudą > 25uV. Można wyróżnić 2 podtypy tego zapisu:
 - BS+ z dużą ilością skoków napięcia (>100/godz.)
 - BS- z małą ilością skoków (<100/godz.)
- płaski, nieaktywny; brak aktywności bioelektrycznej; ciągły płaski zapis w całości znajdujący się poniżej 5uV [36].



Rycina 7. Podstawowe rodzaje zapisów aEEG. A) zapis ciągły B) zapis nieciągły C) zapis typu supresja-wyładowanie D) ciągły zapis niskonapięciowy E) zapis płaski [materiał własny]

W klasyfikacji wg Hellstrom-Westas opisano również zmienność aEEG w trakcie snu oraz czuwania (SWC – sleep-wake cycling). Zjawisko to obejmuje obecność szerszego (mniej ciągłego) zapisu w trakcie snu oraz węższego (bardziej ciągłego) w trakcie czuwania [36]. Ze względu na obecność tego zjawiska wyróżniono 3 wzorce:

- brak cyklu sen-czuwanie
- niedojrzały cykl sen czuwanie - zmienność głównie dolnej granicy zapisu
- dojrzały cykl sen-czuwanie - łatwo zauważalna zmienność zapisu między bardziej, a mniej ciągłym. Każdy cykl trwa >20min [19].

U najmniej dojrzałych dzieci nie obserwuje się zmienności sen-czuwanie. Zaczyna się

ona pojawiać około 25-25 tygodnia wieku postkonceptyjnego. W 29-30 tygodniu jest już wyraźnie wykształcona [37,38].

Przedstawione do tej pory klasyfikacje nie uwzględniają zmian zapisu w zależności od wieku postkonceptyjnego. Zapis u wcześniaków jest nieciągły i charakteryzuje się okresami wyładowań (burst) oddzielonych okresami o niskiej amplitudzie (interburst interval). Ten charakterystyczny wzór nosi nazwę *trace discontinu*. Odległość między akceleracjami zwiększa się wraz z mniejszą dojrzałością dziecka, jednak nie powinna przekraczać 45-60 sekund. Minimalna amplituda takiego zapisu jest niższa, niż u donoszonego dziecka oraz cały zapis wydaje się szerszy. Wraz ze wzrostem dojrzałości stopniowo minimalna amplituda rośnie oraz zapis się zawęża [39, 40, 41].

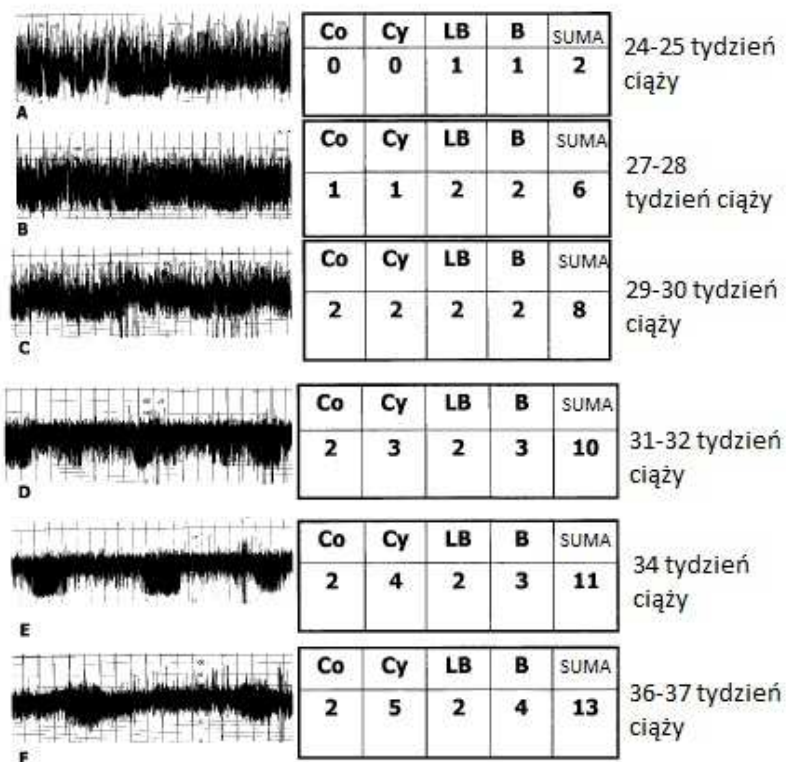
Ze względu na zmienność zapisu aEEG w zależności od dojrzałości dziecka przydatny w ocenie dojrzałości ośrodkowego układu nerwowego okazał się system punktowy, który pozwolił ustalić normy zapisu aEEG dla wcześniaków. Unika się tym samym opisowych interpretacji, które są trudne do porównania ze sobą. System został opracowany przez Burdjalova i obejmuje ocenę następujących cech [42]:

1. Ciągłość zapisu (Continuity - Co) – zapis o dużej ilości wyładowań o wysokim napięciu oddzielonych okresami o minimalnej aktywności bioelektrycznej jest oceniany jako nieciągły. Zapis ciągły charakteryzuje się małą zmiennością amplitudy woltażu.
2. Cykliczność (Cycling - Cy) – obecność okresowej zmienności amplitudy zapisu. Odnosi się do zmienności cyklu sen-czuwanie.
3. Najniższa amplituda zapisu (Lower Border Amplitude – LB) – przy obecności cyklicznej formy zapisu ocenia się najniższą amplitudę w największym fragmencie zapisu.
4. Szerokość zapisu (Bandwidth – B) – dotyczy różnicy między maksymalną, a minimalną amplitudą zapisu.

Ilość punktów przyznawanych za każdy z ocenianych parametrów są opisane w Tabeli 1. Przykładowe zapisy wraz z punktową oceną są zobrazowane na Rycinie 8.

Tabela 1. Ocena punktowa dojrzałości mózgu na podstawie zapisu aEEG wg Burdjalov`a [42].

Punktacja	Ciągłość zapisu	Okresowość	Minimalna amplituda	Szerokość zapisu oraz minimalna amplituda
0	Nieciągły	Brak	Znaczna depresja (<3uV)	Znaczna depresja: szerokość <15uV oraz dolna granica ok. 5uV
1	Nieznaczna ciągłość	Nieznaczne falowanie zapisu	Nieznaczna depresja (3-5uV)	Znaczna niedojrzałość: szerokość >20uV oraz dolna granica ok.5uV
2	Ciągły	Cykliczność nieokreślona, jednak dająca się łatwo zauważyć	Prawidłowa (>5uV)	Niedojrzałość: szerokość >20uV oraz dolna granica >5uV
3		Zdecydowana cykliczność, przerywana		Dojrzewanie: szerokość 15-20uV oraz dolna granica >5uV
4		Zdecydowana cykliczność, nieprzerywana, głównie dotycząca dolnej granicy zapisu		Zapis dojrzały: szerokość <15uV oraz dolna granica >5uV
5		Cykliczność dojrzała, dotycząca górnej i dolnej granicy – dojrzały cykl sen- czuwanie		

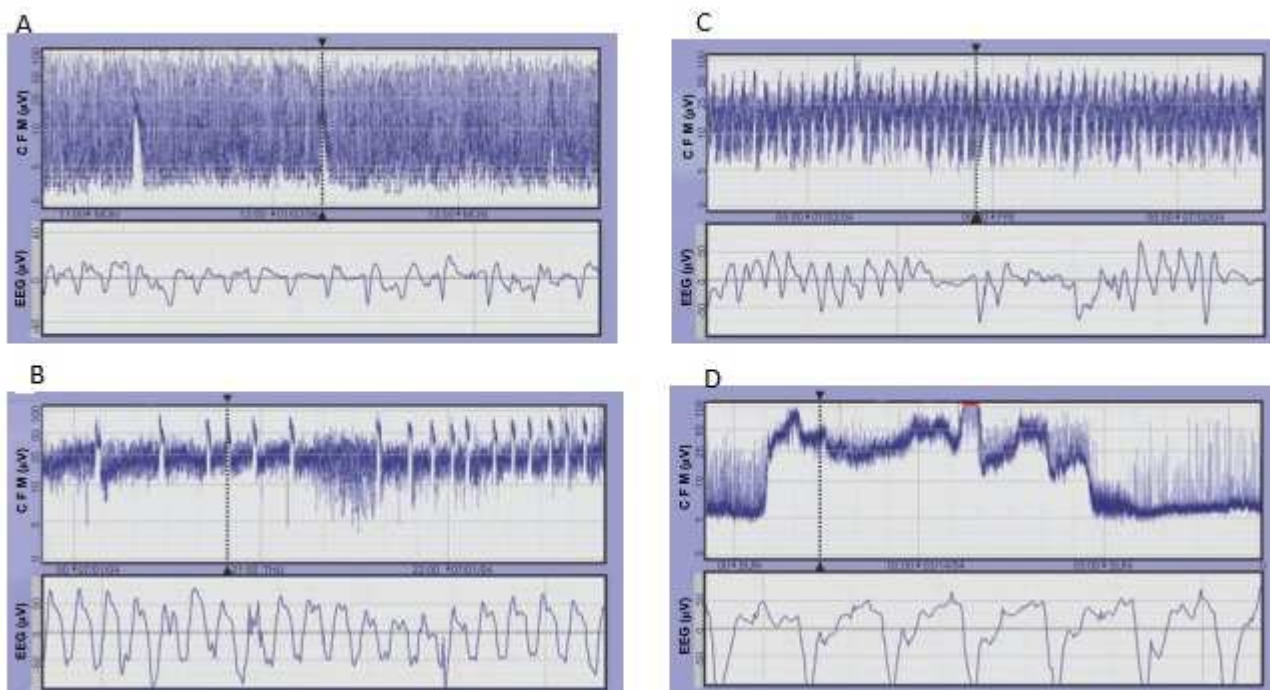


Rycina 8. Przykładowe zapisy aEEG wraz oceną punktową w skali wg. Burdjalov`a [42].

Obecnie aEEG najszersze zastosowanie znajduje w diagnostyce oraz leczeniu dwóch sytuacji klinicznych: drgawek oraz encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej.

Drgawki w zintegrowanym zapisie elektroencefalograficznym ujawniają się w postaci nagłego wzrostu minimalnej amplitudy zapisu, z często towarzyszącym wzrostem amplitudy maksymalnej. W następstwie napadu często obserwuje się krótki okres obniżenia ogólnej amplitudy zapisu. Drgawki występują w następujących postaciach (Rycina 9):

1. Napad pojedynczy
2. Powtarzające się napady- napady pojedyncze powtarzające się częściej niż co 30 minut.
3. Stan padaczkowy- ciągłe, powtarzające się napady trwające dłużej niż 30 minut.



Rycina 9. Przykładowe zapisy przedstawiające drgawki u noworodka [19]. A) napad pojedynczy, B) powtarzające się napady, C) stan padaczkowy po postacią zębów piły (saw-tooth pattern), D) stan padaczkowy mogący przypominać zapis typu CNV. Dopiero podgląd klasycznego EEG pozwala na stwierdzenie czynności napadowej.

Ciągłe monitorowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego przy zastosowaniu aparatu aEEG z możliwością podglądu klasycznego EEG zapewnia wykrywalność drgawek na poziomie 75-80%. Trudności diagnostyczne mogą dotyczyć sytuacji, kiedy wyładowania trwają krócej niż 30 sekund [44].

Coraz szersze zastosowanie aEEG przyczyniło się do rozpoczęcia analizy schematu leczenia drgawek. Obecnie lekiem pierwszego rzutu jest fenobarbital, zaś drugim fenytoina lub fosfenytoina [45]. Z przeprowadzonych badań wynika, że skuteczność wymienionych leków wynosi około 30-40%. W trakcie leczenia dochodzi często do wyciszenia klinicznych objawów, jednak w zapisie aEEG drgawki nadal są obecne [46]. Leki mogą mieć niekorzystny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy wywołując przejściową supresję czynności bioelektrycznej, zaś obserwacje poczynione u zwierząt sugerują, że mogą one powodować śmierć

komórek nerwowych [46, 47]. Z tego względu poszukiwane są nowe leki o większej skuteczności i bezpieczeństwie. Szczególną nadzieję wiąże się z leczeniem leviteracetamem oraz topiramatem [48]. Możliwość długotrwałego monitorowania funkcji mózgu pozwoliła zaobserwować, że u noworodków często występują drgawki w zapisie elektroencefalograficznym bez manifestacji klinicznej. Czy występujące zaburzenia należy leczyć pozostaje kwestią dyskusyjną [49].

aEEG znajduje szerokie zastosowanie u pacjentów z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną (HIE). Obecność nieprawidłowego zapisu oraz czas jego utrzymywania mają decydujące znaczenie w przewidywaniu prawidłowego rozwoju dzieci, szczególnie w pierwszej dobie (3-24 godzina życia) [50]. Pacjenci u których w tym czasie obecny jest zapis ciągły lub nieciągły mają dobre rokowanie co do rozwoju. Obecność zapisu płaskiego lub niskonapięciowego wiąże się z możliwością znacznego upośledzenia rozwoju lub śmierci. U noworodków z zapisem supresja-wyładowanie rokowanie jest niepewne [51]. Nieprawidłowości w aEEG korelują z punktacją wg. Sarnat oraz z obecnością zmian w rezonansie magnetycznym [19,52]. Przewidywanie dalszego rozwoju po przebyciu encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwienną można określić z dokładnością ok. 90% w 6 godzinie życia, co wykazano w przeprowadzonej meta-analizie [19,53]. aEEG jest jednym z kryteriów rozpoczęcia leczenia pacjenta hipotermią. Duże znaczenie ma również czas utrzymywania się zmian w aEEG. Po przebyciu HIE, jeżeli zapis nie ulega poprawie w pierwszych 24 godzinach większość tych pacjentów umiera lub przeżywa wykazując w dalszym okresie życia poważne zaburzenia neurorozwojowe [19, 54].

Podsumowując zintegrowana elektroencefalografia jest metodą, która winna być powszechnie stosowana w oddziałach intensywnej terapii noworodka. Umożliwia długotrwałe, nieinwazyjne monitorowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego u wcześniaków oraz pacjentów po niedotlenieniu oraz z drgawkami.

1.7 Zastosowanie kliniczne spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS)

Monitorowanie z wykorzystaniem spektroskopii w bliskiej podczerwieni zapewnia pomiar utlenowania tkanek na głębokości około 1,5-2cm. Uzyskane wyniki są przedstawiane w skali od 0% do 100%. Mylący może być fakt, że w podobny sposób są przedstawiane wyniki klasycznej pulsoksymetrii, jednak pomiarów NIRS nie można do niej bezpośrednio odnieść. Oksymetria tkankowa pozwala na pomiar utlenowania krwi mieszanej z przewagą krwi żyłnej (70%- krew żylna) [55, 56]. Pozwala więc na ocenę zużycia tlenu przez tkanki, podczas gdy pulsoksymetria ocenia utlenowanie tętnicze.

NIRS jest najczęściej wykorzystywany do oceny utlenowania ośrodkowego układu nerwowego. Podstawowym parametrem jest ocena saturacji tkankowej (rSO₂). Badania mające na celu określenie wskazań NIRS dowiodły, że pomiary korelują z utlenowaniem w centralnych naczyniach żylnych [55,56]. Obecnie dokładne ustalenie norm prawidłowej saturacji tkankowej wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań wieloośrodkowych, Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wskazuje się, że prawidłowe wartości wynoszą 55%-85%. Zarówno zbyt niskie, jak i zbyt wysokie wartości rSO₂ mogą prowadzić do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [57].

Zbyt niskie wartości rSO₂ mogą świadczyć o obecności istotnego hemodynamicznie przepływu krwi przez przewód tętniczy, hipotensji, hipowolemii, niedokrwistości, zbyt niskiego stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej lub zbyt dużej wentylacji minutowej. Wysokie wartości rSO₂ wskazują na wysokie stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, hipoglikemię lub zbyt niską wentylację minutową [57,58].

Nieprawidłowe wskazania mają znaczenie rokownicze. Utrzymywanie się utlenowania mózgowego poniżej 45 przez 180 minut może wywołać uszkodzenie

OUN, które można wykryć w badaniu MRI [59]. Przy wskazaniach poniżej 35% pojawiają się nieprawidłowości w zapisie EEG [60]. U noworodków z wrodzoną wadą serca wartość rSO₂ poniżej 35% przed operacją jest czynnikiem ryzyka nieprawidłowego rozwoju neurologicznego w późniejszym okresie życia [61].

Łącząc rSO₂ z innymi pomiarami można uzyskać dodatkowe informacje świadczące o stanie utlenowania ośrodkowego układu nerwowego. Jednoczesny zapis utlenowania pulsoksymetrem pozwala wyliczyć współczynnik ekstrakcji tlenu (FTOE). Wzrost wartości tego współczynnika oznacza zmniejszone dostarczanie tlenu przy stałym zapotrzebowaniu lub wzrost zapotrzebowania. Obniżenie odzwierciedla wzrost dostarczania zużycie tlenu przy stałym zapotrzebowaniu lub zmniejszone zużycie tlenu [30]. W badaniach przeprowadzonych u noworodków wykazano obniżenie FTOE po przebyciu niedotlenienia. Wiąże się to z obniżeniem zużycia tlenu przez uszkodzone komórki nerwowe [62,63].

Łącząc NIRS z ciągłym pomiarem ciśnienia tętniczego można uzyskać informacje dotyczące autoregulacji przepływu mózgowego. W prawidłowych warunkach pomimo wahań ciśnienia tętniczego przepływ mózgowy powinien pozostać stały, więc zmiany ciśnienia nie wpływają na rSO₂. W sytuacji zaburzonej autoregulacji każde obniżenie ciśnienia tętniczego prowadzi do spadku rSO₂. Badania kliniczne wykazały korelację pomiędzy zaburzonym przepływem mózgowym, a krwawieniem około i dokomorowym [64].

Częstą sytuacją kliniczną, w której spektroskopia w bliskiej podczerwieni znajduje zastosowanie jest monitorowanie utlenowania ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów w trakcie znieczulenia i/lub wymagających zabiegu operacyjnego. Pierwsze badania dotyczące NIRS były przeprowadzane u pacjentów w trakcie zabiegów w których zastosowano znieczulenie ogólne, gdyż umożliwiała to porównanie oksygenacji tkankowej z pomiarami utlenowania we krwi pobranej z prawego przedsionka, żyły głównej górnej lub żyły szyjnej, które są uznawane za wykładnik utlenowania tkankowego. W piśmiennictwie dostępne są badania

wykazujące dobrą korelację rSO₂ z saturacją centralnej krwi żyłnej [56,65,66,67].

Na uwagę zasługuje fakt, że obecnie na rynku dostępne są różne aparaty do pomiarów NIRS, w których dla uzyskania sygnału wykorzystuje się różne źródła światła (światło białe, dioda LED, laser) oraz różnej długości fale NIR. Prowadzi to do występowania różnic we wskazaniach pomiędzy poszczególnymi aparatami sięgającymi około 15% [68].

Pomiary utlenowania mózgu metodą NIRS nie znalazły dotychczas szerszego praktycznego zastosowania [69].

Na mniejszą skalę prowadzone są badania dotyczące tkankowej saturacji trzewnej odzwierciedlającej utlenowanie w obrębie naczyń kręgowych. Wykazano niższe wskazania saturacji trzewnej u pacjentów z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy [70]. Badania eksperymentalne na zwierzętach z wykładnikami martwiczego zapalenia jelit udowodniły niższe rSO₂ w porównaniu ze zwierzętami zdrowymi [71].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że pomiar saturacji tkankowej z wykorzystaniem światła NIR stanowi dobrą metodę w ocenie regionalnego wysycenia tkanek tlenem. Technika ta wymaga jednak dalszych badań oraz udoskonalenia samej aparatury.

1.8 Powikłania wcześniactwa

Wcześnieiki, zwłaszcza urodzone przed 32 tygodniem ciąży mają bardzo wysokie wskaźniki zachorowalności i umieralności oraz częste zaburzenia w rozwoju psychoruchowym w dalszym okresie życia.

Powyższa grupa dzieci wykazuje często w okresie noworodkowym objawy krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego oraz zmiany leukomalacyjne.

Miejszem w którym najczęściej stwierdzane są krwawienia dokomorowe jest macierz okołokomorowa. W powyższym obszarze odbywają się liczne podziały mitotyczne prowadząc do powstania nowych glioblastów i neuroblastów. Cała struktura jest unaczyniona przez kruche, niedojrzałe naczynia. Zaburzenia przepływu pojawiające się w sytuacji przedwczesnego porodu wywołują pęknięcie naczyń i wynaczynienia krwi pod wyściółkę komór. W nasilonych postaciach krew może przedostać się do światła komór. Większość krwawień rozpoczyna się w 1 dobie i 90% z nich udaje się uwidocznić do końca pierwszego tygodnia życia. Warstwa macierzysta komór zanika dopiero po 32-34 tygodniu ciąży. Stopień nasilenia krwawienia klasyfikuje się według skali Papille, która wyróżnia 4 stopnie krwawień:

I - krwawienie podwyściółkowe

II - krwawienie dokomorowe bez poszerzenia komór

III - krwawienie dokomorowe z poszerzeniem komór

IV - krwawienie dokomorowe z krwawieniem do miąższu mózgu.

Krwawienie IV stopnia może mieć charakter żylnego zawału okołokomorowego. Ze względu na dalsze następstwa krwawień na szczególną uwagę zasługują III oraz IV stopień krwawienia. W przypadku wystąpienia tych krwawień ryzyko zaburzeń rozwojowych oraz zgonu jest znaczące. Późnymi następstwami krwawienia może być: mózgowo-porażenie dziecięce, padaczka oraz uszkodzenia słuchu i wzroku [72].

Leukomalacja okołokomorowa występuje głównie u noworodków przed 34 tygodniem ciąży. Cechuje się uszkodzeniem istoty białej mózgu zlokalizowanej grzbietowo i bocznie w stosunku do komór bocznych [72]. Obok krwawień III/IV stopnia należy do głównych czynników ryzyka wystąpienia mózgowo-porażenia dziecięcego [73,74].

Kolejnym istotnym problemem klinicznym u noworodków przedwcześnie urodzonych jest przetrwały przewód tętniczy. Jest on strukturą anatomiczną łączącą w okresie płodowym pień płucny z aortą [72]. Rolą jego jest odprowadzanie krwi z

krążenia płucnego, które w okresie płodowym nie spełnia swojej docelowej roli (oksygenacja krwi i usuwanie dwutlenku węgla). U wszystkich donoszonych noworodków w ciągu 96 godzin po porodzie następuje czynnościowe zamknięcie przewodu tętniczego. Zasadniczym czynnikiem odpowiedzialnym za zamykanie przewodu tętniczego po urodzeniu jest wzrost stężenia tlenu we krwi tętniczej [75]. U wcześniaków proces ten jest opóźniony ze względu na zmniejszoną wrażliwość ściany przewodu na tlen oraz na większą wrażliwość na krążące prostaglandyny o działaniu rozkurczowym, które w okresie płodowym zapewniają drożność przewodu [72]. Częstość przetrwałego przewodu tętniczego jest odwrotnie proporcjonalna do wieku ciążowego i jest on stwierdzany u 80% dzieci z urodzeniową masą ciała poniżej 1000g [72].

W przetrwałym przewodzie tętniczym krew płynie od aorty do pnia płucnego. Jeżeli przeciek krwi przez PDA jest znaczący hemodynamicznie wywołuje przeciążenie krwią krążenia małego, pogarszając wydolność oddechową dziecka oraz może prowadzić do niewydolności lewej komory z powodu przeciążenia objętościowego. Przeciek krwi z krążenia systemowego powoduje również zmniejszenie przepływu między innymi w tętnicach nerkowych, trzewnych oraz w tętnicach przednich mózgu. Towarzyszy temu obniżenie ciśnienia systemowego krwi, głównie w fazie rozkurczu [75]. Wywołuje to wzrost ryzyka występowania innych powikłań jak martwicze zapalenie jelit, upośledzenie funkcji nerek oraz krwawienie dokomorowe. Z tego względu PDA jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu i ciężkich powikłań neurologicznych u noworodków [75,76].

1.9 Uzasadnienie podjęcia badań

Aktualna wiedza medyczna wskazuje, że jedynymi metodami umożliwiającymi bezpośrednio, nieinwazyjne i ciągłe monitorowanie ośrodkowego układu nerwowego są spektroskopia w bliskiej podczerwieni oraz zintegrowana elektroencefalografia.

Pierwsza metoda umożliwia pomiar utlenowania mózgu, druga zaś ocenia funkcje bioelektryczne ośrodkowego układu nerwowego. Tkanka nerwowa jest w stanie funkcjonować prawidłowo tylko przy niezakłóconym dostarczaniu tlenu do neuronów. Niedotlenienie okołoporodowe w pierwszych godzinach życia wywołuje zaburzenia zapisu EEG u noworodka [77]. Ze względu na ścisłe połączenie aktywności bioelektrycznej mózgu oraz utlenowania jednoczesna ocena powyższych funkcji wydaje się być szczególnie celowa i interesująca.

Grupą pacjentów, która jest najbardziej narażona na powikłania neurologiczne są najmniej niedojrzałe wcześniaki. Szczególnie istotne dla dalszego rozwoju dziecka są pierwsze doby życia. W tym okresie homeostaza organizmu u powyższych dzieci jest szczególnie niestabilna. Większość krwawień dokomorowych (90%) dokonuje się w pierwszym tygodniu życia. Na szczególną uwagę zasługuje możliwość wystąpienia leukomalacji okołokomorowej, która uwidacznia się w badaniu ultrasonograficznym dopiero około 3-4 tygodnia życia. Wcześniejsze wykrycie zaburzeń w utlenowaniu oraz w funkcji bioelektrycznej mózgu w pierwszych dobach życia są ważnymi czynnikami w przewidywaniu krótko i długoterminowego dalszego rozwoju dziecka. Ze względu na fakt częstego występowania uszkodzeń OUN u wcześniaków z masą ciała poniżej 1500g. podjęto badania dotyczące przydatności aEEG oraz NIRS we wczesnej diagnostyce w powyższej grupie dzieci [72].

2. Cel pracy

Celem pracy była ocena zmian w zapisie aEEG i NIRS w populacji wcześniaków z urodzeniową masą ciała poniżej 1500g. w wybranych stanach klinicznych.

3. Materiał

3.1 Kryteria włączenia do badania

Badanie przeprowadzono u noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1500g. Do badań włączono dzieci hospitalizowane w Klinice Neonatologii oraz Klinice Zakażeń Noworodka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2010-2012. Badane noworodki były urodzone w Oddziale Porodowym wyżej wymienionej jednostce lub przekazane z innych oddziałów noworodkowych z terenu województwa wielkopolskiego.

Kryteria włączenia obejmowały:

- a) masa urodzeniowa poniżej 1500g.
- b) objęcie opieką od pierwszej doby życia

Kryteriami wyłączenia z badania były:

- a) wykładniki hipotrofii wewnątrzmacicznej
- b) wykładniki niedotlenienia okołoporodowego
- c) obecność wad wrodzonych ośrodkowego układu nerwowego lub wad serca
- d) obecność wrodzonych zespołów genetycznych

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wyraziła zgodę na prowadzenie badania (Uchwała nr. 944/09 za dnia 05.11.2009)

3.2 Charakterystyka grup badanych

Do badań włączono 30 pacjentów. U każdego pacjenta wykonano zapis funkcji bioelektrycznej ośrodkowego układu nerwowego z wykorzystaniem zintegrowanej elektroencefalografii oraz zapis utlenowania tkanki mózgowej metodą spektroskopii w bliskiej podczerwieni w pierwszej, trzeciej oraz dziesiątej dobie życia. Średni czas zakończenia ciąży wynosił 27 tygodni, (minimum 24 tygodnie, maksimum 30 tygodni), zaś średnia urodzeniowa masa ciała 1055g. (od 625g. Do 1385g) [Tabela 2].

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej pod względem wieku postkonceptyjnego oraz urodzeniowej masy ciała.

	Tydzień ciąży	Urodzeniowa masa ciała (gramy)
Średnia	27	1055
Minimum	24	625
Maksimum	30	1385
Mediana	27	1070
Odchylenie standardowe (SD)	1,68	225

Badania przeprowadzono w 4 grupach noworodków. Grupę pierwszą stanowiły dzieci u których stwierdzono ciężkie krwawienia dokomorowe (III oraz IV stopień). Grupa druga obejmowała noworodki z rozpoznaną leukomalacją okołokomorową. Do grupy trzeciej włączono pacjentów z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy. Dokonano również analizy zbiorczej uzyskanych wyników w

populacji dzieci chorych (grupa czwarta). Wyniki badań w poszczególnych grupach pacjentów były porównywane z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci u których nie rozpoznano omawianych powikłań chorobowych.

3.2.1 Charakterystyka grupy z ciężkimi krwawieniami około/dokomorowymi

Do grupy pacjentów z krwawieniami około/dokomorowymi III oraz IV stopnia włączono 4 pacjentów. Rozpoznanie postawiono na podstawie badania ultrasonograficznego. Średni czas trwania ciąży wynosił 26,5 tygodnia (od 24 do 28 tygodni), zaś średnia masa urodzeniowa 1122g. (od 825g do 1330g) [Tabela 3].

Tabela 3 Charakterystyka grupy pacjentów z ciężkimi krwawieniami około/dokomorowymi pod względem wieku postkonceptyjnego oraz urodzeniowej masy ciała.

	Tydzień ciąży	Urodzeniowa masa ciała (gramy)
Średnia	26,5	1122
Minimum	24	825
Maksimum	28	1330
Mediana	27	1168
Odchylenie standardowe (SD)	1,9	223

3.2.2 Charakterystyka grupy pacjentów z leukomalacją okołokomorową

Do grupy pacjentów z leukomalacją okołokomorową włączono 5 noworodków. Rozpoznanie postawiono na podstawie badania ultrasonograficznego. Średni czas trwania ciąży wynosił 27 tygodni (minimum 26 tygodni, maksimum 28 tygodni), zaś średnia urodzeniowa masa ciała wynosiła 1215g (minimum 1085g., maksimum 1330g.) [Tabela 4]

Tabela 4 Charakterystyka grupy pacjentów z leukomalacją okołokomorową pod względem wieku postkonceptyjnego oraz urodzeniowej masy ciała.

	Tydzień ciąży	Urodzeniowa masa ciała (gramy)
Średnia	27	1215
Minimum	26	1085
Maksimum	28	1330
Mediana	28	1210
Odchylenie standardowe (SD)	0,89	92,7

3.2.3 Charakterystyka pacjentów istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy

Do grupy włączono 6 pacjentów. Stanowili ją pacjenci którzy wymagali

chirurgicznego zamknięcia przewodu tętniczego. Średni czas trwania ciąży wynosił 26 tygodni (minimum 24 tygodnie, maksimum 28 tygodni). Średnia urodzeniowa masa ciała wynosiła 888g. (minimum 625g, maksimum 1340g.) [Tabela 5].

Tabela 5. Charakterystyka grupy pacjentów z istotnym hemodynamicznie drożnym przewodem tętniczym pod względem wieku postkonceptyjnego oraz urodzeniowej masy ciała.

	Tydzień ciąży	Urodzeniowa masa ciała
Średnia	26	888
Minimum	24	625
Maksimum	28	1340
Mediana	26	826
Odchylenie standardowe (SD)	1,5	243

3.2.4 Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do grupy dzieci chorych

Analiza zbiorcza obejmowała 12 noworodków. Do grupy dzieci chorych zakwalifikowano wszystkich pacjentów z omawianymi powikłaniami wcześniactwa. Średni czas trwania ciąży wynosił 27 tygodni (minimum 24 tygodnie, maksimum 28 tygodni), zaś średnia urodzeniowa masa ciała wynosiła 1054g. (minimum 625g., maksimum 1340g.)

Tabela 6. Charakterystyka grupy dzieci chorych pod względem wieku postkonceptyjnego oraz urodzeniowej masy ciała.

	Tydzień ciąży	Urodzeniowa masa ciała (gramy)
Średnia	27	1054
Minimum	24	625
Maksimum	28	1340
Mediana	27	1136
Odchylenie standardowe (SD)	1,5	246

3.2.5 Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do grupy zdrowych wcześniaków

Do grupy dzieci zdrowych włączono wcześniaki u których nie rozpoznano krwawienia III oraz IV stopnia, leukomalacji oraz hemodynamicznie istotnego przepływu krwi przez przewód tętniczy. Stanowiły one grupę kontrolną. Do tej grupy zakwalifikowano 18 noworodków. Średni czas trwania ciąży wynosił 27 tygodni (minimum 24, maksimum 30 tygodni). Średnia urodzeniowa masa ciała wynosiła 1056g. (minimum 625g., maksimum 1385g.) [Tabela 7].

Tabela 7. Charakterystyka grupy pacjentów zdrowych pod względem wieku postkonceptyjnego oraz urodzeniowej masy ciała.

	Tydzień ciąży	Urodzeniowa masa ciała
Średnia	27	1056
Minimum	24	625
Maksimum	30	1385
Mediana	27,5	1062,5
Odchylenie standardowe (SD)	1,79	217

4.Metoda.

U każdego pacjenta wykonano jednoczesny zapis funkcji bioelektrycznej mózgu z wykorzystaniem metody zintegrowanej elektroencefalografii oraz zapis utlenowania tkanki mózgowej z wykorzystaniem spektroskopii w bliskiej podczerwieni. Badanie trwało 2 godziny i było wykonywane w pierwszej, trzeciej oraz dziesiątej dobie życia.

Badanie aEEG wykonywano aparatem CCFM firmy Elmiko. Urządzenie dokonuje zapisu z użyciem 2 elektrod. Umożliwia to uzyskanie oddzielnego sygnału dla każdej z półkul mózgu. Analizie poddano uśredniony zapis dla całego mózgu.

Zapis NIRS wykonano aparatem INVOS 5100C firmy Somanetics poprzez założenie czujnika na prawą stronę głowy w okolicy czołowej. Aparat INVOS 5100C umożliwia dokonanie zapisu z 4 kanałów. W badaniu wykorzystano zapis z 1 czujnika.

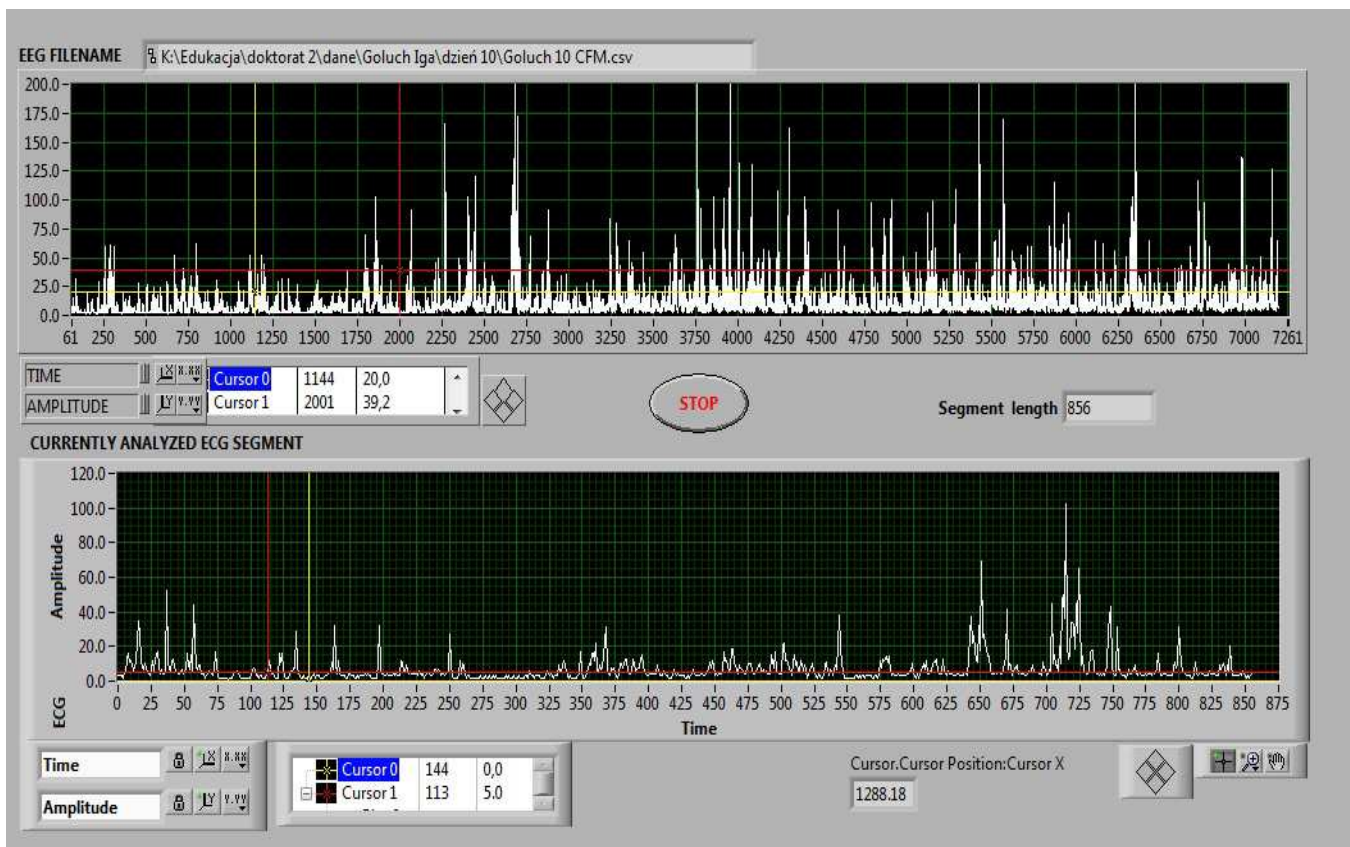
Wszystkie dane były archiwizowane w formie cyfrowej. Standardowe oprogramowanie INVOS 5100C pozwala na importowanie danych do formatu umożliwiającego analizę oprogramowaniem statystycznym. Podobna możliwość nie istnieje w standardowo dostępnym aparacie Elmiko. Z powyższego względu zostało opracowane specjalne oprogramowanie. Umożliwiło ono import danych do formatu umożliwiającego analizę statystyczną.

W dalszej analizie wykorzystano 1 godzinę stabilnego zapisu. Segregacji danych aEEG dokonano z pomocą metody wirtualnej instrumentacji. Polega ona na tworzeniu i wykorzystaniu w pracy metod obecnych tylko pod postacią programu komputerowego. Dzięki oprogramowaniu LabVIEW stworzono moduł umożliwiający przeglądanie zapisu i wykrycie artefaktów (Rycina10). Analiza statystyczna wyników uwzględniała ocenę mocy sygnału zintegrowanej

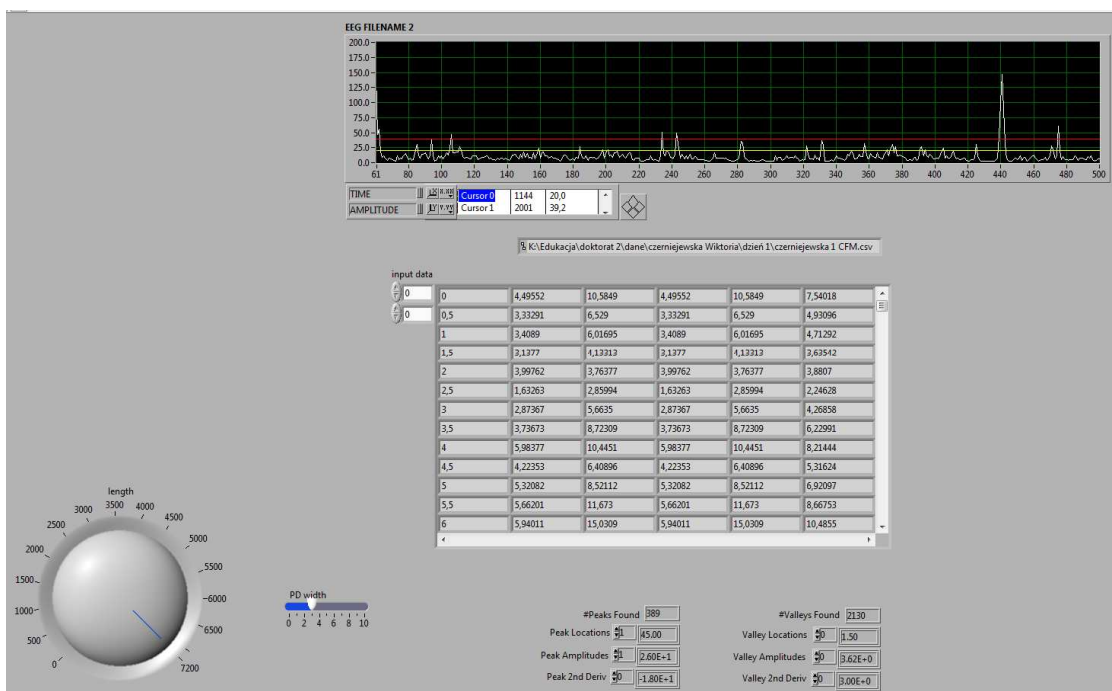
elektroencefalografii w określonym przedziale napięcia. Wybrano 3 przedziały: poniżej 5 uV, między 5 a 40 uV, oraz powyżej 40 uV. Granica 5 mikrowoltów została wybrana ze względu na fakt, że zapis znajdujący się poniżej tego poziomu jest uznany za nieprawidłowy [19,30]. Górna charakteryzuje się większą zmiennością w zależności od dojrzałości dziecka i wynosi od 25 do 50 mikrowoltów[36,78,79,80]. Po przejrzaniu zapisów przy wykorzystaniu oprogramowania opracowanego w LabVIEW (Rycina 11), ustalono, że w każdym przypadku trend zapisu osiągał maksymalnie 40 mikrowoltów. Powyżej tej granicy przyjęto, że pojawiają się wyładowania (burst), czyli zjawisko nagłego wzrostu napięcia charakterystycznego dla wcześniaków[36]. W powyższych przedziałach zapis był analizowany w 10 minutowych fragmentach, nachodzących na siebie w 30%. Od każdego pacjenta uzyskano w ten sposób 15 pomiarów, łącznie 450 wyników dla wszystkich noworodków (Tabela 8). W trakcie analizy dane zostały również przekształcone w sposób, umożliwiający porównanie mocy sygnału elektroencefalograficznego. Podział zapisu oraz przekształcenie zostało wykonane z wykorzystaniem programu stworzonego w środowisku programistycznym LabVIEW (Rycina 12).

Tabela 8. Dane mocy sygnału aEEG podlegające analizie statystycznej.

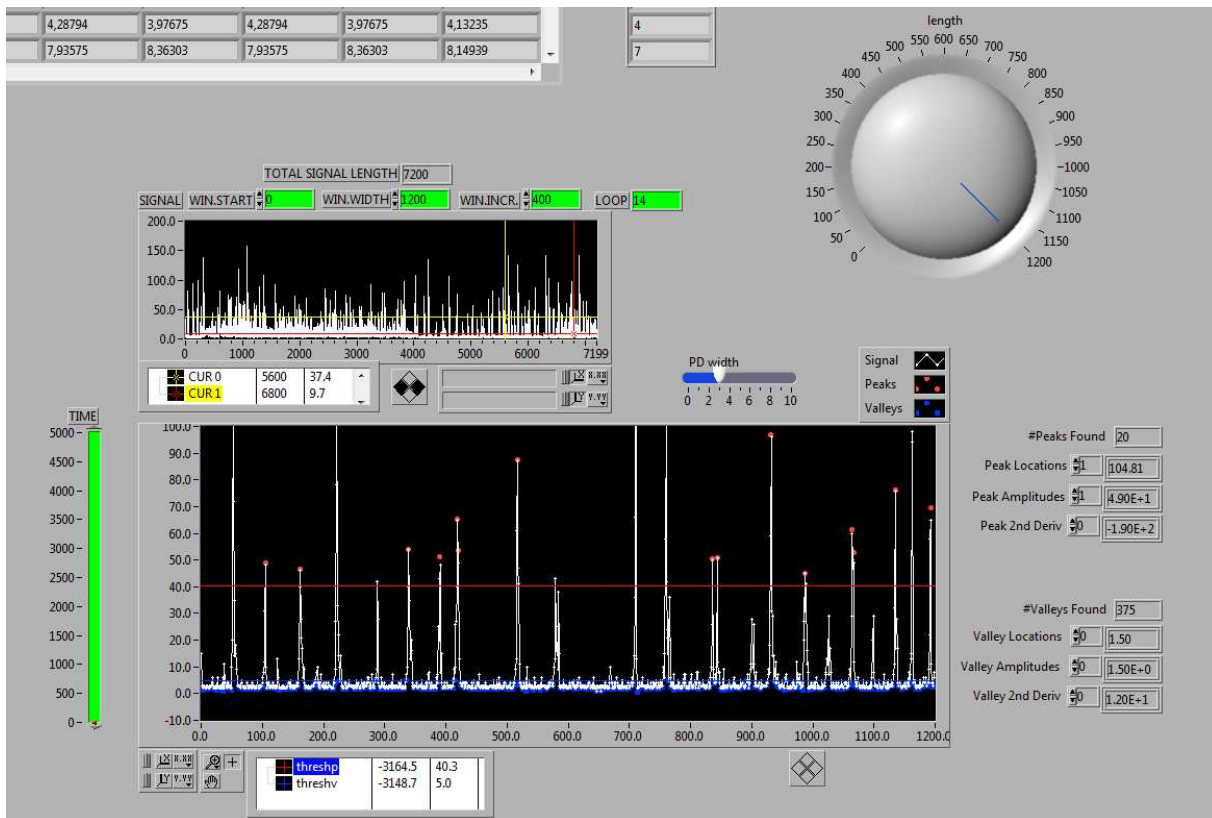
Ogólna charakterystyka analizowanych danych	Statystyki opisowe							
	N ważnych	% Ważnych	Średnia	Mediana	Suma	Minimum	Maksimum	Odch.std
Dzień 1 przedział poniżej 5 mikrowoltów	450	100.0000	606.2156	683.0000	272797.0	0.00000	1176.000	342.9858
Dzień 1 przedział pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów	450	100.0000	523.5333	460.0000	235590.0	24.00000	1187.000	309.4139
Dzień 1 przedział powyżej 40 mikrowoltów	450	100.0000	70.2222	54.0000	31600.0	0.00000	335.000	53.2367
Dzień 3 przedział poniżej 5 mikrowoltów	450	100.0000	625.4400	697.5000	281448.0	0.00000	1156.000	367.3415
Dzień 3 przedział pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów	450	100.0000	490.6822	412.0000	220807.0	36.00000	1145.000	328.1152
Dzień 3 przedział powyżej 40 mikrowoltów	450	100.0000	83.8222	62.0000	37720.0	4.00000	518.000	71.2363
Dzień 10 przedział poniżej 5 mikrowoltów	450	100.0000	355.9867	288.5000	160194.0	0.00000	1188.000	324.3688
Dzień 10 przedział pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów	450	100.0000	704.4533	755.5000	317004.0	12.00000	1157.000	287.1644
Dzień 10 przedział powyżej 40 mikrowoltów	450	100.0000	139.5267	90.0000	62787.0	0.00000	1112.000	173.9416



Rycina 10. Program stworzony do detekcji artefaktów a zapisie aEEG. Zapewnił on możliwość dokładnego przejrzenia zapisu oraz wycięcia 1 godzinnego fragmentu pozbawionego artefaktów.



Rycina 11. Program stworzony do przeglądania zapisów celem ustalenia górnej granicy, powyżej której sygnał EEG był uznawany za akcelerację (burst).



Rycina 12. Program stworzony do cięcia aEEG na 10 minutowe fragmenty z podziałem na 3 przedziały napięcia (poniżej 5 mikrowoltów, pomiędzy 5 a 40 oraz powyżej 40)

Z zapisu utlenowania wybrano analogiczny do aEEG fragment 1 godzinny zapisu, w którym wyliczono wariancję oraz medianę oraz średnią.

Obliczenia do analizy statystycznej wykonano przy użyciu pakietu STATISTICA (StatSoft, Inc. (2011)) wersja 10. W całej pracy przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha = 0.01$. Badanie normalności rozkładu przeprowadzono przy użyciu testu Lilieforsa. Z uwagi na silne skośności badanych rozkładów danych oraz sporadycznie występujące braki homogeniczności wariancji (ocenianej testem Levene'a) porównania międzygrupowe zrealizowano stosując test U Mann-Whitney,a. Z podobnych powodów do analizy zmian czasowych (doła 1 vs 3 vs 10) wykorzystano test analizy rangowej Friedmana. W przypadku stwierdzenia istotności różnic lokalizowano je testem wielokrotnych porównań typu post-hoc wg Dunna. Rangowanie polega na zastąpieniu wartości każdej cechy jej pozycją (rangą) na uporządkowanej rosnąco liście wszystkich wartości tej cechy. W opisanych tabelach

podano wartości U statystyki Mann'a Whitney'a, oraz wartości z (standaryzowane wartości statystyki Mann'a-Whitney'a obliczoną z poprawką na rangi wiązane). Rangi wiązane występują w przypadku obecności wyników o równej wartości rangowanej zmiennej. Wszystkim tym wynikom przypisuje się identyczną rangę, równą średniej z ich kolejnych numerów. Stąd rangi mogą mieć wartości niecałkowite.

5. Wyniki

5.1 Wyniki zintegrowanej elektroencefalografii w zależności od wybranych stanów klinicznych

Do grupy noworodków chorych (zbiorcze dane zawierające wszystkie noworodki u których rozpoznano omawiane powikłania wcześniactwa) zakwalifikowano 12 noworodków. Po przekształceniu zapisów aEEG uzyskano 180 pomiarów mocy sygnału aEEG w każdym przedziale napięcia w każdej dobie życia (pierwsza, trzecia oraz dziesiąta doba). Dane te porównano z pomiarami mocy sygnału aEEG w grupie dzieci zdrowych (u których nie rozpoznano powikłań wcześniactwa). Do grupy zdrowych noworodków zakwalifikowano 18 pacjentów, co pozwoliło uzyskać 270 pomiarów mocy sygnału aEEG w każdym przedziale napięcia dla każdej doby życia [Tabela 9].

Tabela 9. Skumulowane dane w grupach noworodków zdrowych oraz chorych.

	Liczba pomiarów	Skumulowana liczba	Procent	Procent skumulowany
Chore	180	180	40	40
Zdrowe	270	450	60	100
Braki	0	0	0	0

Do grupy noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym zakwalifikowano 4 pacjentów, co pozwoliło uzyskać 60 pomiarów mocy sygnału aEEG dla każdego przedziału napięcia w każdej dobie życia. Uzyskane pomiary porównano z grupą noworodków zdrowych [Tabela 10].

Tabela 10. Skumulowane dane w grupach noworodków zdrowych oraz pacjentów z ciężkim krwawieniem dokomorowym (IVH).

	Liczba	Skumulowana liczba	Procent	Procent skumulowany
Ciężkie IVH	60	60	18	18
Zdrowe	270	330	82	100
Braki	0	0	0	0

Do grupy noworodków z leukomalacją okołokomorową zakwalifikowano 5 pacjentów, co pozwoliło uzyskać 75 pomiarów mocy sygnału aEEG dla każdego przedziału napięcia w każdej dobie życia. Uzyskane pomiary porównano z grupą noworodków zdrowych [Tabela 11].

Tabela 11. Skumulowane dane w grupach noworodków zdrowych oraz pacjentów z leukomalacją okołokomorową

	Liczba pomiarów	Skumulowana liczba	Procent	Procent skumulowany
Leukomalacja okołokomorowa	75	75	22	22
Zdrowe	270	345	78	100
Braki	0	0	0	0

Do grupy noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy zakwalifikowano 6 pacjentów, co pozwoliło uzyskać 90 pomiarów mocy sygnału aEEG dla każdego przedziału napięcia w każdej dobie życia. Uzyskane pomiary porównywano z grupą noworodków zdrowych [Tabela 12].

Tabela 12. Skumulowane dane w grupach noworodków zdrowych oraz pacjentów z istotnym hemodynamicznie drożnym przewodem tętniczym

	Liczba	Skumulowana liczba	Procent	Skumulowany procent
Drożny przewód tętniczy	90	90	25	25
Zdrowe	270	360	75	100
Braki	0	0	0	0

5.1.1 Porównanie zapisów aEEG w grupach noworodków chorych oraz zdrowych

Wyniki porównujące dane z zapisu aEEG w grupach noworodków chorych oraz zdrowych przedstawiona jest tabeli 13.

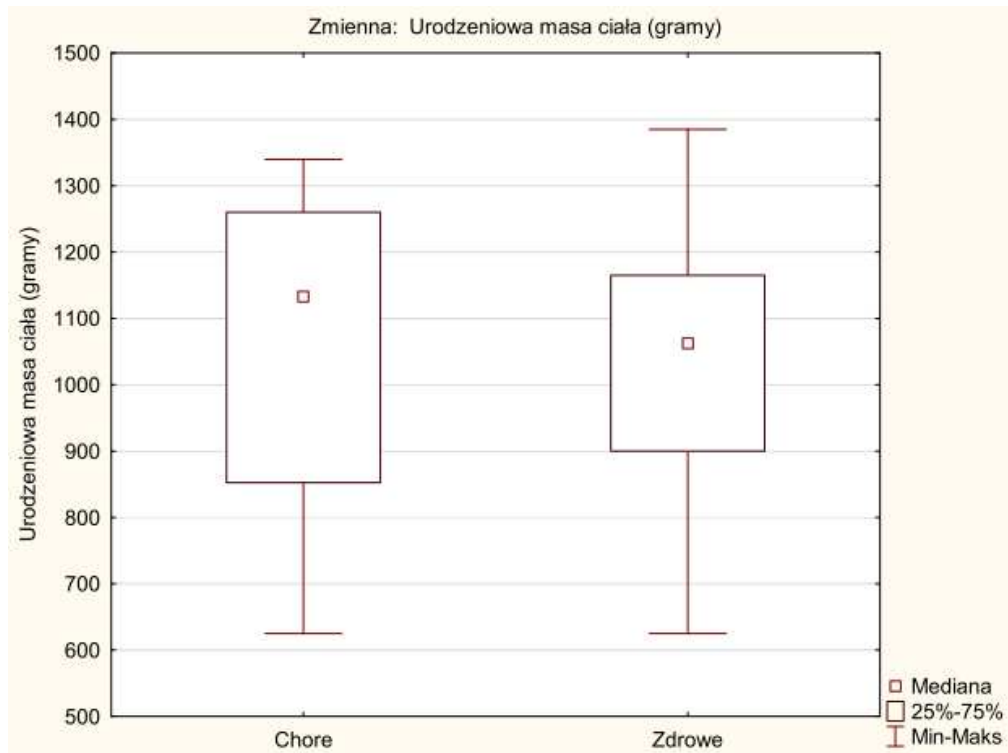
Tabela 13. Porównanie danych z zapisu aEEG u dzieci chorych i zdrowych.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: noworodki chore Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Chore	Sum.rang Zdrowe	U	Z	p	N ważn. Chore	N ważn. Zdrowe
Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	44457.50	57017.50	20432.50	2.86141	0.004218	180	270
Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	37528.50	63946.50	21238.50	-2.26490	0.023519	180	270
Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	32030.00	69445.00	15740.00	-6.33376	0.000000	180	270
Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	35613.50	65861.50	19323.50	-3.68197	0.000231	180	270
Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	44686.50	56788.50	20203.50	3.03072	0.002440	180	270
Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	47817.50	53657.50	17072.50	5.34768	0.000000	180	270
Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów	45872.00	55603.00	19018.00	3.91496	0.000090	180	270
Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów	39927.50	61547.50	23637.50	-0.48983	0.624255	180	270
Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów	33364.50	68110.50	17074.50	-5.34604	0.000000	180	270

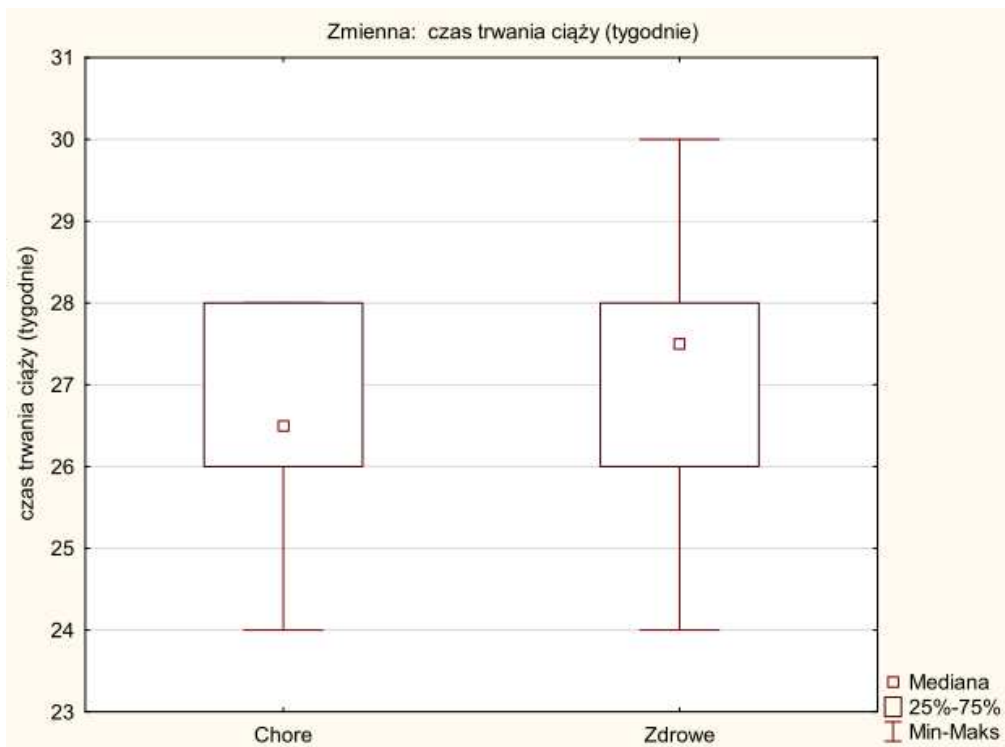
Stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupą zdrowych i chorych dzieci w zakresie wieku postkonceptyjnego, zaś brak różnic w zakresie urodzeniowej masy ciała (Tabela 14, Rycina 13, Rycina 14). Czas trwania ciąży był istotnie mniejszy w grupie dzieci chorych.

Tabela 14. Porównanie grup noworodków zdrowych i chorych pod względem wieku postkonceptyjnego oraz urodzeniowej masy ciała.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: noworodki chore Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Chore	Sum.rang Zdrowe	U	Z	p	N ważn. Chore	N ważn. Zdrowe
czas trwania ciąży (tygodnie)	36202.50	65272.50	19912.50	-3.33620	0.000849	180	270
Urodzeniowa masa ciała (gramy)	40365.00	61110.00	24075.00	-0.16633	0.867895	180	270



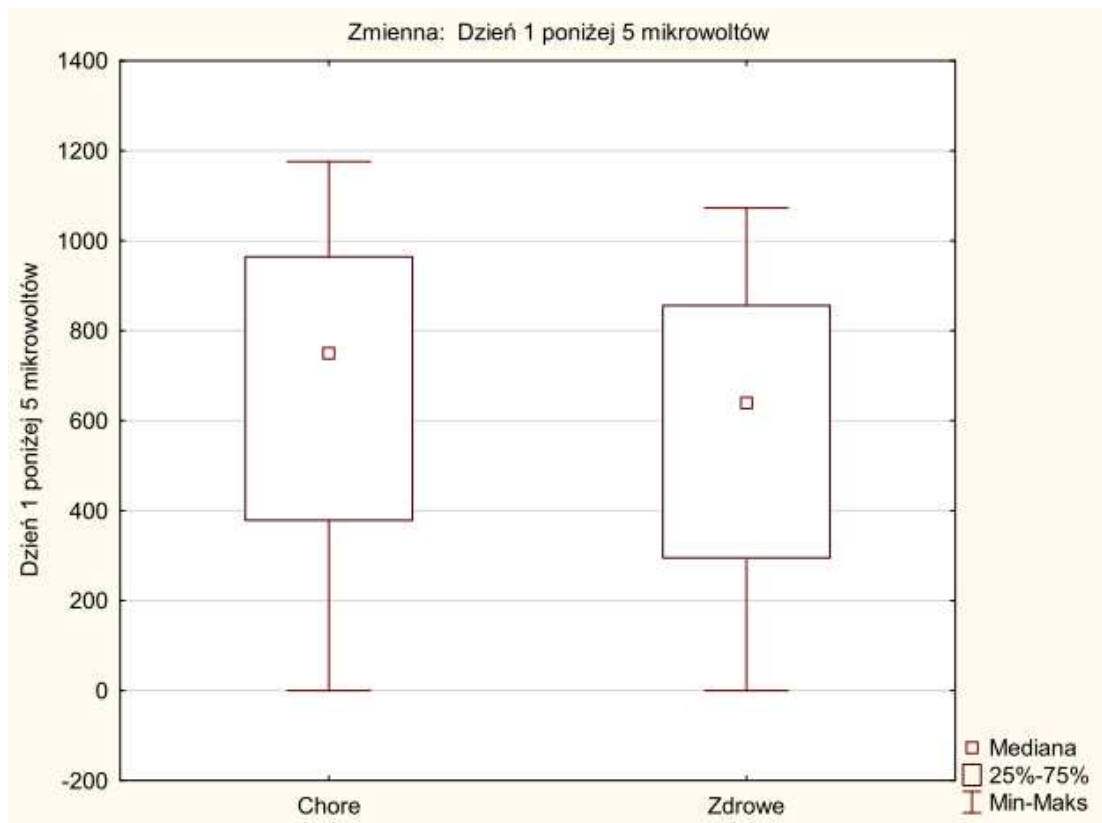
Rycina. 13 Zbiorcze grupy dzieci zdrowych i chorych pod względem urodzeniowej masy ciała.



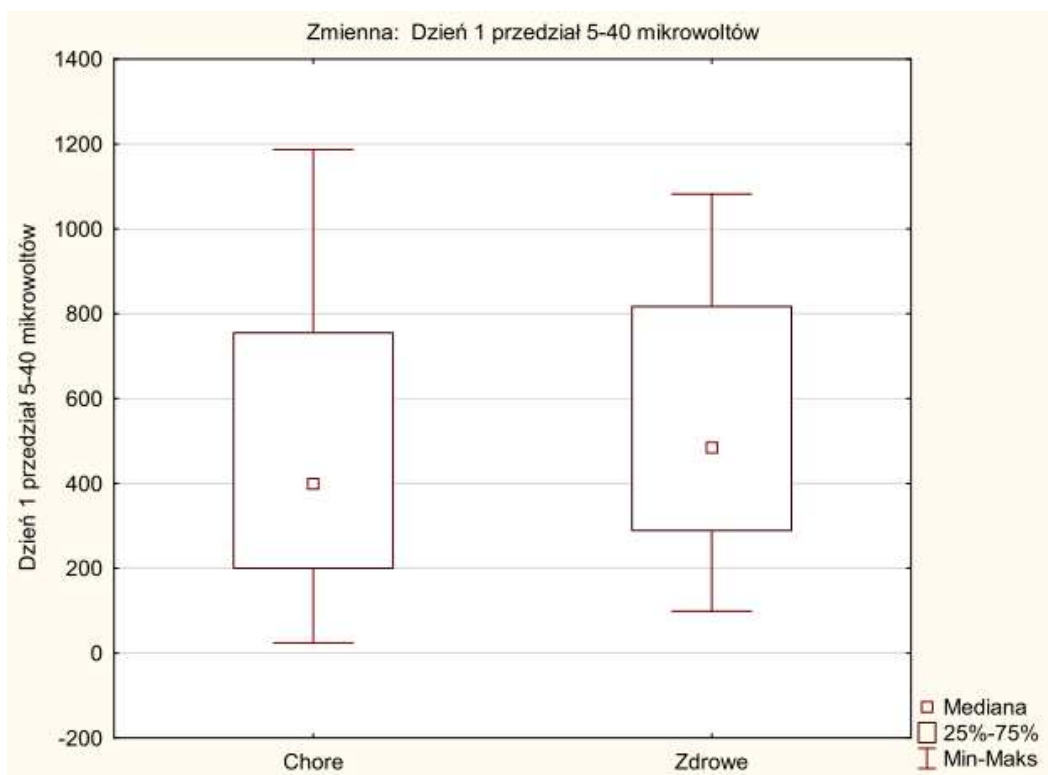
Rycina 14. Zbiorcze porównanie grupy dzieci zdrowych i chorych pod względem czasu trwania ciąży.

5.1.1.1 Analiza zapisów aEEG w pierwszej dobie życia.

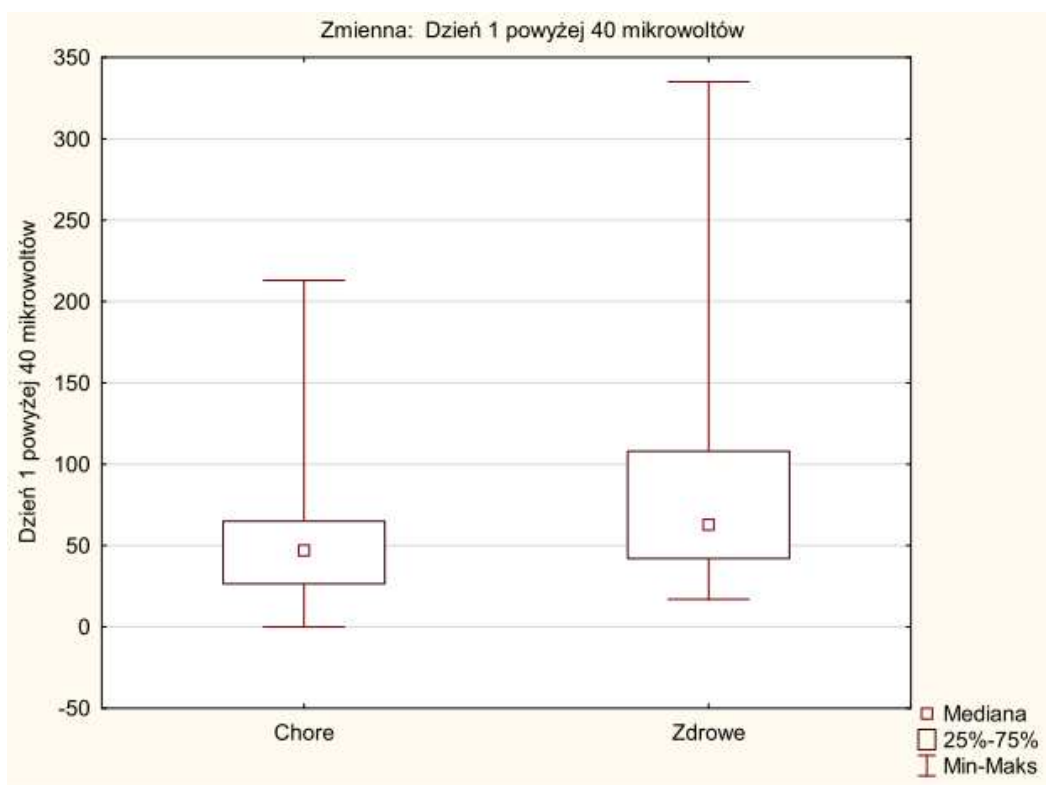
Istnieją zależności istotne statystycznie dla mocy sygnału poniżej 5 mikrowoltów oraz powyżej 40 mikrowoltów (Tabela 13, Rycina 15, Rycina 17). W przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów nie zauważono różnic (Tabela 13, Rycina 16).



Rycina 15. Porównanie zapisu aEEG między grupą dzieci zdrowych oraz chorych w zakresie napięcia poniżej 5 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.



Rycina 16. Porównanie zapisu aEEG między grupą dzieci zdrowych oraz chorych w zakresie napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.

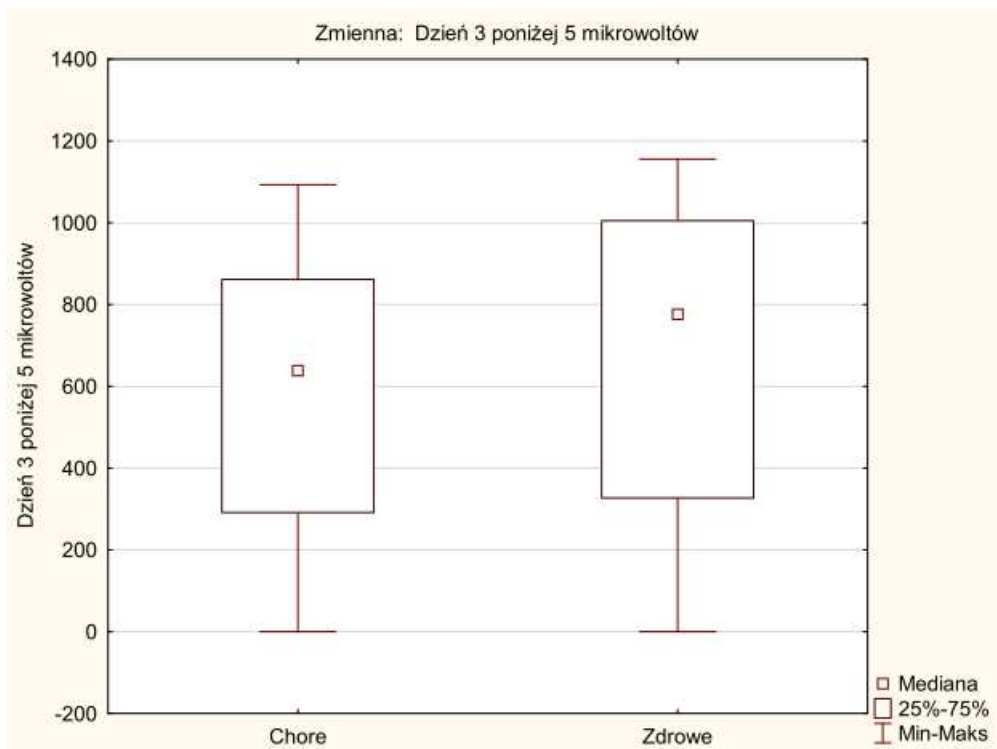


Rycina 17. Porównanie zapisu aEEG dzieci zdrowych oraz chorych w zakresie napięcia powyżej 40 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.

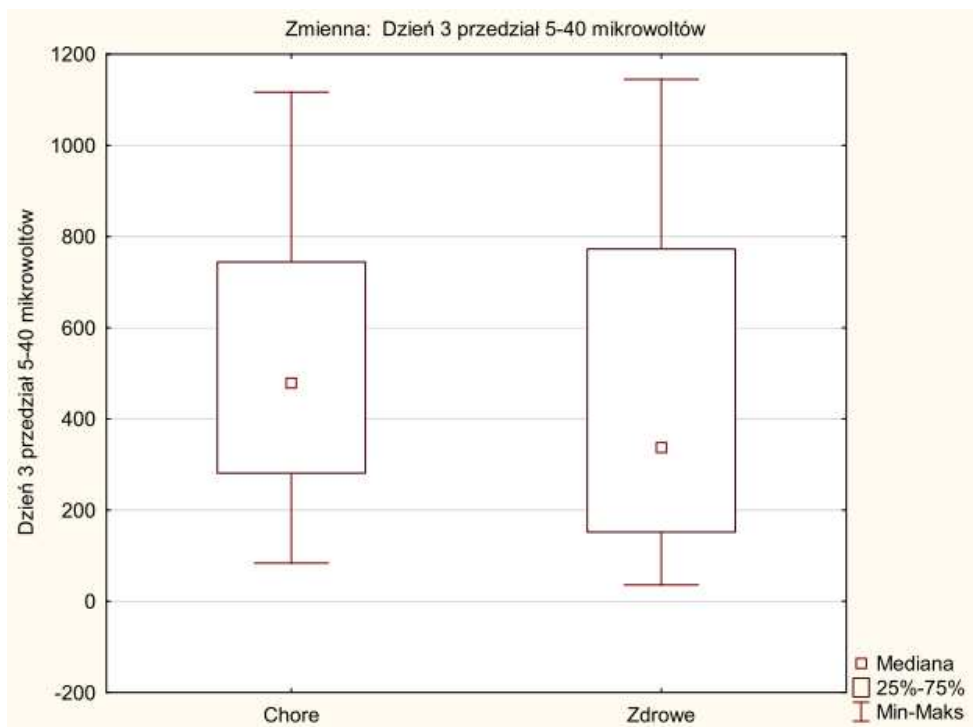
Z przeprowadzonej analizy wynika, że w pierwszym dniu badania dzieci chore wykazywały mniejszą moc sygnału w zakresie powyżej 40 mikrowoltów oraz większą w zakresie poniżej 5 mikrowoltów.

5.1.1.2 Analiza zapisów aEEG w trzeciej dobie życia

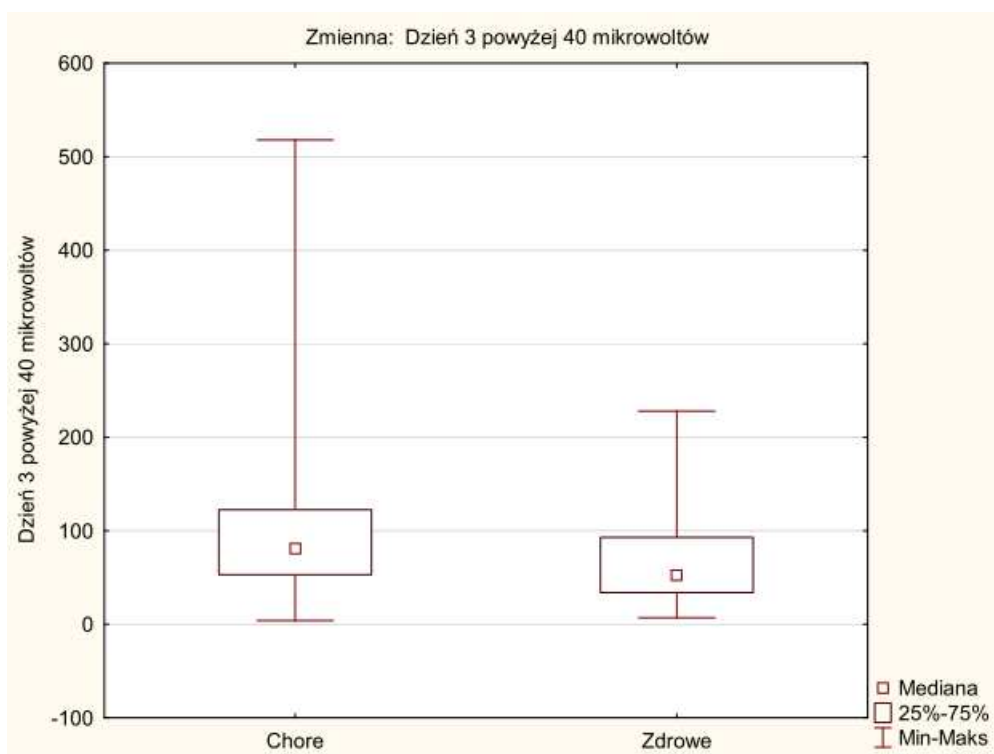
Stwierdzono zależności istotne statystycznie w każdym przedziale napięcia zapisu aEEG (Tabela 13, Rycina 18, Rycina 19, Rycina 20).



Rycina 18. Porównanie zapisu aEEG pomiędzy dziećmi zdrowymi oraz chorymi w przedziale napięcia poniżej 5 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.



Rycina. 19 Porównanie zapisu aEEG pomiędzy dziećmi chorymi a zdrowymi w zakresie napięcia między 5 a 40 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.

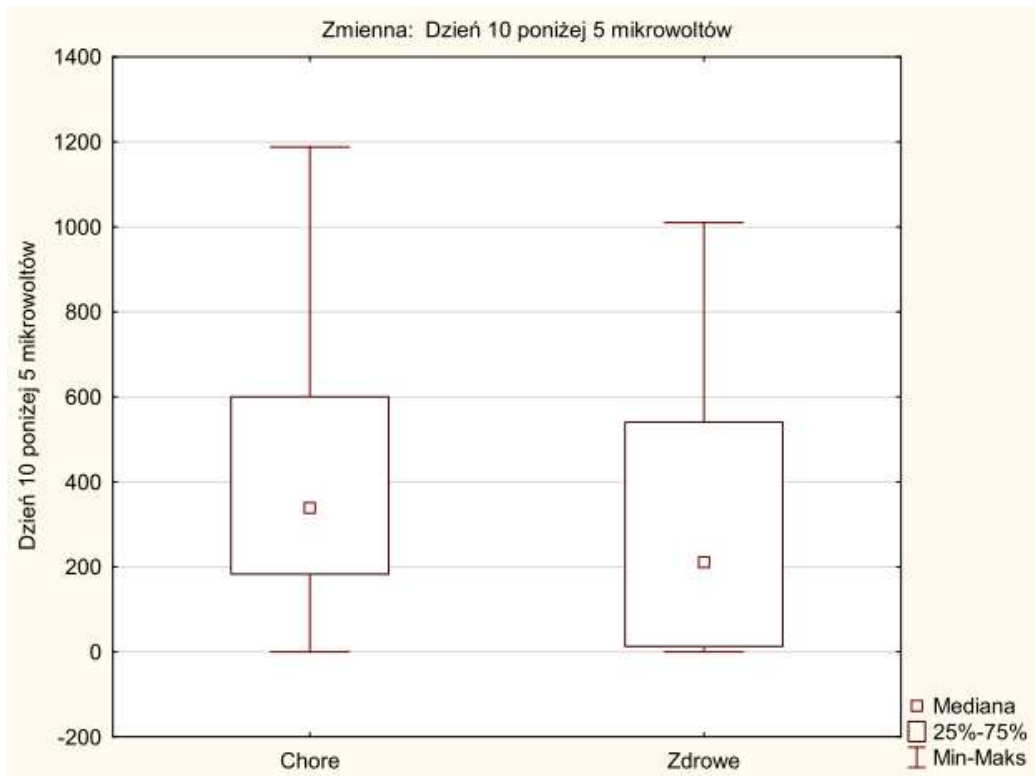


Rycina 20. Porównanie zapisu aEEG pomiędzy dziećmi chorymi a zdrowymi w przedziale napięcia powyżej 40 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.

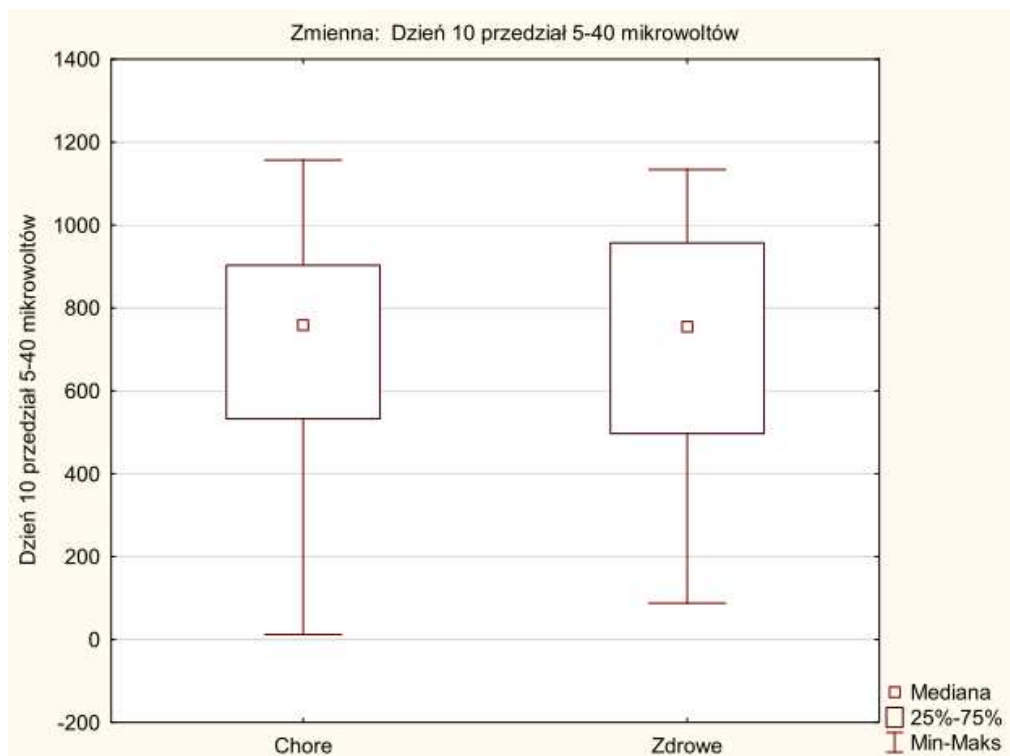
Z wykonanej analizy wynika że w trzeciej dobie życia noworodki chore wykazywały mniejszą moc sygnału dla napięcia poniżej 5 mikrowoltów (Rycina 18.) oraz większą moc sygnału dla napięcia między 5 a 40 mikrowoltów oraz powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 19, Rycina 20).

5.1.1.3 Analiza zapisów aEEG w dziesiątej dobie życia

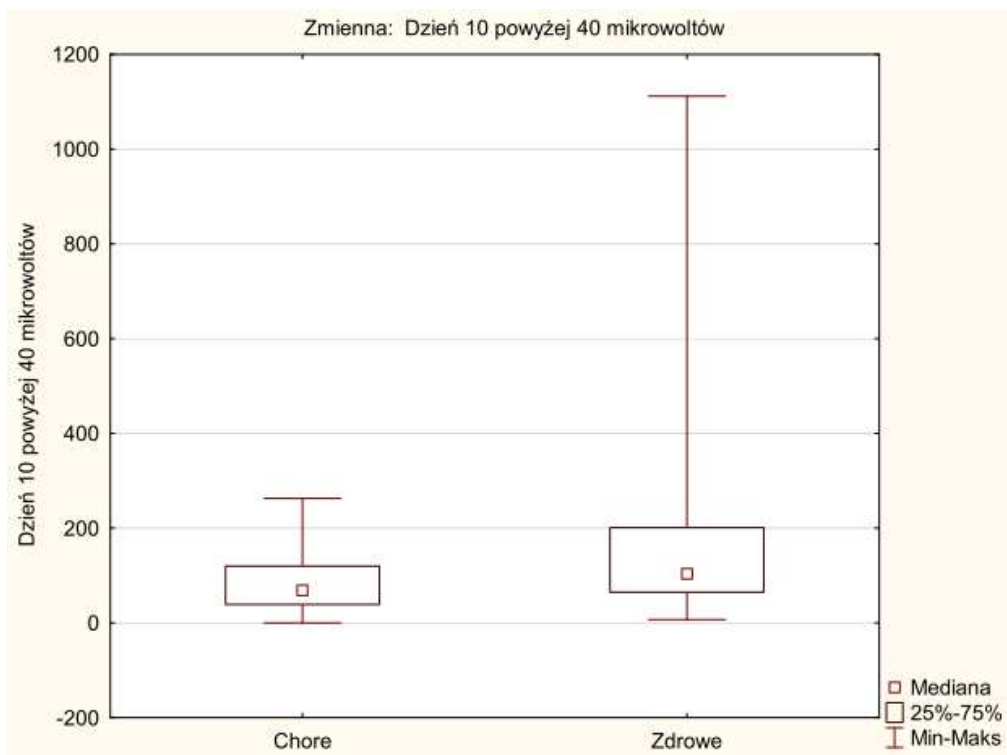
Istnieją zależności istotne statystycznie dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów (Rycina 21) oraz powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 23). Dla przedziału pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów różnice nie były istotne statystycznie (Rycina 22).



Rycina 21. Porównanie zapisu aEEG dzieci chorych oraz zdrowych w przedziale napięcia poniżej 5 mikrowoltów.



Rycina 22. Porównanie zapisu aEEG w grupach dzieci chorych i zdrowych w przedziale napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów.



Rycina 23. Porównanie zapisu aEEG w grupach dzieci chorych i zdrowych w przedziale napięcia powyżej 40 mikrowoltów.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że noworodki chore w dziesiątej dobie życia wykazywały większą moc sygnału w zakresie napięcia poniżej 5 mikrowoltów (Rycina 21) oraz mniejszą moc sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 23).

5.1.2 Porównanie zapisów aEEG w grupach noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym oraz zdrowych

Wyniki analizy dzieci z ciężkim krwawieniem dokomorowym zbiorczo przedstawiono w tabeli 15.

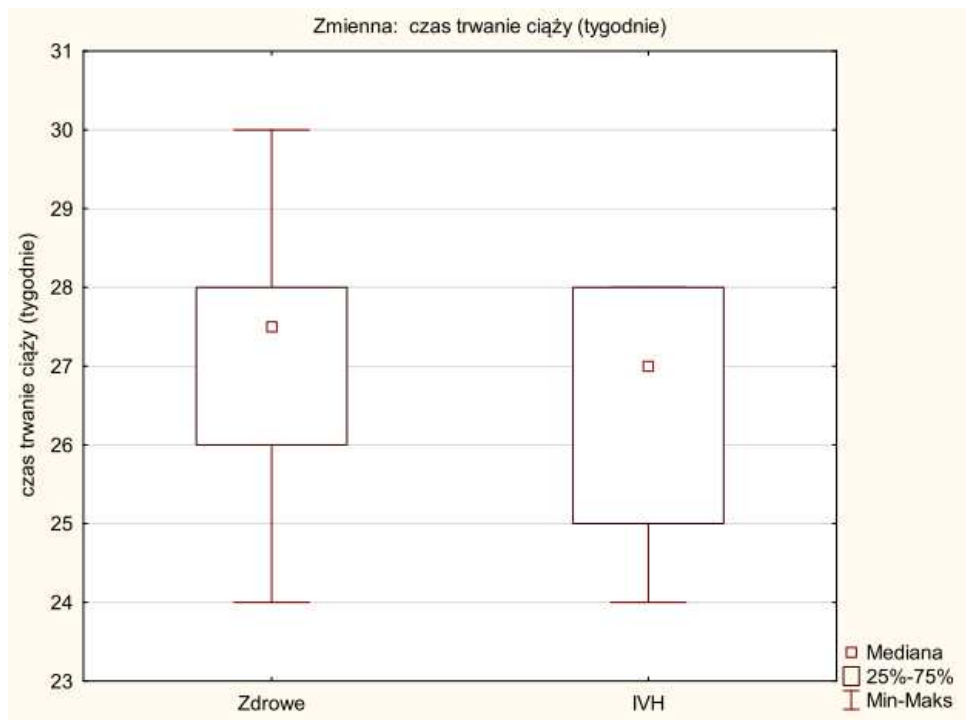
Tabela 15. Porównanie zapisów aEEG u dzieci z ciężkim krwawieniem dokomorowym oraz w grupie dzieci zdrowych.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: krwawienie dokomorowe Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Zdrowe	Sum.rang IVH	U	Z	p	N ważn. Zdrowe	N ważn. IVH
Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	44800.50	9814.50	7984.500	0.17206	0.863394	270	60
Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	44155.00	10460.00	7570.000	-0.79211	0.428296	270	60
Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	48091.00	6524.00	4694.000	5.09482	0.000000	270	60
Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	46672.00	7943.00	6113.000	2.97198	0.002959	270	60
Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	43348.00	11267.00	6763.000	-1.99936	0.045571	270	60
Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	41785.00	12830.00	5200.000	-4.33780	0.000014	270	60
Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów	43564.50	11050.50	6979.500	-1.68253	0.092467	270	60
Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów	44715.50	9899.50	8069.500	0.04488	0.964204	270	60
Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów	46848.50	7766.50	5936.500	3.23584	0.001213	270	60

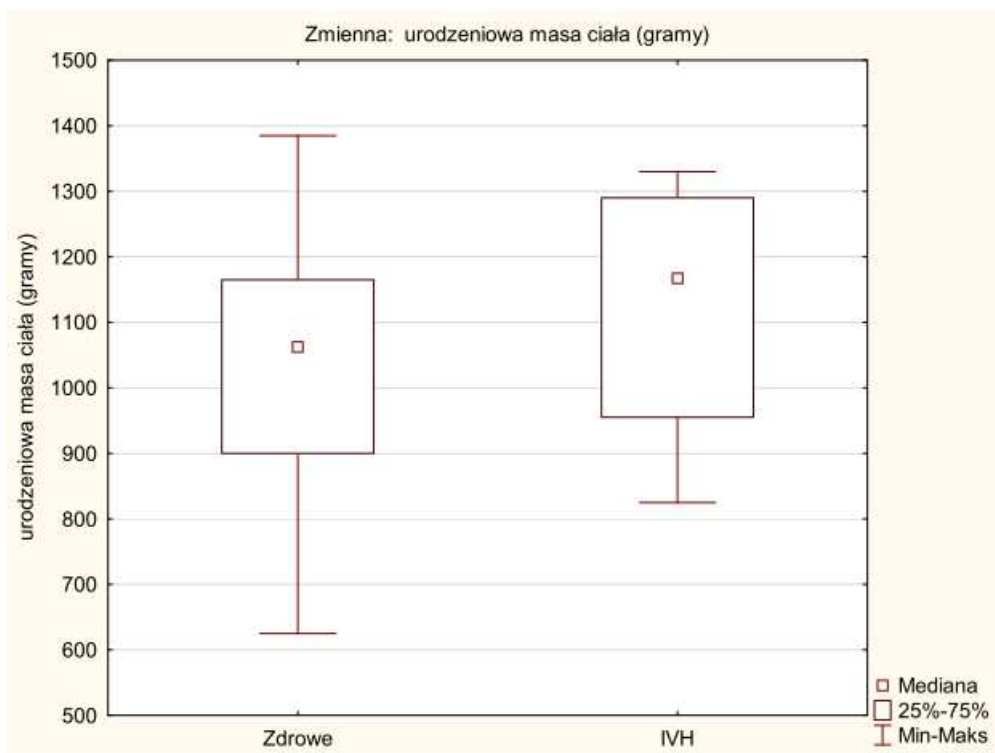
Zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie urodzeniowej masy ciała oraz czasu trwania ciąży (Tabela 16, Rycina 24 oraz Rycina 25).

Tabela 16. Porównanie noworodków z krwawieniem dokomorowym oraz zdrowych w zależności od urodzeniowej masy ciała oraz wieku postkonceptyjnego.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: IVH Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Zdrowe	Sum.rang IVH	U	Z	p	N ważn. Zdrowe	N ważn. IVH
czas trwania ciąży (tygodnie)	46260.00	8355.00	6525.000	2.40867	0.016011	270	60
urodzeniowa masa ciała (gramy)	43335.00	11280.00	6750.000	-2.02202	0.043176	270	60



Rycina 24. Porównanie noworodków z krwawieniem dokomorowym oraz zdrowych pod względem wieku postkonceptyjnego

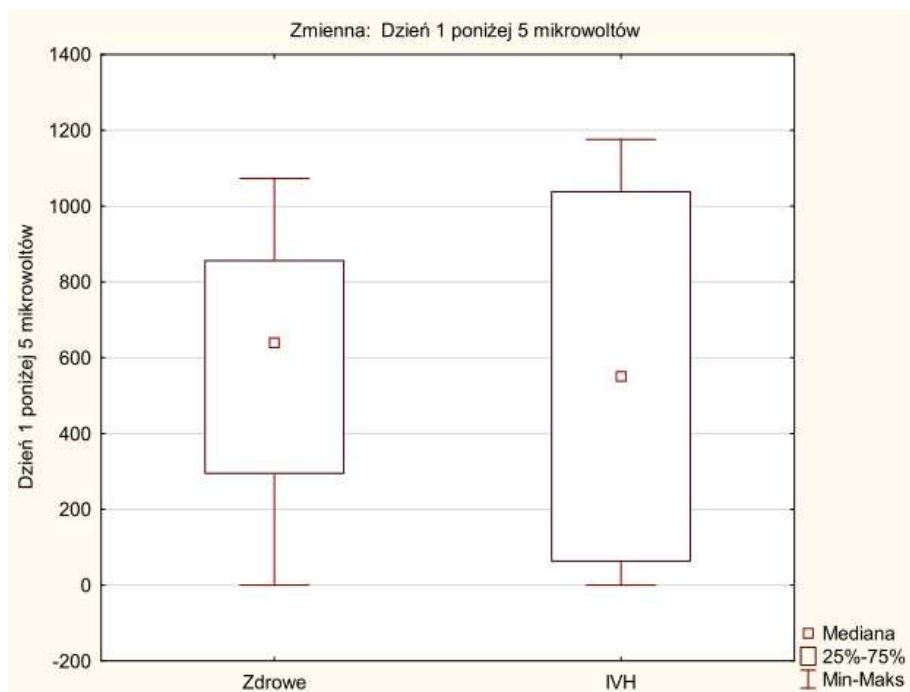


Rycina 25. Porównanie noworodków z krwawieniem dokomorowym oraz zdrowych pod względem urodzeniowej masy ciała.

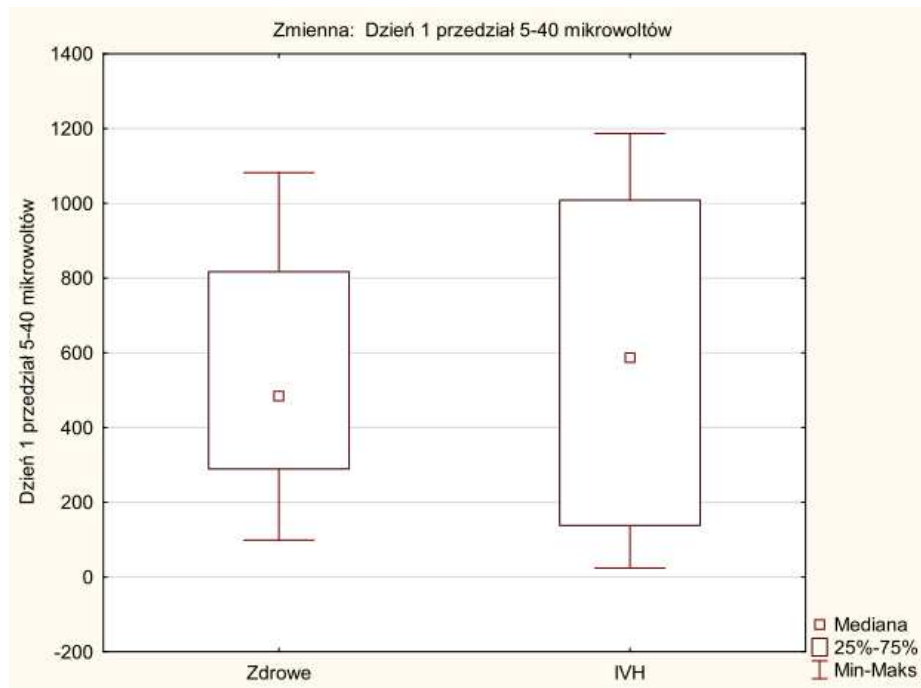
Pomiędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu trwania ciąży oraz masy urodzeniowej.

5.1.2.1 Analiza zapisów aEEG w pierwszej dobie życia

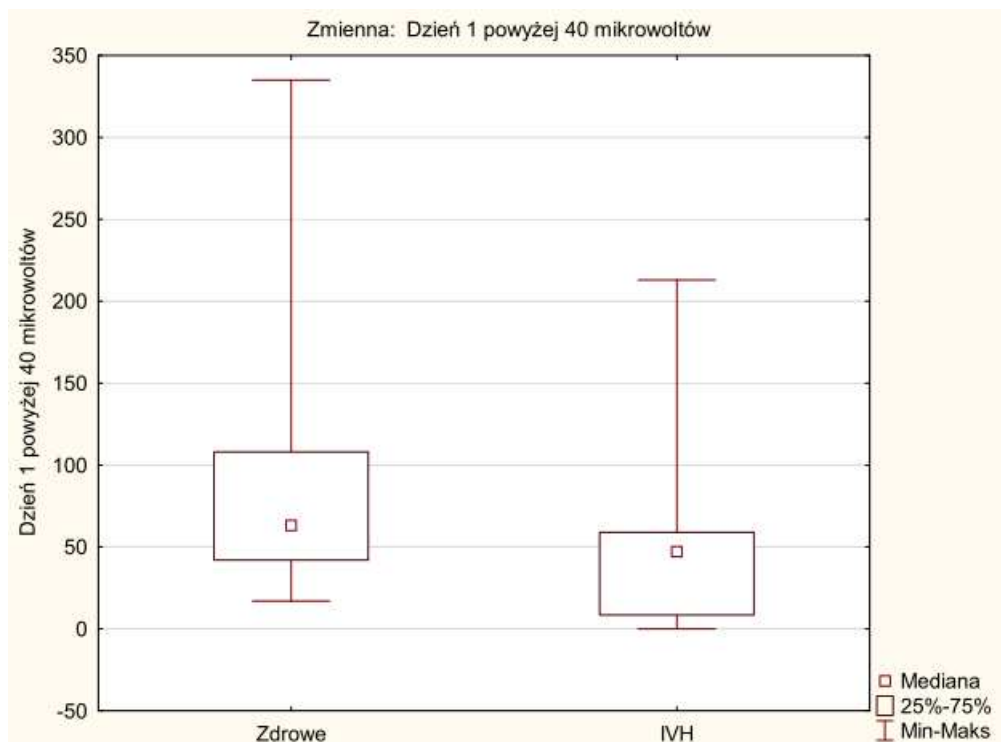
Istnieje statystycznie istotna różnica pomiędzy badanymi grupami w zakresie mocy sygnału aEEG w przedziale powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 28). W przedziale poniżej 5 oraz pomiędzy 5 a 40 nie było różnic (Rycina 26, Rycina 27).



Rycina 26. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych z noworodkami z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w pierwszej dobie życia



Rycina 27. Porównanie zapisów aEEG między grupami dzieci zdrowych i noworodkami z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.

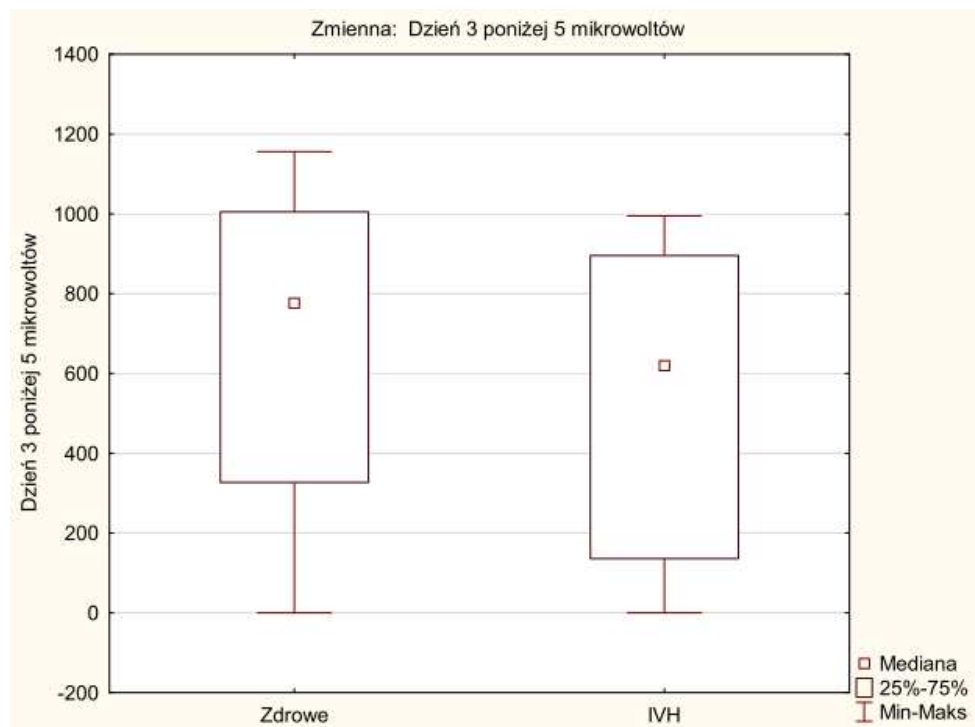


Rycina 28. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych i noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że noworodki z ciężkim krwawieniem dokomorowym w pierwszej dobie życia wykazywały niższą moc sygnału aEEG dla przedziału napięcia powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 28).

5.1.2.2 Analiza zapisów aEEG w trzeciej dobie życia

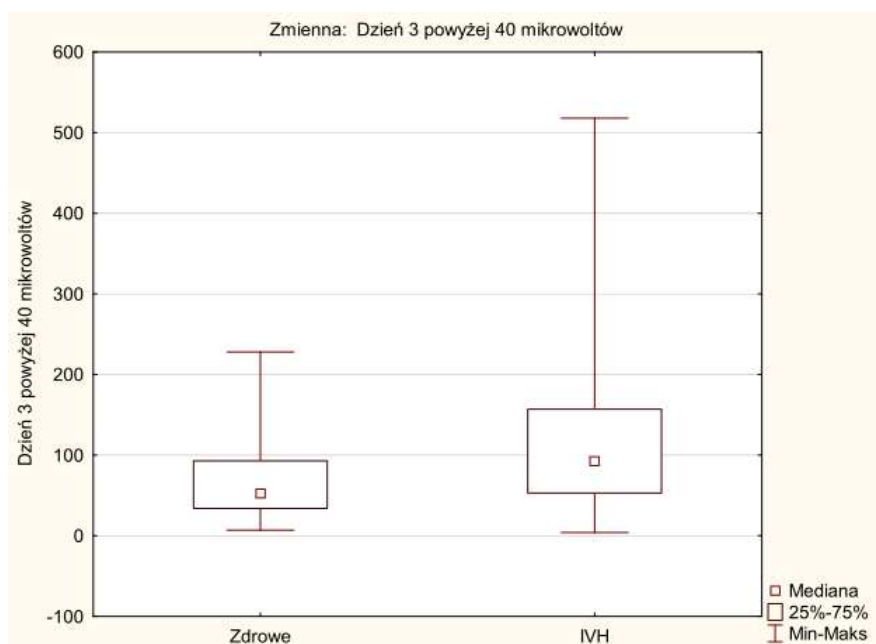
Istnieje statystycznie istotna różnica pomiędzy analizowanymi grupami w mocy sygnału aEEG dla napięcia poniżej 5 mikrowoltów oraz powyżej 40 mikrowoltów. W przedziale napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów brak istotnych różnic (Tabela 13).



Rycina 29. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych i noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.



Rycina 30. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych u noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.

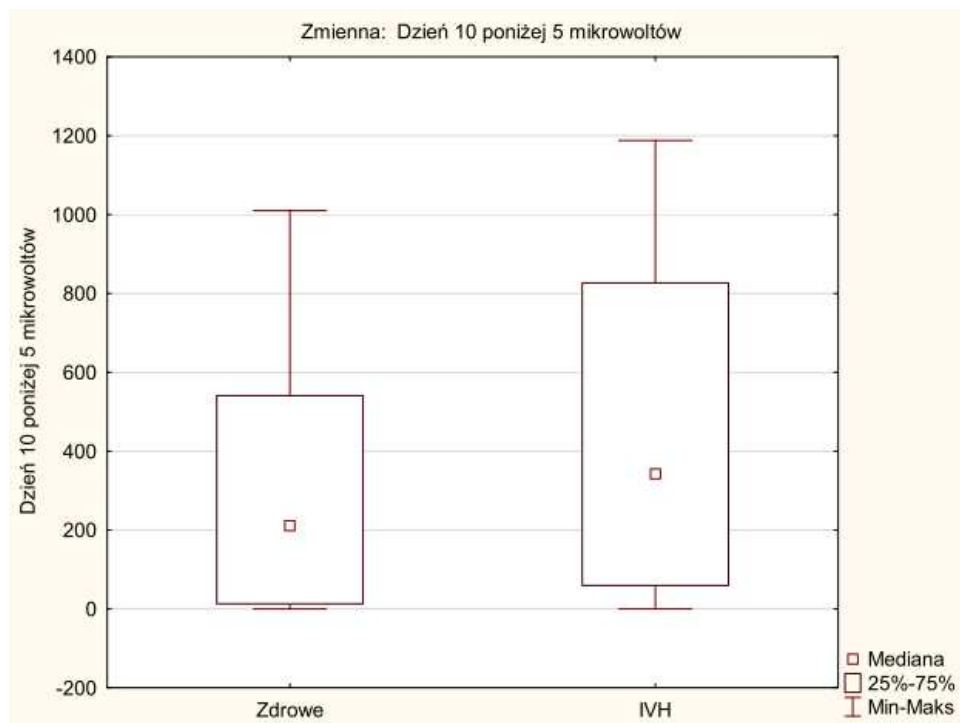


Rycina 31. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych i noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.

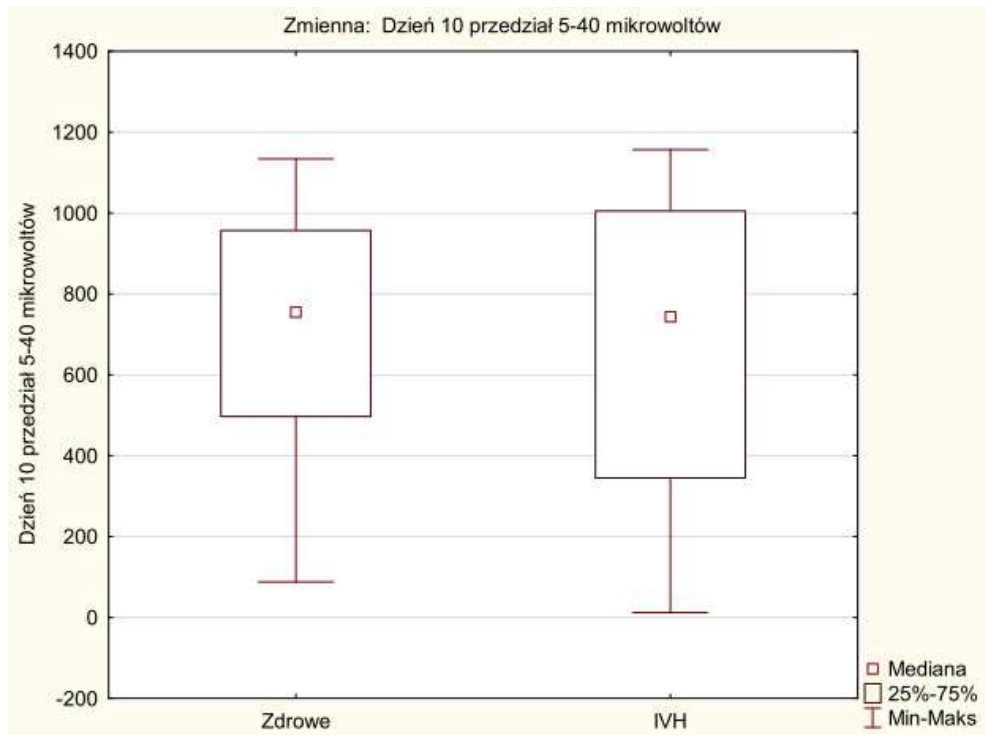
Z przeprowadzonej analizy wynika, że w trzeciej dobie życia u noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym zanotowano większą moc sygnału aEEG dla napięcia powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 31) oraz mniejszą moc w przedziale napięcia poniżej 5 mikrowoltów (Rycina 29).

5.1.2.3 Analiza zapisów aEEG w dziesiątej dobie życia

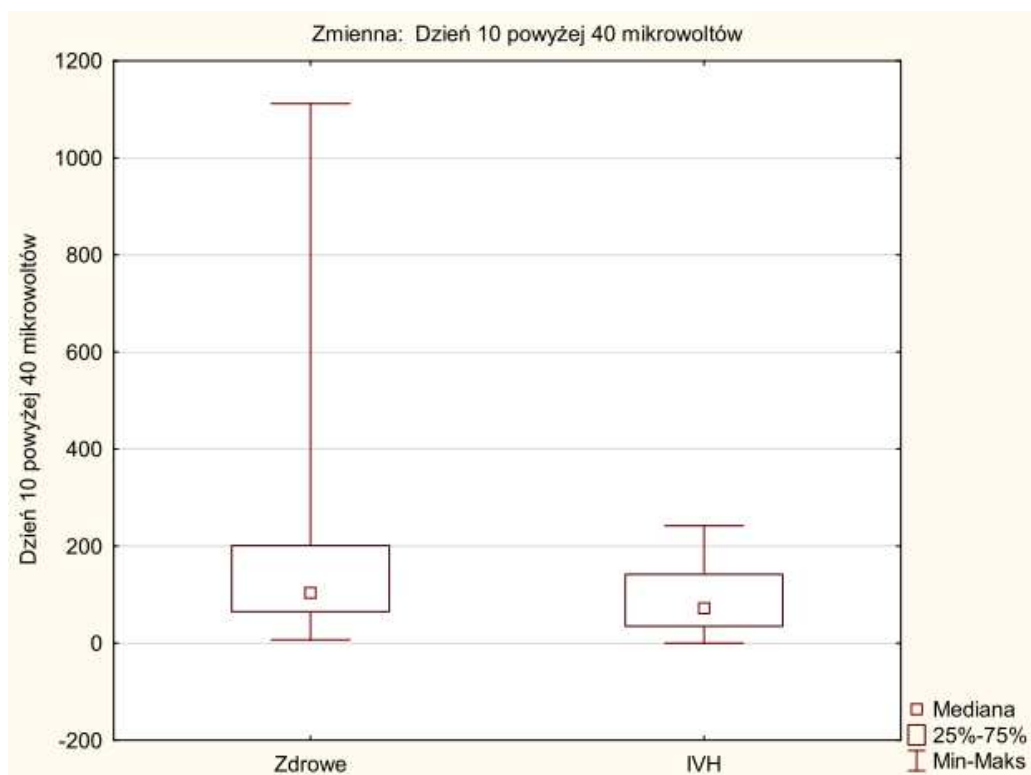
Wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w mocy sygnału aEEG dla napięcia powyżej 40 mikrowoltów. Dla napięcia poniżej 5 mikrowoltów oraz pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów nie stwierdzono różnic (Tabela 13)



Rycina 32. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych i noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w dziesiątej dobie życia.



Rycina 33. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych i noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w dziesiątej dobie życia.



Rycina 34. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych i noworodków z ciężkim krwawieniem dokomorowym dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów w dziesiątej dobie życia.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że noworodki z ciężkim krwawieniem dokomorowym w dziesiątej dobie życia wykazywały niższą moc sygnału dla napięcia powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 34).

5.1.3 Grupa noworodków z leukomalacją okołokomorową

Wyniki analizy aEEG u dzieci z leukomalacją okołokomorową zbiorczo przedstawiono w tabeli 16.

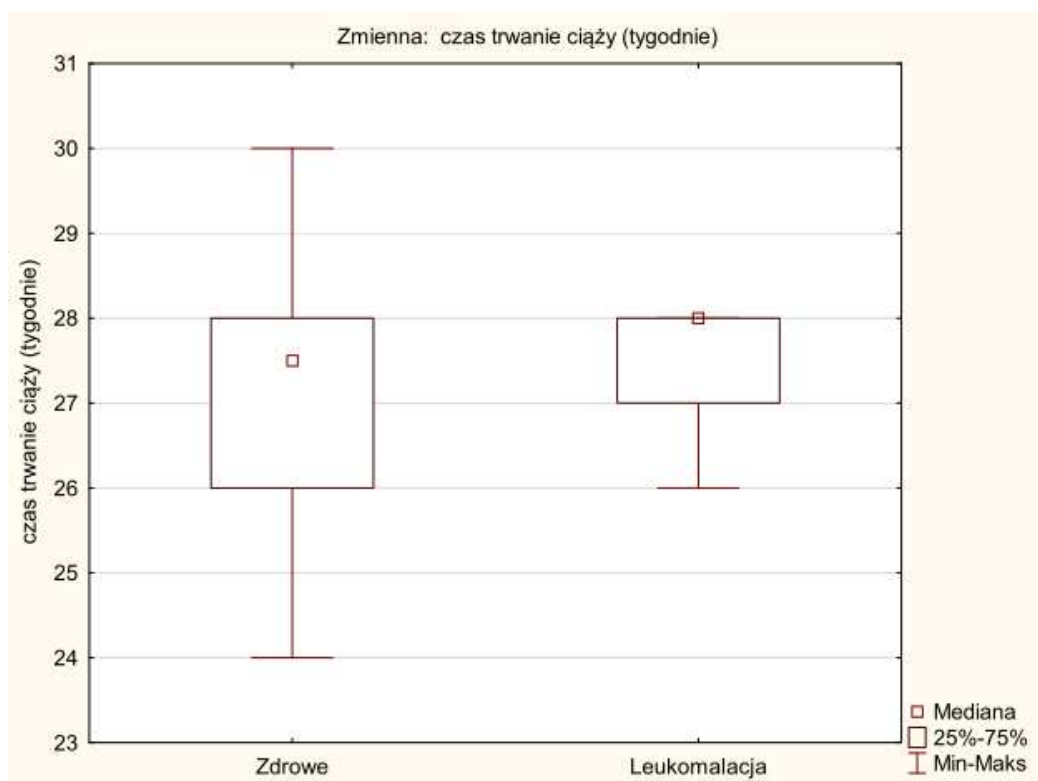
Tabela 16. Porównanie aEEG u dzieci z leukomalacją okołokomorową z grupą dzieci zdrowych.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: Leukomalacja Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Zdrowe	Sum.rang Leukomalacja	U	Z	p	N ważn. Zdrowe	N ważn. Leukomalacja
Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	45233.00	14452.00	8648.000	-1.93237	0.053314	270	75
Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	47794.50	11890.50	9040.500	1.41864	0.156005	270	75
Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	50139.00	9546.00	6696.000	4.48724	0.000007	270	75
Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	49238.00	10447.00	7597.000	3.30780	0.000940	270	75
Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	44477.00	15208.00	7892.000	-2.92169	0.003482	270	75
Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	43327.50	16357.50	6742.500	-4.42628	0.000010	270	75
Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów	45612.50	14072.50	9027.500	-1.43857	0.150274	270	75
Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów	45529.00	14156.00	8944.000	-1.54493	0.122364	270	75
Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów	47174.00	12511.00	9661.000	0.60660	0.544118	270	75

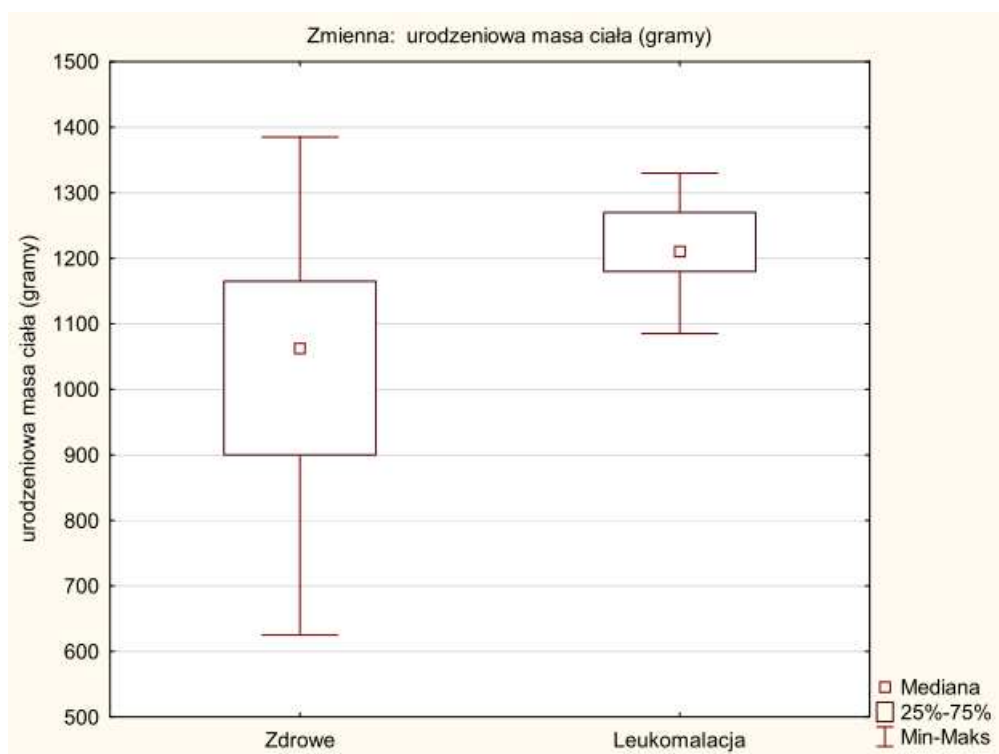
Pomiędzy grupami nie stwierdzono statystycznie istotne różnica pod względem czasu trwania ciąży. Analizowane grupy natomiast różniły się istotnie pod względem urodzeniowej masy ciała (Tabela 17).

Tabela 17. Porównanie analizowanych grup pod względem czasu trwania ciąży oraz urodzeniowej masy ciała.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: Leukomalacja Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Zdrowe	Sum.rang Leukomalacja	U	Z	p	N ważn. Zdrowe	N ważn. Leukomalacja
czas trwania ciąży (tygodnie)	46035.00	13650.00	9450.000	-0.90716	0.364321	270	75
urodzeniowa masa ciała (gramy)	41535.00	18150.00	4950.000	-6.78160	0.000000	270	75



Rycina 35. Porównanie analizowanych grup pod względem czasu trwania ciąży.

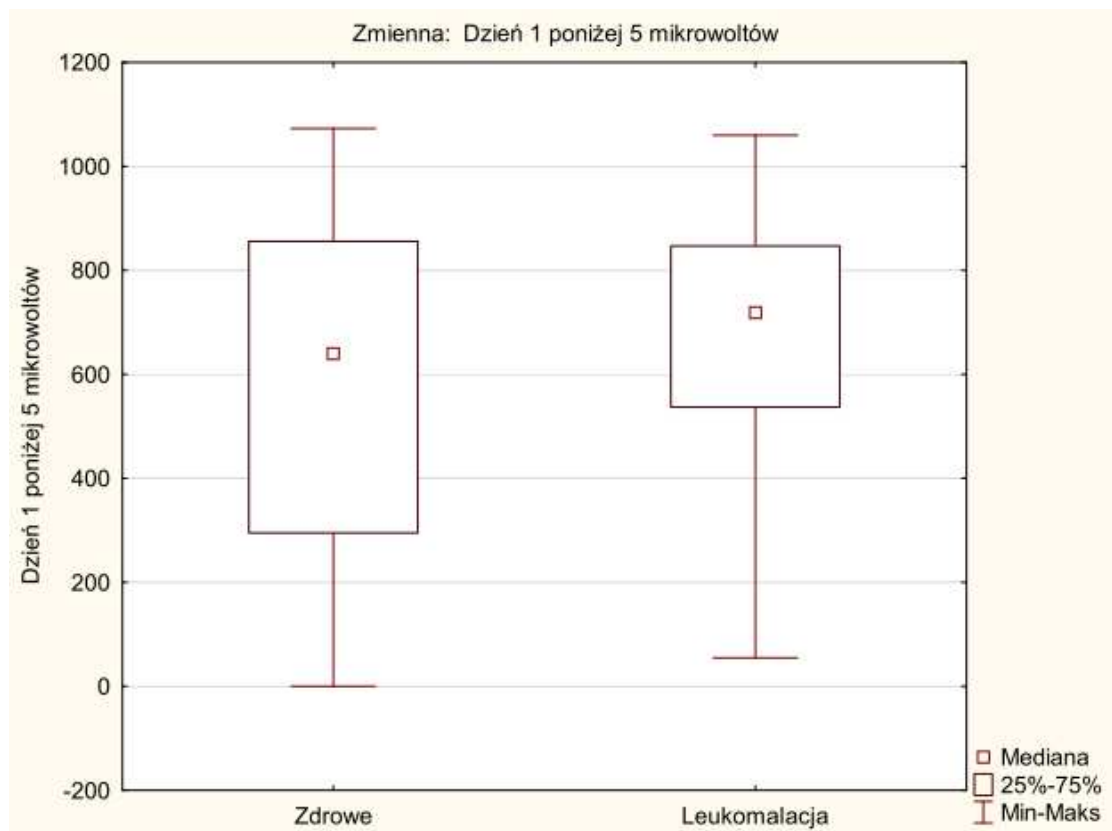


Rycina 36. Porównanie analizowanych grup pod względem urodzeniowej masy ciała.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że grupa dzieci z leukomalacją okołokomorową charakteryzowała się istotnie statystycznie większą urodzeniową masą ciała (Rycina 36).

5.1.3.1 Analiza zapisów aEEG w pierwszej dobie życia

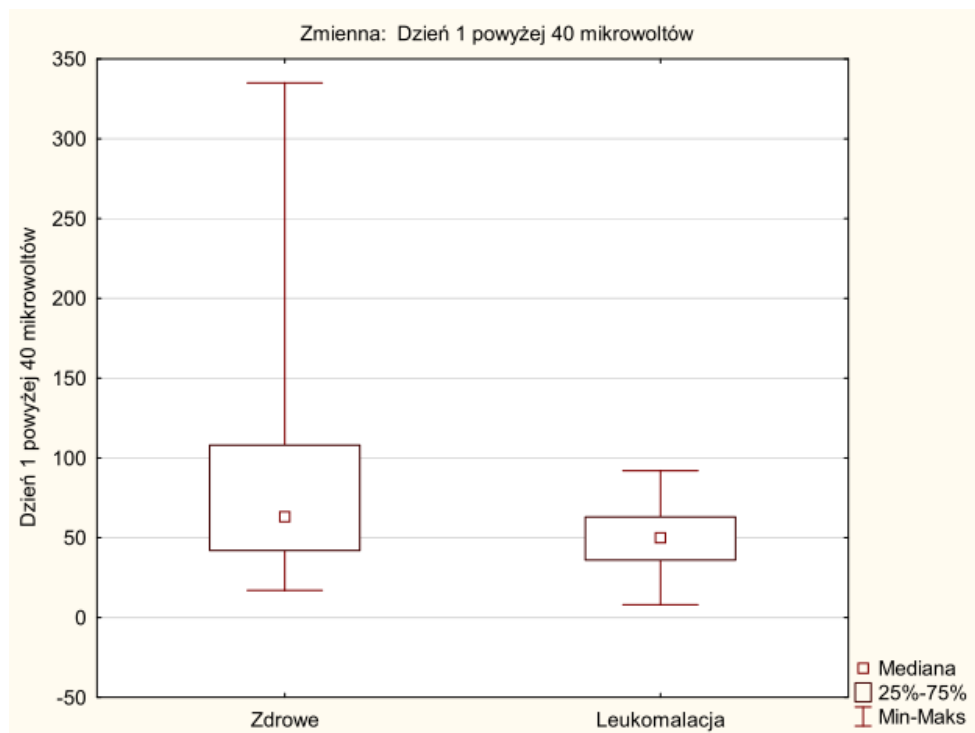
Stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie mocy sygnału aEEG dla napięcia powyżej 40 mikrowoltów. Dla wartości napięcia poniżej 5 mikrowoltów oraz pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów nie wykazano różnic istotnych statystycznie (Tabela 16).



Rycina 37. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.



Rycina 38. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.

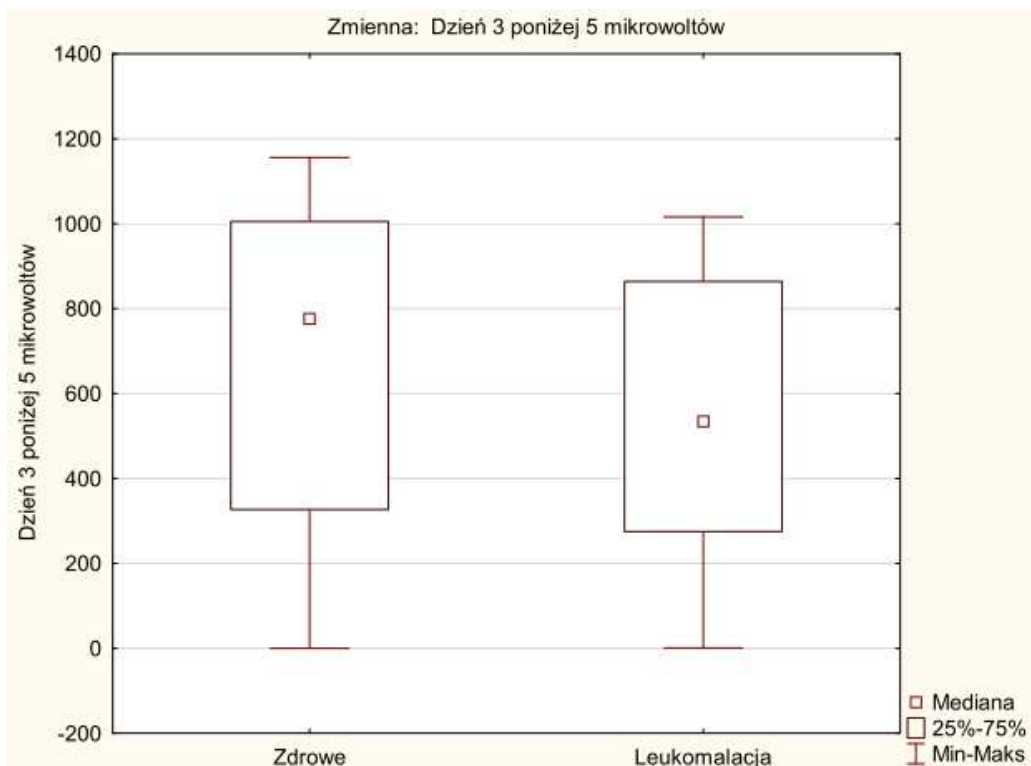


Rycina 39. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów.

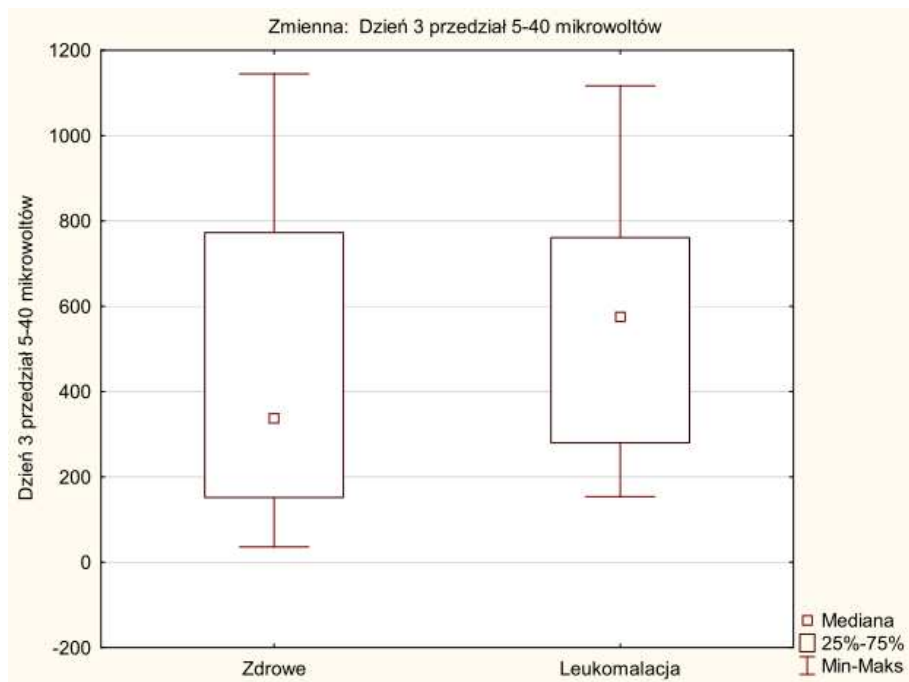
Z przeprowadzonej analizy wynika, że dzieci z leukomalacją w pierwszej dobie życia wykazywały niższą moc sygnału aEEG dla wartości napięcia powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 39).

5.1.3.2 Analiza zapisów aEEG w trzeciej dobie życia

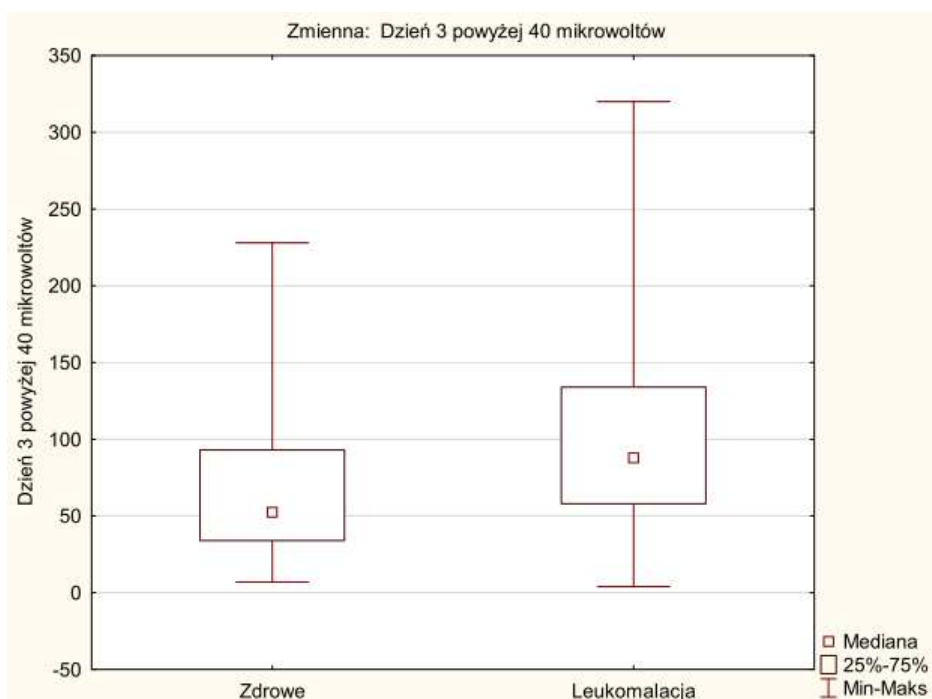
Stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie mocy sygnału aEEG dla wartości napięcia poniżej 5 mikrowoltów, pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów oraz powyżej 40 mikrowoltów (Tabela 16).



Rycina 40. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.



Rycina 41. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.

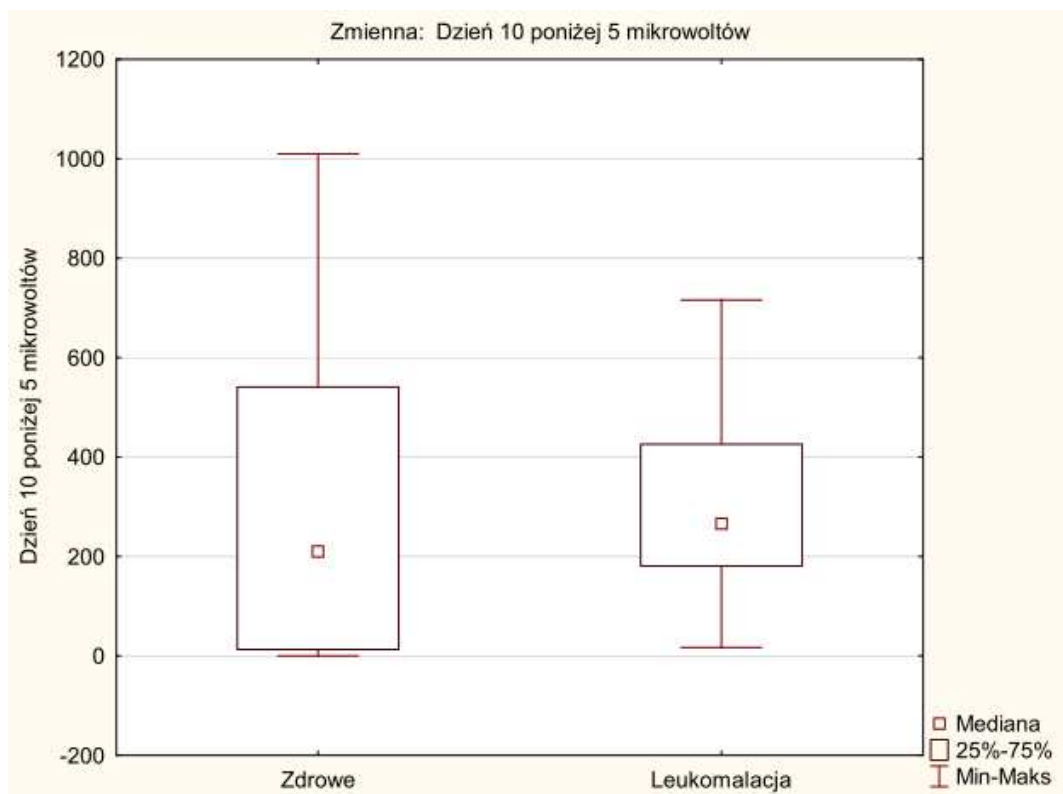


Rycina 42. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że noworodki z leukomalacją okołokomorową w trzeciej dobie życia wykazywały istotnie niższą moc sygnału aEEG dla napięcia poniżej 5 (Rycina 40) oraz wyższą moc w przedziale napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów (Rycina 41) oraz powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 42).

5.1.3.3 Analiza zapisów aEEG w dziesiątej dobie życia

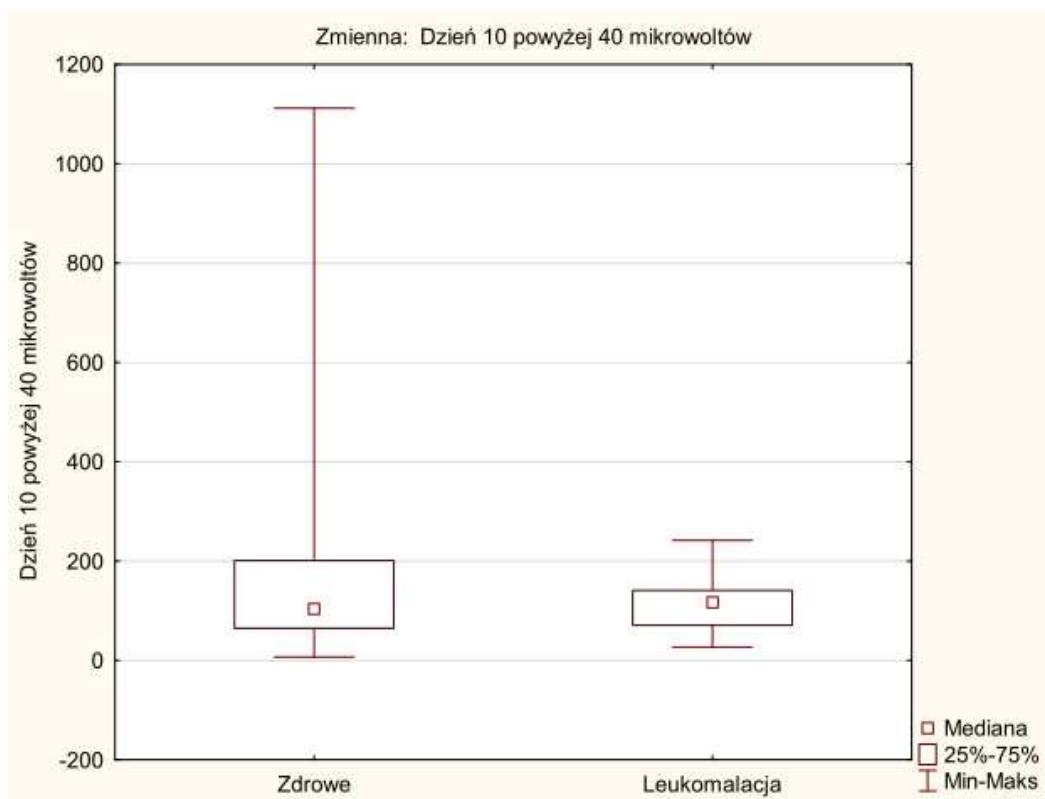
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w analizie zapisów aEEG pomiędzy dziećmi zdrowymi oraz z leukomalacją okołokomorową.



Rycina 43. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w dziesiątej dobie życia.



Rycina 44. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w dziesiątej dobie życia.



Rycina 45. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że w dziesiątej dobie życia zapisy nie różniły się w sposób istotny (Rycina 43, Rycina 44), jednak moc sygnału dla wartości napięcia powyżej 40 mikrowoltów w grupie noworodków z leukomalacją wykazywała mniejszą zmienność (Rycina 45).

5.1.4 Grupa noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy

Wyniki porównania grupy noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy z grupą dzieci zdrowych przedstawiono zbiorczo w tabeli 18.

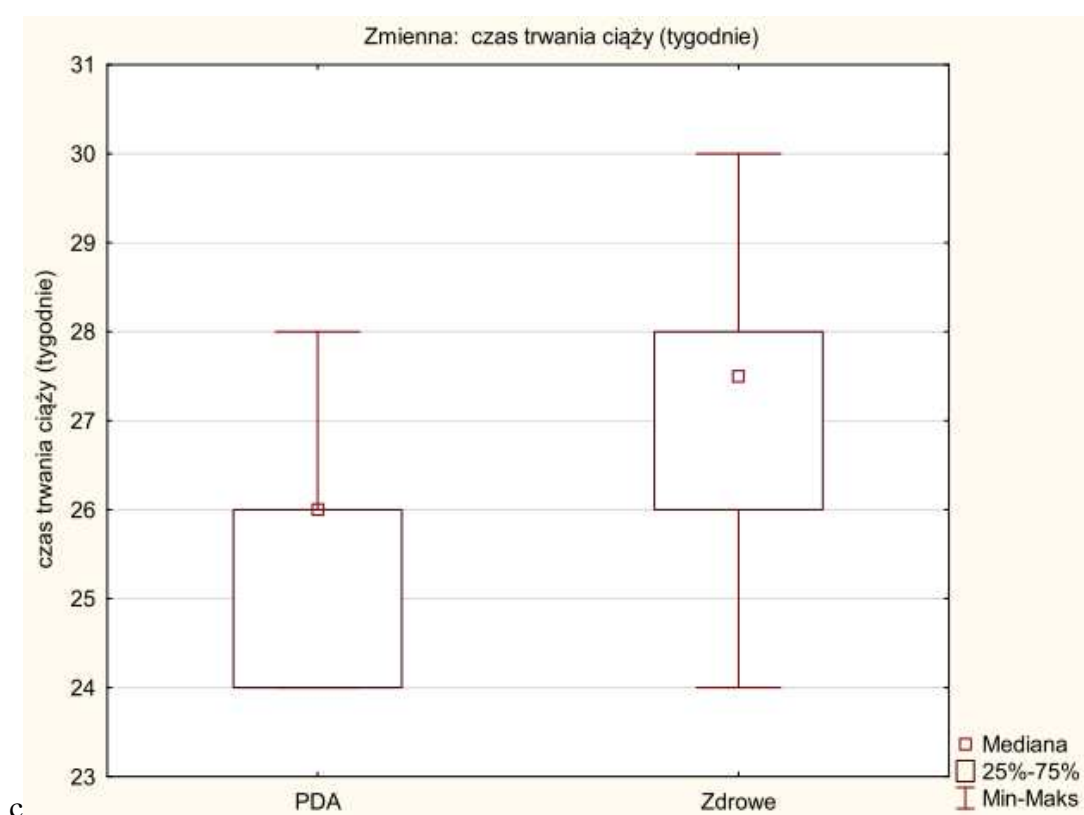
Tabela 18. Porównanie zapisów aEEG w grupie dzieci istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy z grupą dzieci zdrowych.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: PDA Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang PDA	Sum.rang Zdrowe	U	Z	p	N ważn. PDA	N ważn. Zdrowe
Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	20368.00	44612.00	8027.00	4.82180	0.000001	90	270
Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	12340.00	52640.00	8245.00	-4.56669	0.000005	90	270
Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	11769.50	53210.50	7674.50	-5.23426	0.000000	90	270
Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	15697.00	49283.00	11602.00	-0.64036	0.521939	90	270
Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	16855.00	48125.00	11540.00	0.71287	0.475927	90	270
Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	18114.50	46865.50	10280.50	2.18613	0.028806	90	270
Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów	21820.50	43159.50	6574.50	6.53347	0.000000	90	270
Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów	12625.50	52354.50	8530.50	-4.23277	0.000023	90	270
Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów	10029.00	54951.00	5934.00	-7.26979	0.000000	90	270

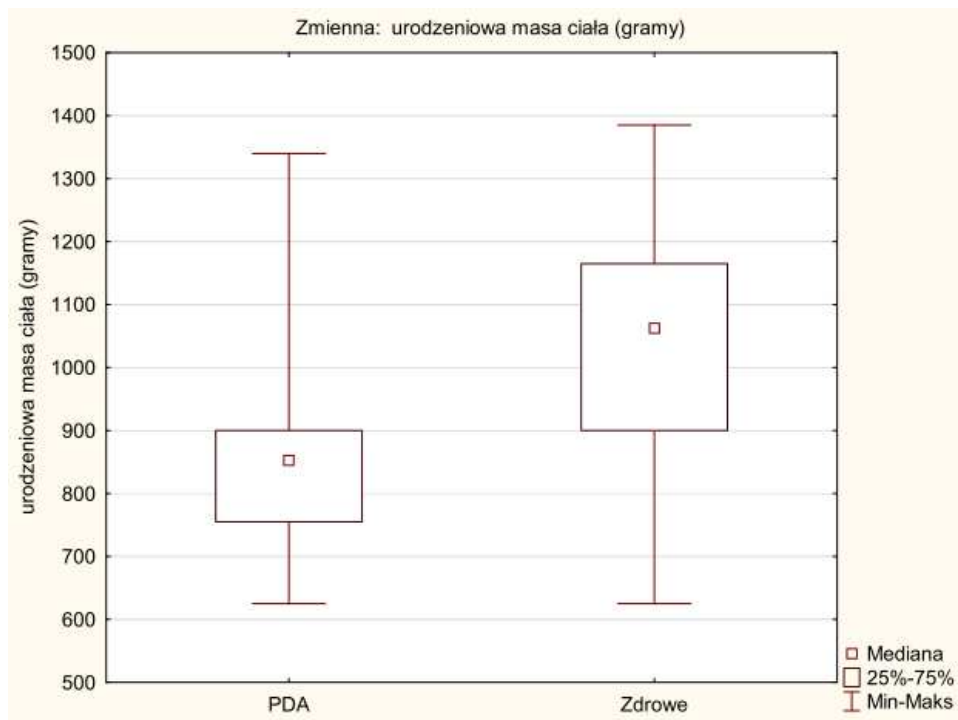
Istniała statystycznie istotna różnica pomiędzy grupami w zakresie czasu trwania ciąży oraz urodzeniowej masy ciała (Tabela 19).

Tabela 19. Porównanie grupy noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy i grupy dzieci zdrowych od czasu trwania ciąży oraz urodzeniowej masy ciała.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: PDA Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang PDA	Sum.rang Zdrowe	U	Z	p	N ważn. PDA	N ważn. Zdrowe
czas trwania ciąży (tygodnie)	10620.00	54360.00	6525.000	-6.70315	0.000000	90	270
urodzeniowa masa ciała (gramy)	9720.00	55260.00	5625.000	-7.64925	0.000000	90	270



Rycina 46. Porównanie zapisów aEEG pomiędzy grupą dzieci zdrowych i z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy w zależności od czasu trwania ciąży.

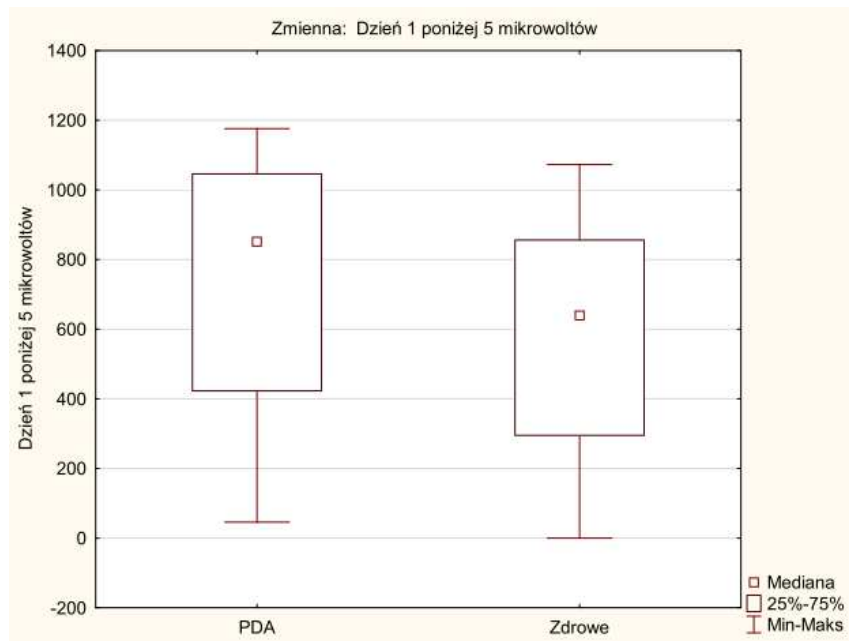


Rycina 47. Porównanie zapisów aEEG pomiędzy grupą dzieci zdrowych i z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy w zależności od urodzeniowej masy ciała.

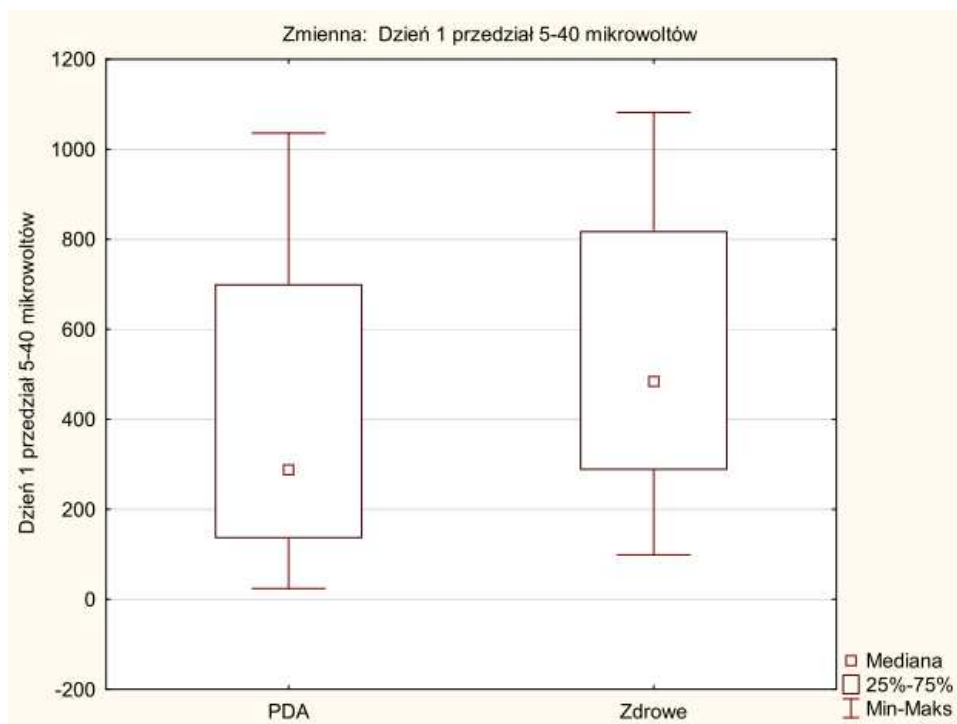
Z przeprowadzonej analizy wynika, że grupa noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy obejmowała dzieci o krótszym czasie trwania ciąży oraz masie ciała w porównaniu z grupą dzieci zdrowych (Rycina 46, Rycina 47).

5.1.4.1 Analiza zapisów aEEG w pierwszej dobie życia

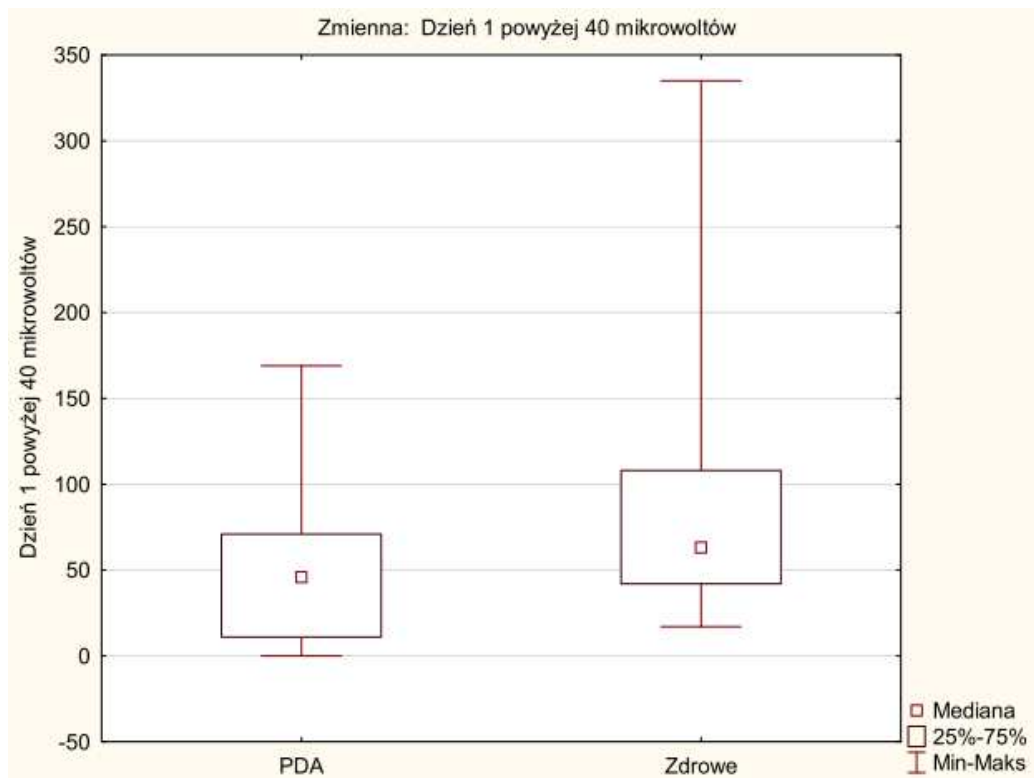
Wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą dzieci zdrowych i grupą dzieci z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy w zakresie mocy sygnału aEEG dla każdego przedziału napięcia (Tabela 18).



Rycina 48. Porównanie zapisów aEEG dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.



Rycina 49. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.

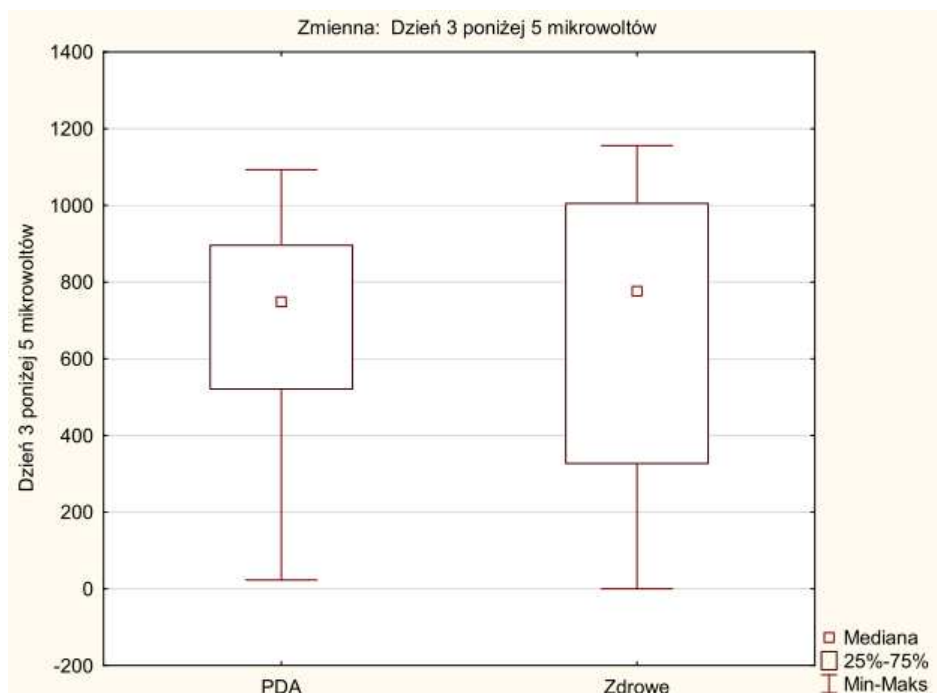


Rycina 50. Porównanie zapisów aEEG u dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów w pierwszej dobie życia.

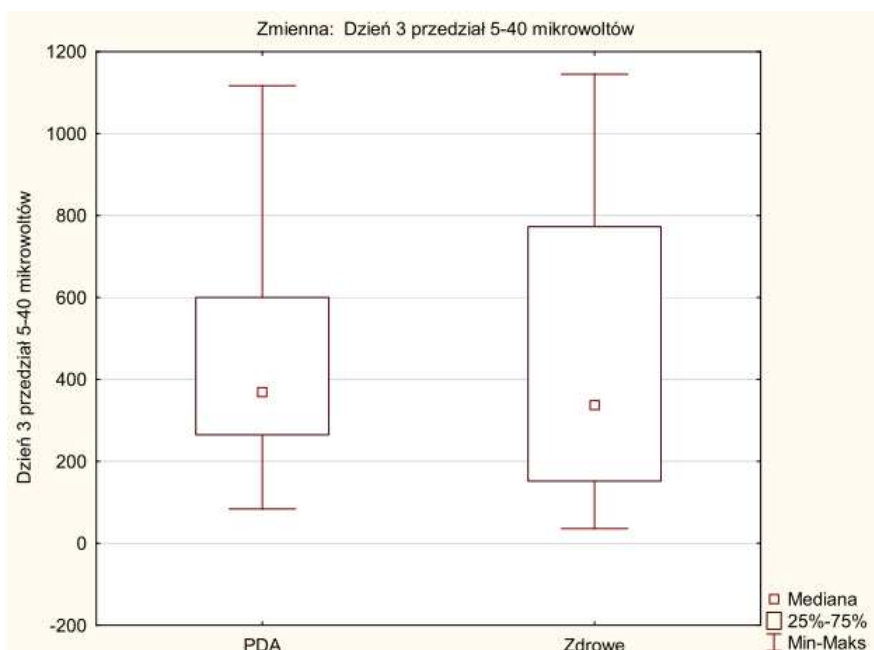
Z przeprowadzonej analizy wynika, że moc sygnału aEEG w grupie noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem przez przewód tętniczy była znacząco niższa w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów (Rycina 49) i powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 50) oraz znacząco wyższa w przedziale poniżej 5 mikrowoltów (Rycina 48).

5.1.4.2 Analiza zapisów aEEG w trzeciej dobie życia

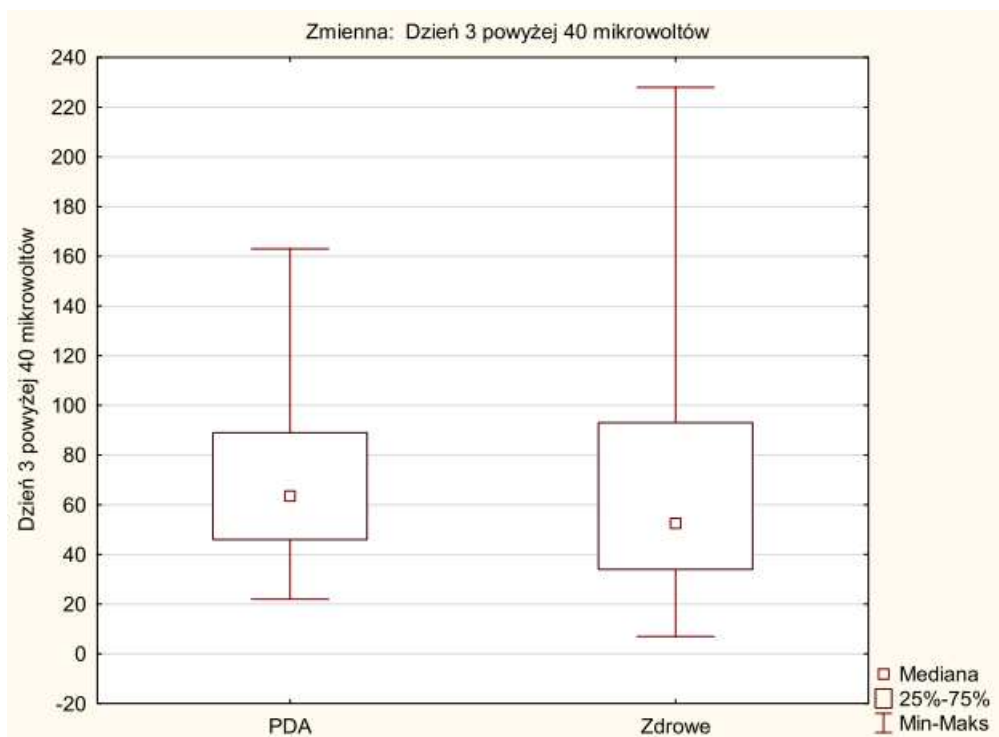
Zaobserwowano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami (Tabela 18).



Rycina 51. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.



Rycina 52. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.

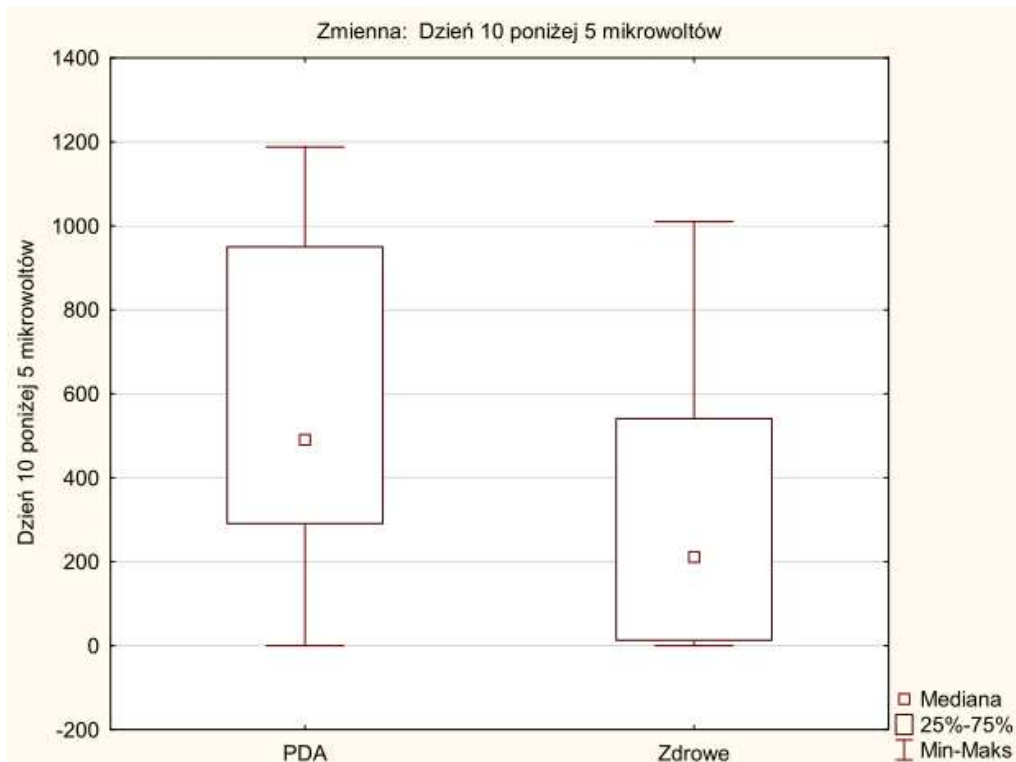


Rycina 53. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów w trzeciej dobie życia.

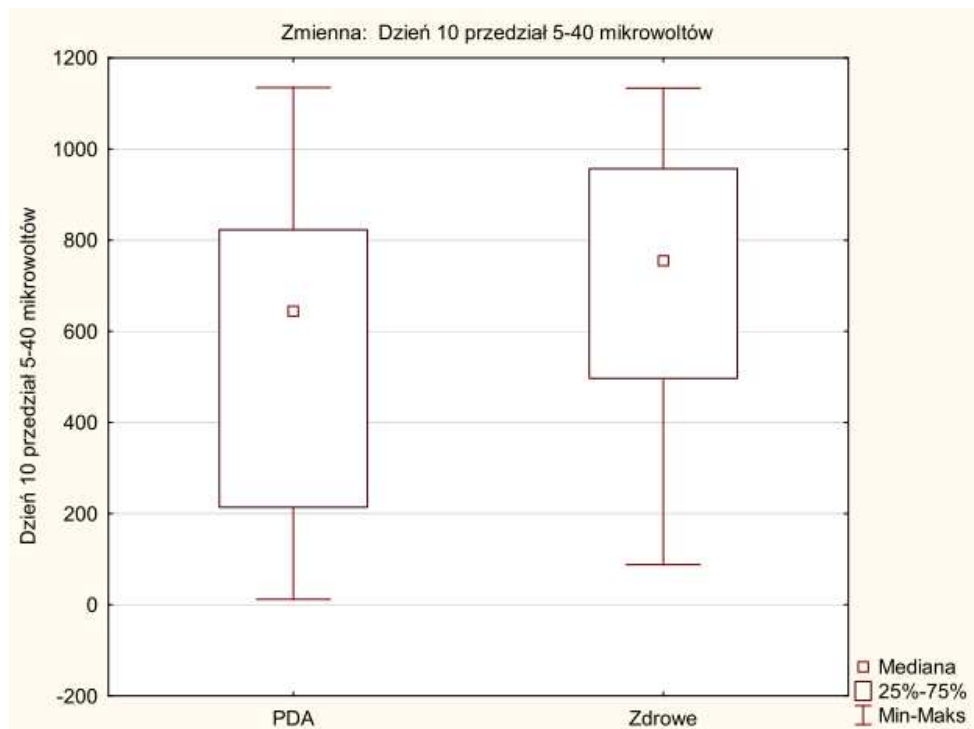
Z przeprowadzonej analizy wynika, że moc sygnału aEEG była porównywalna w obu grupach dla każdego przedziału napięcia(Rycina 51, Rycina 52, Rycina 53).

5.1.4.3 Analiza zapisów aEEG w dziesiątej dobie życia

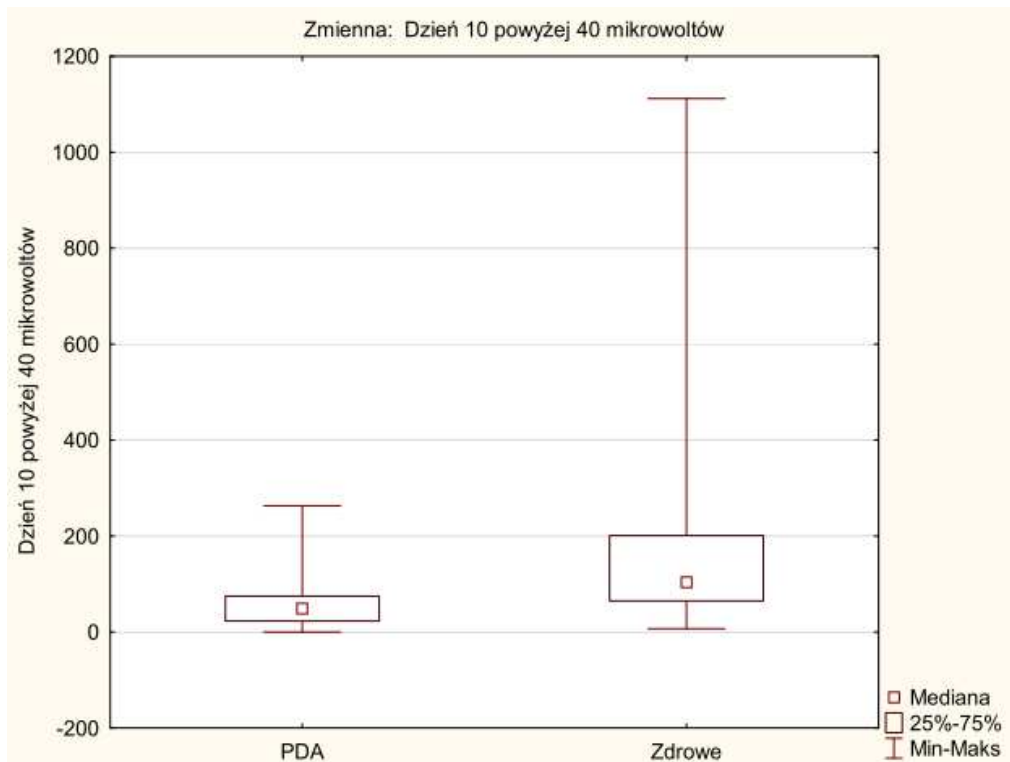
Istniały statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie mocy sygnału aEEG dla każdego przedziału napięcia (Tabela 18).



Rycina 54. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów w dziesiątej dobie życia.



Rycina 55. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w dziesiątej dobie życia.



Rycina 56. Porównanie zapisów aEEG w grupach dzieci zdrowych z noworodkami z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy dla mocy sygnału w przedziale powyżej 40 mikrowoltów w dziesiątej dobie życia.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że noworodki z przetrwałym przewodem tętniczym wykazywały istotnie większą moc sygnału aEEG w przedziale napięcia poniżej 5 mikrowoltów (Rycina 54) oraz znacząco mniejszą moc dla napięcia w przedziale pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów (Rycina 55) oraz powyżej 40 mikrowoltów (Rycina 56).

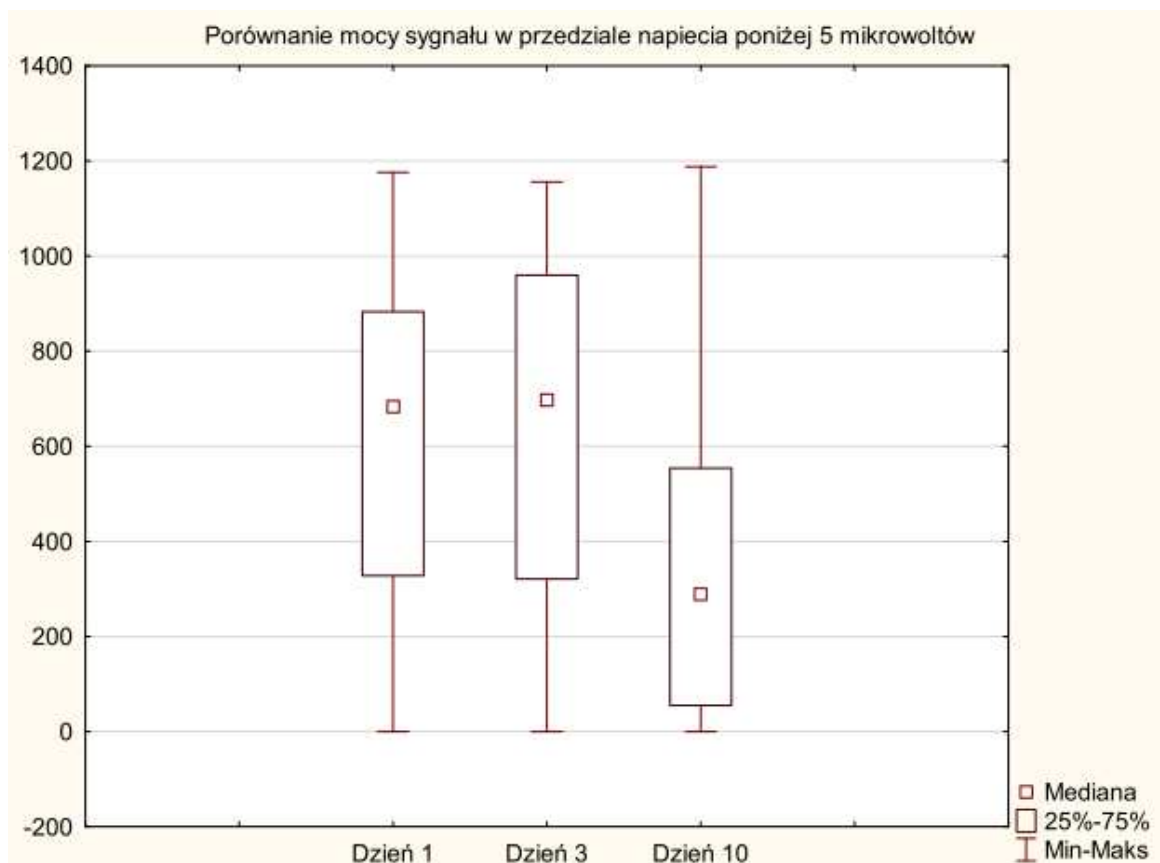
5.2 Analiza zmienności mocy sygnału aEEG w zależności od doby życia

5.2.1 Analiza mocy sygnału dla poziomu napięcia poniżej 5 mikrowoltów

Dla powyższego przedziału istnieje zależność istotna statystycznie pomiędzy dobą pierwszą, trzecią oraz dziesiątą (Tabela 20).

Tabela 20. Analiza mocy sygnału aEEG w zależności od doby badania dla poziomu napięcia 5 mikrowoltów.

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla Chi kwad. ANOVA (N = 450 , df 2) =145.7809 p 0.00000 Współczynnik zgodności= .16198 r śred. rang = .16011			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	SD
Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	2.124444	956.000	606.2156	342.9858
Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	2.321111	1044.500	625.4400	367.3415
Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów	1.554444	699.500	355.9867	324.3688



Rycina 57. Zmienność mocy sygnału aEEG w zależności od doby życia dla napięcia poniżej 5 mikrowoltów.

Analiza testów wykazała istotne statystycznie różnice w zmienności sygnałów aEEG w poszczególnych dobach życia. Moc sygnału w dziesiątej dobie życia była zdecydowanie niższa niż w pierwszej oraz w trzeciej dobie. Pomiędzy pierwszą, a trzecią dobą różnice również były istotne statystycznie (Rycina 57, Tabela 21).

Tabela 21. Porównanie mocy sygnału aEEG w przedziale napięcia poniżej 5 mikrowoltów w zależności od doby życia dziecka.

	Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 88.0559840660009 na poziomie istotności= .01		
	1 Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	2 Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	3 Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów
Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	---	88.5	256.5
Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	88.5	---	345
Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów	256.5	345	---

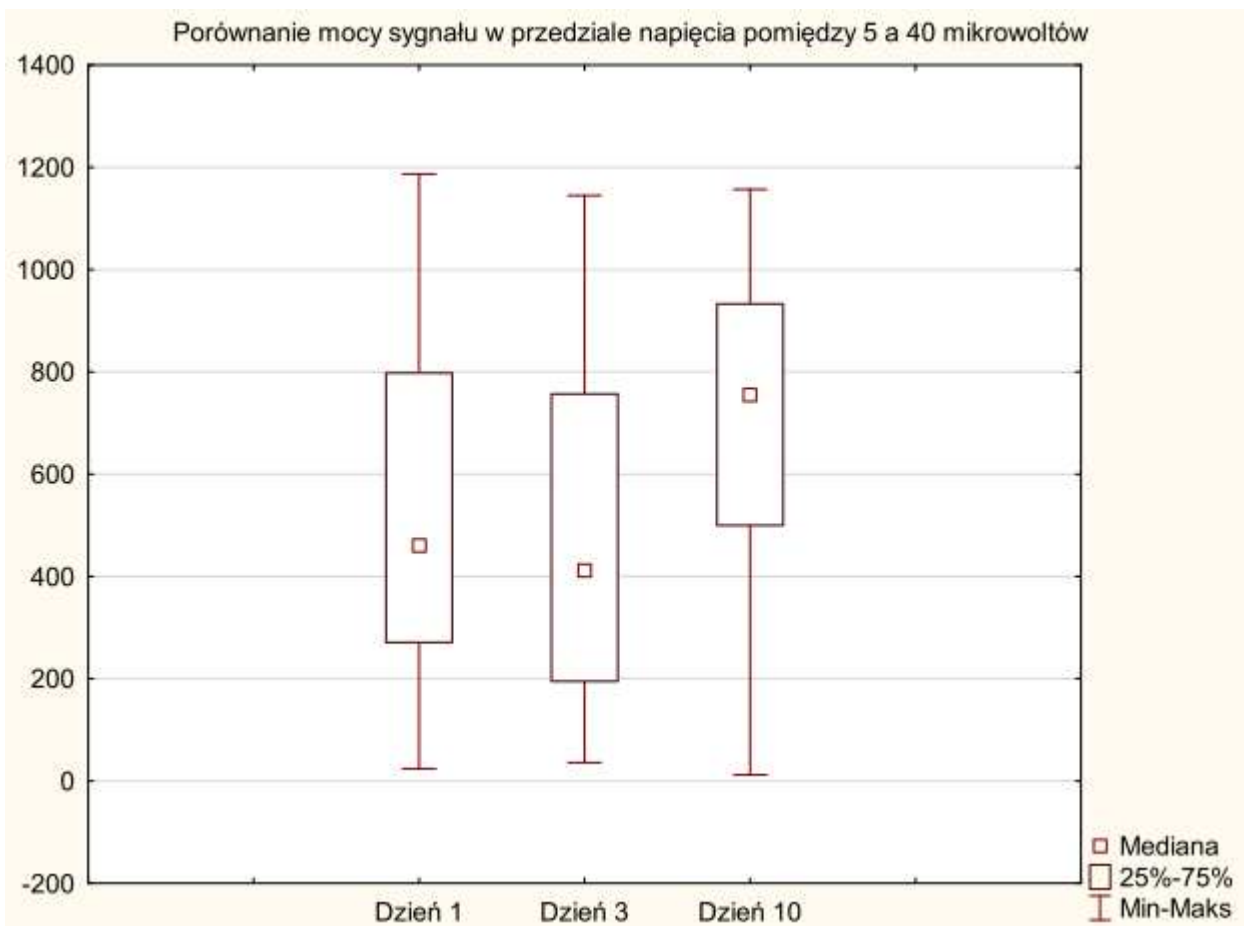
	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > .195679964591113 na poziomie istotności= .01		
	1 Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	2 Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	3 Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów
Dzień 1 poniżej 5 mikrowoltów	---	0.196666667	0.57
Dzień 3 poniżej 5 mikrowoltów	0.196666667	---	0.766666667
Dzień 10 poniżej 5 mikrowoltów	0.57	0.766666667	---

5.2.2 Analiza mocy sygnału aEEG dla przedział napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w zależności od doby życia

Dla powyższego przedziału stwierdzono statystycznie istotne różnice w mocy sygnału aEEG pomiędzy poszczególnymi badaniami wykonanymi w odpowiednio pierwszej, trzeciej oraz dziesiątej dobie życia (Tabela 22).

Tabela 22. Porównanie zmienności sygnału aEEG w zależności od doby życia dla przedziału napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów.

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla Chi kwad. ANOVA (N = 450 , df 2) =90.21135 p 0.00000 Współczynnik zgodności= .10023 r śred. rang = .09823			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	SD
Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	1.933333	870.000	523.5333	309.4139
Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	1.722222	775.000	490.6822	328.1152
Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów	2.344444	1055.000	704.4533	287.1644



Rycina 58. Zmienność mocy sygnału aEEG w zależności od doby życia dla napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów.

Analiza wykonanych testów wykazała, że istniały istotne różnice w mocy sygnału aEEG pomiędzy poszczególnymi dniami badania (Rycina 58, Tabela 23)

Tabela 23. Porównanie mocy sygnału aEEG w przedziale napięcia pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów w zależności od doby życia dziecka.

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > .195679964591113 na poziomie istotności= .01		
	1 Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	2 Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	3 Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów
Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	---	0.211111111	0.411111111
Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	0.211111111	---	0.622222222
Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów	0.411111111	0.622222222	---

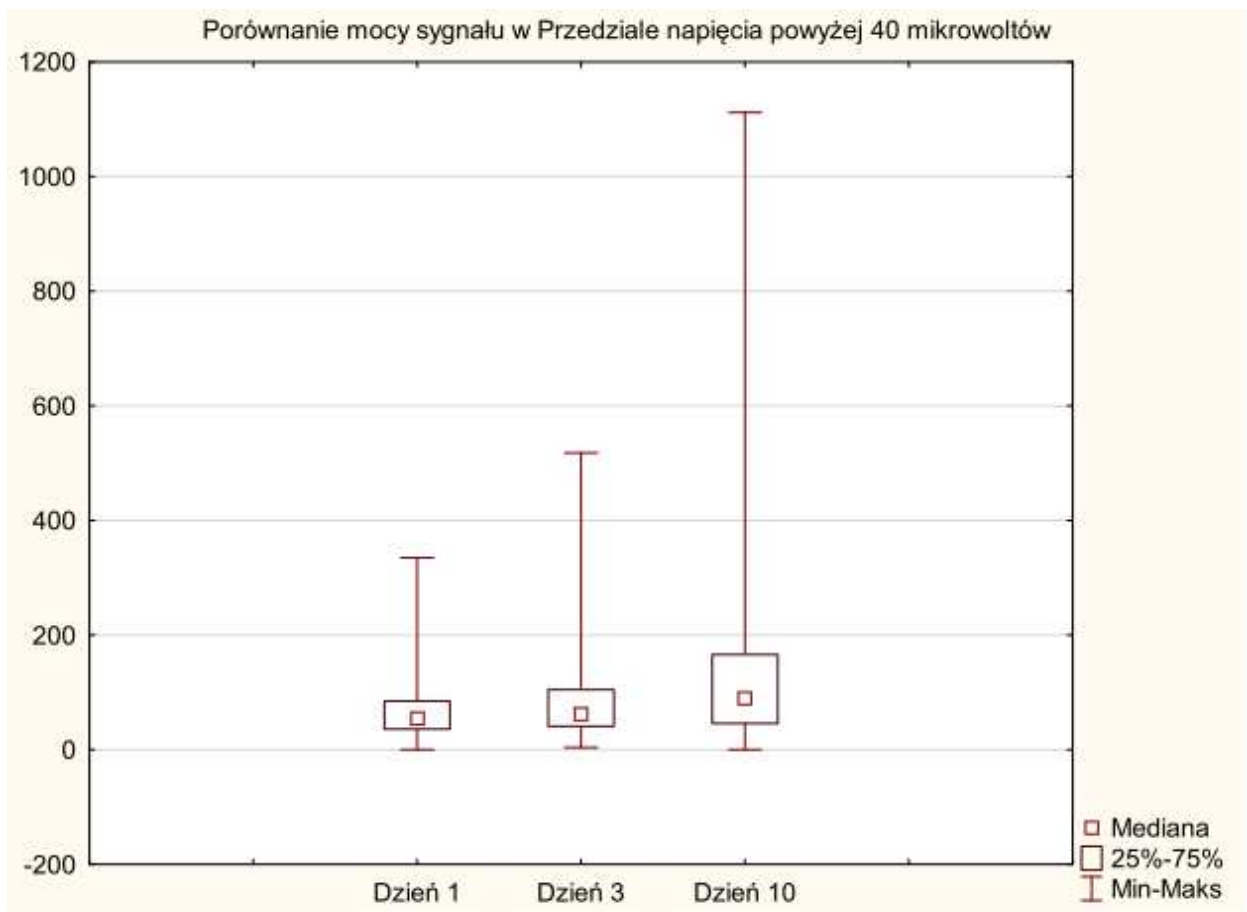
	Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 88.0559840660009 na poziomie istotności= .01		
	1 Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	2 Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	3 Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów
Dzień 1 przedział 5-40 mikrowoltów	---	95	185
Dzień 3 przedział 5-40 mikrowoltów	95	---	280
Dzień 10 przedział 5-40 mikrowoltów	185	280	---

5.2.3 Analiza mocy sygnału aEEG w zależności od doby życia dla przedziału napięcia powyżej 40 mikrowoltów.

Dla powyższego przedziału napięcia stwierdzono statystycznie istotne różnice w mocy sygnału aEEG w zależności od doby życia (Tabela 24).

Tabela 24. Porównanie zmienności sygnału aEEG w zależności od doby życia dla przedziału napięcia powyżej 40 mikrowoltów.

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla Chi kwad. ANOVA (N = 450 , df 2) =53.76405 p .00000 Współczynnik zgodności= .05974 r śred. rang = .05764			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	SD
Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	1.824444	821.000	70.2222	53.2367
Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	1.896667	853.500	83.8222	71.2363
Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów	2.278889	1025.500	139.5267	173.9416



Rycina 59. Zmienność mocy sygnału aEEG w zależności od doby badania dla napięcia powyżej 40 5 mikrowoltów.

Na podstawie wykonanych testów wynika, że statystycznie istotna różnica w mocy sygnału występuje pomiędzy pierwszą a dziesiątą dobą oraz trzecią a dziesiątą. Brak jest różnic między pierwszą a trzecią dobą życia (Rycina 59, Tabela 25).

Tabela 25. Porównanie mocy sygnału aEEG w przedziale napięcia powyżej 40 mikrowoltów w zależności od doby życia dziecka.

	Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 88.0559840660009 na poziomie istotności= .01		
	1 Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	2 Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	3 Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów
Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	---	32.5	204.5
Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	32.5	---	172
Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów	204.5	172	---

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > .195679964591113 na poziomie istotności= .01		
	1 Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	2 Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	3 Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów
Dzień 1 powyżej 40 mikrowoltów	---	0.0722222222	0.4544444444
Dzień 3 powyżej 40 mikrowoltów	0.0722222222	---	0.3822222222
Dzień 10 powyżej 40 mikrowoltów	0.4544444444	0.3822222222	---

5.3 Analiza utlenowania mózgowego w zależności od wybranych stanów klinicznych

5.3.1 Porównanie grupy dzieci zdrowych z grupa dzieci chorych

Przeprowadzono porównanie wartości średnich, mediany oraz wariancji wartości utlenowania tkankowego w pierwszej, trzeciej oraz dziesiątej dobie życia pomiędzy grupą dzieci chorych oraz zdrowych. W przeprowadzonej analizie nie wykryto różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami (Tabela 26).

Tabela 26. Porównanie wartości utlenowania mózgowego mierzonego metodą NIRS pomiędzy grupą dzieci chorych i zdrowych.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: Dzieci chore Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Chore	Sum.rang Zdrowe	U	Z	p	N ważn. Chore	N ważn. Zdrowe
1 dzień wartości średnie	181.0000	284.0000	103.0000	-0.190500	0.848917	12	18
3 dzień wartości średnie	191.0000	274.0000	103.0000	0.190500	0.848917	12	18
10 dzień wartości średnie	203.0000	262.0000	91.0000	0.698501	0.484865	12	18
1 dzień mediana	180.0000	285.0000	102.0000	-0.233249	0.815568	12	18
3 dzień mediana	188.0000	277.0000	106.0000	0.063635	0.949261	12	18
10 dzień mediana	204.5000	260.5000	89.5000	0.763872	0.444944	12	18
1 dzień wariancja	216.0000	249.0000	78.0000	1.248835	0.211726	12	18
3 dzień wariancja	181.0000	284.0000	103.0000	-0.190500	0.848917	12	18
10 dzień wariancja	233.0000	232.0000	61.0000	1.968502	0.049011	12	18

5.3.2 Porównanie wartości utlenowania mózgowego pomiędzy grupą dzieci z ciężkim krwawieniem dokomorowym oraz grupą dzieci zdrowych

Nie wykryto istotnych statystycznie różnic w wartościach średnich, mediany oraz wariancji pomiarów NIRS pomiędzy grupą dzieci zdrowych i z ciężkim krwawieniem dokomorowym (Tabela 27).

Tabela 27. Porównanie wartości utlenowania mózgowego mierzonego metodą NIRS pomiędzy grupą dzieci zdrowych i grupą dzieci z ciężkim krwawieniem dokomorowym.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: Krwawienie dokomorowe Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Zdrowe	Sum.rang IVH	U	Z	p	N ważn. Zdrowe	N ważn. IVH
1 dzień wartości średnie	223.0000	30.00000	20.00000	1.319448	0.187020	18	4
3 dzień wartości średnie	206.0000	47.00000	35.00000	-0.042563	0.966050	18	4
10 dzień wartości średnie	221.0000	32.00000	22.00000	1.149196	0.250476	18	4
1 dzień mediana	224.0000	29.00000	19.00000	1.408156	0.159086	18	4
3 dzień mediana	206.5000	46.50000	35.50000	0.000000	1.000000	18	4
10 dzień mediana	221.0000	32.00000	22.00000	1.152128	0.249270	18	4
1 dzień wariancja	208.0000	45.00000	35.00000	0.042563	0.966050	18	4
3 dzień wariancja	233.0000	20.00000	10.00000	2.170704	0.029954	18	4
10 dzień wariancja	208.0000	45.00000	35.00000	0.042563	0.966050	18	4

5.3.3 Porównanie wartości utlenowania mózgowego pomiędzy grupą dzieci z leukomalacją okołokomorową oraz grupą dzieci zdrowych

Nie wykryto istotnych statystycznie różnic w wartościach średnich, mediany oraz wariancji pomiarów NIRS pomiędzy grupą dzieci zdrowych i z leukomalacją okołokomorową (Tabela 28).

Tabela 28. Porównanie wartości utlenowania mózgowego mierzonego metodą NIRS pomiędzy grupą dzieci zdrowych i grupą dzieci z leukomalacją okołokomorową.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: Leukomalacja Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang Zdrowe	Sum.rang Leukomalacja	U	Z	p	N ważn. Zdrowe	N ważn. Leukomalacja
1 dzień wartości średnie	219.0000	57.00000	42.00000	0.18634	0.852179	18	5
3 dzień wartości średnie	205.0000	71.00000	34.00000	-0.78262	0.433849	18	5
10 dzień wartości średnie	199.0000	77.00000	28.00000	-1.22984	0.218759	18	5
1 dzień mediana	219.5000	56.50000	41.50000	0.22416	0.822632	18	5
3 dzień mediana	205.5000	70.50000	34.50000	-0.74739	0.454829	18	5
10 dzień mediana	199.5000	76.50000	28.50000	-1.19493	0.232114	18	5
1 dzień wariancja	218.0000	58.00000	43.00000	0.11180	0.910979	18	5
3 dzień wariancja	216.0000	60.00000	45.00000	-0.03727	0.970272	18	5

5.3.4 Porównanie wartości utlenowania mózgowego pomiędzy grupą dzieci z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy oraz grupą dzieci zdrowych

Nie wykryto istotnych statystycznie różnic w wartościach średnich, mediany oraz wariancji pomiarów NIRS pomiędzy grupą dzieci zdrowych i z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy (Tabela 29).

Tabela 29. Porównanie wartości utlenowania mózgowego mierzonego metodą NIRS pomiędzy grupą dzieci zdrowych i grupą dzieci z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy.

Zmienna	Test U Manna-Whitneya Względem zmiennej: PDA Zaznaczone wyniki są istotne z $p < .01000$						
	Sum.rang PDA	Sum.rang Zdrowe	U	Z	p	N ważn. PDA	N ważn. Zdrowe
1 dzień wartości średnie	73.0000	227.0000	52.00000	-0.10000	0.920344	6	18
3 dzień wartości średnie	60.0000	240.0000	39.00000	-0.96667	0.333711	6	18
10 dzień wartości średnie	82.0000	218.0000	47.00000	0.43333	0.664773	6	18
1 dzień mediana	73.5000	226.5000	52.50000	-0.06677	0.946766	6	18
3 dzień mediana	57.5000	242.5000	36.50000	-1.13705	0.255519	6	18
10 dzień mediana	84.5000	215.5000	44.50000	0.60157	0.547460	6	18
1 dzień wariancja	98.0000	202.0000	31.00000	1.50000	0.133615	6	18
3 dzień wariancja	79.0000	221.0000	50.00000	0.23333	0.815503	6	18
10 dzień wariancja	106.0000	194.0000	23.00000	2.03333	0.042020	6	18

5.4 Porównanie wartości utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka

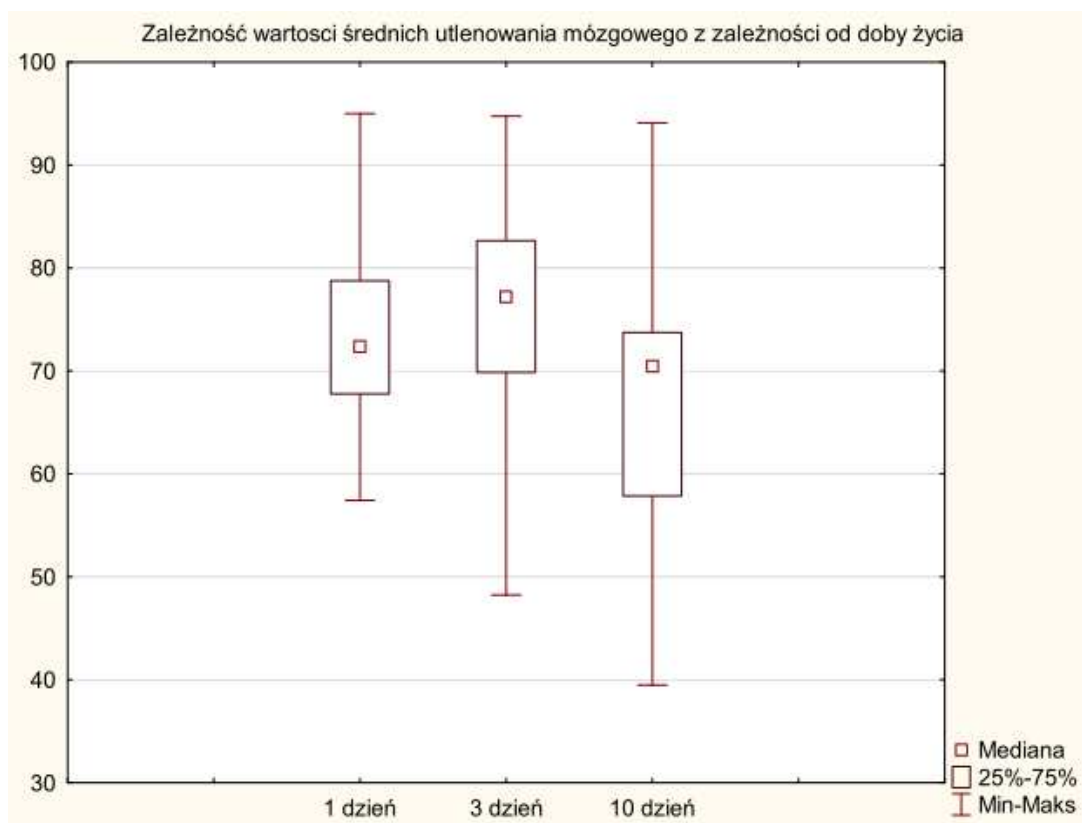
Analizowano średnią, medianę oraz wariancję zapisów utlenowania tkankowego badając zmienność zapisu w poszczególnych dobach życia.

5.4.1 Analiza średnich wartości utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka

Stwierdzono statystycznie istotne różnice między wartościami NIRS w zależności od doby życia dziecka.

Tabela 30. Analiza średnich wartości utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka.

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla Chi kwad. ANOVA (N = 30 , df 2) =10.86667 p .00437 Współczynnik zgodności= .18111 r śred. rang = .15287			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	SD
1 dzień wartości średnie	1.900000	57.00000	73.85845	8.52623
3 dzień wartości średnie	2.466667	74.00000	76.25608	9.77134
10 dzień wartości średnie	1.633333	49.00000	66.66175	11.16384



Rycina 60. Wartości średnie utlenowania mózgowego w zależności od doby życia.

Tabela 31. Analiza średnich wartości utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka.

	Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 22.7359573214352 na poziomie istotności= .01		
	1 1 dzień wartości średnie	2 3 dzień wartości średnie	3 10 dzień wartości średnie
1 dzień wartości średnie	---	17	8
3 dzień wartości średnie	17	---	25
10 dzień wartości średnie	8	25	---

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > .757865244047838 na poziomie istotności= .01		
	1 1 dzień wartości średnie	2 3 dzień wartości średnie	3 10 dzień wartości średnie
1 dzień wartości średnie	---	0.566666667	0.266666667
3 dzień wartości średnie	0.566666667	---	0.833333333
10 dzień wartości średnie	0.266666667	0.833333333	---

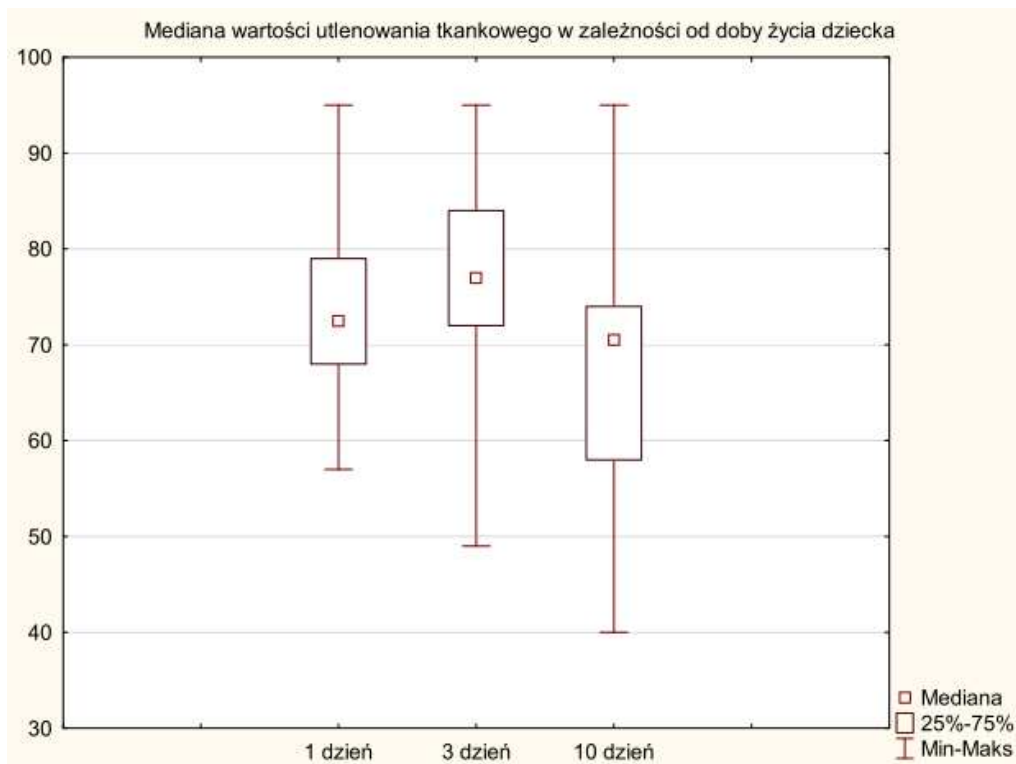
Wykazano statystycznie istotną różnicę w wartościach średnich utlenowania komórkowego między trzecią a dziesiątą dobą życia. W dziesiątej dobie wartości były istotnie niższe (Rycina 60, Tabela 31).

5.4.2 Analiza wartości mediany utlenowania mózgowego w zależności od doby życia

Wykazano statystycznie istotną różnicę w wartościach mediany utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka (Tabela 32).

Tabela 32. Analiza wartości mediany utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka.

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla Chi kwad. ANOVA (N = 30 , df 2) =11.05085 p .00398 Współczynnik zgodności= .18418 r śred. rang = .15605			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	SD
1 dzień mediana	1.900000	57.00000	73.90000	8.55147
3 dzień mediana	2.466667	74.00000	76.50000	9.71934
10 dzień mediana	1.633333	49.00000	66.96667	11.21724



Rycina 61. Wartości mediany utlenowania mózgowego w zależności od doby życia.

Tabela 33. Analiza wartości mediany utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka.

	Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 22.7359573214352 na poziomie istotności= .01		
	1 1 dzień mediana	2 3 dzień mediana	3 10 dzień mediana
1 dzień mediana	---	17	8
3 dzień mediana	17	---	25
10 dzień mediana	8	25	---

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > .757865244047838 na poziomie istotności= .01		
	1 1 dzień mediana	2 3 dzień mediana	3 10 dzień mediana
1 dzień mediana	---	0.566666667	0.266666667
3 dzień mediana	0.566666667	---	0.833333333
10 dzień mediana	0.266666667	0.833333333	---

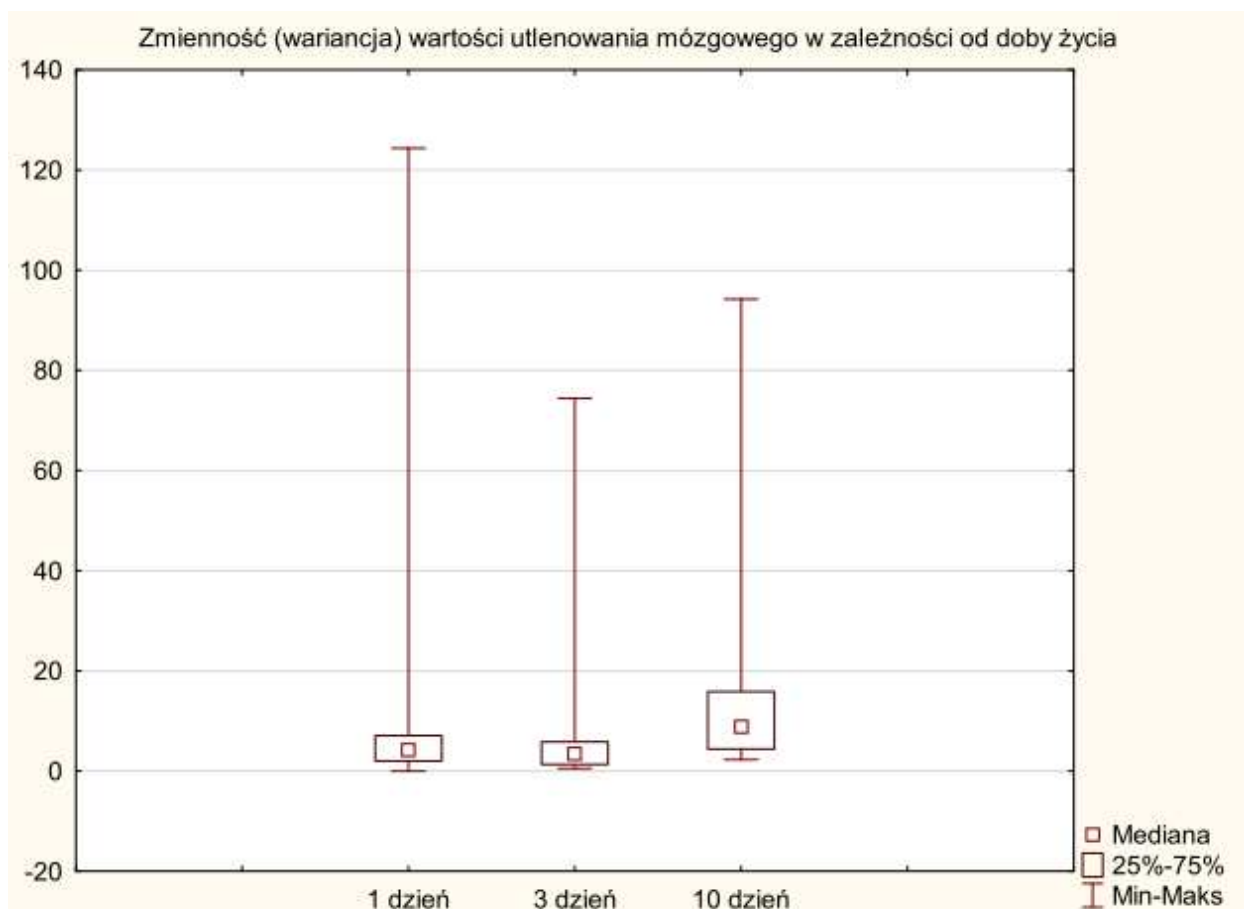
Z przeprowadzonej analizy wynika, że wartości mediany utlenowania tkankowego w dziesiątej dobie były istotnie niższe niż trzeciej dobie życia. Pomiędzy pierwszą a dziesiątą dobą oraz pierwszą a trzecią wartości NIRS nie różniły się istotnie (Rycina 61, Tabela 33).

5.4.3 Analiza zmienności (wariancji) utlenowania mózgowego w zależności od doby życia

Wykazano statystycznie istotne różnice w wariancji wartości utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka.

Tabela 34. Analiza wariancji zapisu utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka.

Zmienna	ANOVA Friedmana i współczynnik zgodności Kendalla Chi kwad. ANOVA (N = 30 , df 2) =13.86667 p .00097 Współczynnik zgodności= .23111 r śred. rang = .20460			
	Średnia Ranga	Suma Rang	Średnia	SD
1 dzień wariacja	1.866667	56.00000	13.10014	28.08710
3 dzień wariacja	1.600000	48.00000	9.63838	17.75656
10 dzień wariacja	2.533333	76.00000	12.83850	16.64869



Rycina 62. Analiza wartości wariancji utlenowania mózgowego w zależności od doby życia noworodka.

Tabela 35. Analiza wartości wariancji utlenowania mózgowego w zależności od doby życia dziecka.

	Absolutne różnice pomiędzy Sumami rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > 22.7359573214352 na poziomie istotności= .01		
	1 1 dzień wariancja	2 3 dzień wariancja	3 10 dzień wariancja
1 dzień wariancja	---	8	20
3 dzień wariancja	8	---	28
10 dzień wariancja	20	28	---

	Absolutne różnice pomiędzy Średnimi rang są istotne (w przybliżeniu) jeśli > .757865244047838 na poziomie istotności= .01		
	1 1 dzień wariancja	2 3 dzień wariancja	3 10 dzień wariancja
1 dzień wariancja	---	0.266666667	0.666666667
3 dzień wariancja	0.266666667	---	0.933333333
10 dzień wariancja	0.666666667	0.933333333	---

Z przeprowadzonej analizy wynika, że w dziesiątej dobie życia zapis utlenowania mózgowego charakteryzował się większą zmiennością w porównaniu do trzeciej doby życia. Między pierwszą a trzecią oraz pierwszą a dziesiątą dobą życia nie wykazano statystycznie istotnych różnic (Rycina 62, Tabela 35).

6.Omówienie wyników i dyskusja

Pomiar utlenowania tkanek głębokich (NIRS) oraz monitorowanie ciągłe funkcji bioelektrycznej ośrodkowego układu nerwowego (aEEG) stanowią nową metodę monitorowania funkcji życiowych noworodka. Powyższe techniki są przydatne dla oceny stanu noworodka, a szczególnie wcześniaka ze względu na ich nieinwazyjny charakter. W pierwszych dobach życia u wcześniaków ważne jest zminimalizowanie niekorzystnych bodźców związanych ze stosowanym leczeniem i metodami diagnostycznymi. W trakcie wykonywanych badań nie zaobserwowano objawów dyskomfortu ze strony pacjentów podczas zakładania i zdejmowania czujników oraz w trakcie trwania badania. Jedynymi niekorzystnymi zjawiskami związanymi ze stosowaniem badanych metod było powstanie niewielkich odczynów na skórze dziecka (zaczerwienienie) w trakcie długotrwałego (powyżej 24 godzin) monitorowania utlenowania mózgowego. Codzienna kontrola miejsca umocowania czujnika i ewentualnie zmiana jego pozycji skutecznie zapobiega temu zjawisku. W piśmiennictwie nie są opisywane powikłania związane z monitorowaniem pacjentów z wykorzystaniem wyżej wspomnianych metod.

W czasie stosowania aEEG należy podkreślić stabilność uzyskanego zapisu aEEG. Zapis elektroencefalograficzny miał charakter niskonapięciowy z częstymi artefaktami o różnym typie. Elektrody miseczkowe stosowane w trakcie badań były nakładane na skórę czaszki z zastosowaniem pasty przewodzącej. Zapewniają one uzyskanie stabilnego sygnału przez kilka godzin. Aparat sam monitoruje w sposób ciągły impedancję, która odzwierciedla jakość sygnału. Jeżeli impedancja rośnie, wystarczy elektrody zwilżyć niewielką ilością soli fizjologicznej lub nałożyć nową porcję pasty. Hellstrom-Westas podaje, że w trakcie przygotowywania skóry do założenia elektrod może wystąpić poczucie dyskomfortu u noworodka [39]. W trakcie przeprowadzonych badań nie obserwowano reakcji bólowych u pacjentów.

Stwierdzono różnice w zakresie czasu trwania ciąży oraz masy ciała noworodków. Z dostępnej literatury wynika, że różnice w obrębie masy ciała nie

powinny mieć wpływu na zapis aEEG oraz NIRS [81]. Natomiast zapis aEEG zmienia się w zależności od wieku postkonceptyjnego pacjenta. W przeprowadzonych badaniach grupa noworodków zdrowych charakteryzowała się istotnie dłuższym czasem trwania ciąży w porównaniu do grupy dzieci chorych.

Różnice zależne od czasu trwania ciąży dotyczą zarówno dolnej jak i górnej granicy zapisu aEEG. Viniker i wsp. opisał, że istnieje liniowa zależność pomiędzy tygodniem ciąży, a napięciem dolnej granicy zapisu. [82]. Podobne zmiany zostały ujęte w klasyfikacji zapisu aEEG u wcześniaków opisane przez Burdjalov`a. [42]. Zmiany dotyczące górnej granicy zapisu mają inny charakter. Wraz ze wzrostem dojrzałości górna granica zapisu obniża się (zapis staje się węższy) , jednak znacznie skraca się okres pomiędzy wyładowaniami, czyli jest ich więcej [36]. Może to wpływać na wzrost mocy sygnału aEEG w zakresie wartości napięcia powyżej 40 uV. Zjawisko to było stwierdzane w klasycznym EEG już w latach 80-tych [83,84].

W przeprowadzonych badaniach w szerokim zakresie wykorzystano możliwości wirtualnej instrumentacji (LabVIEW). Zastosowano w nim oryginalny, graficzny język programistyczny nazwany "G". LabVIEW wykorzystywane jest w wielu ośrodkach badawczych jak CERN oraz NASA. Tworzenie programu polega na łączeniu ze sobą ikon- piktogramów reprezentujących graficznie określony typ funkcji matematycznej. Dostępne jest około 400 funkcji [85]. Dane można przekształcać do formatów umożliwiających analizę statystyczną z wykorzystaniem dostępnych programów statystycznych. LabVIEW wykorzystano w analizie wyników aEEG. W trakcie opracowywania danych w pierwszym etapie stworzono program testujący umożliwiający dobranie odpowiedniej granicy podziału sygnału aEEG na trzy przedziały napięcia (poniżej 5 mikrowoltów, pomiędzy 5 a 40 mikrowoltów i powyżej 40 mikrowoltów) oraz program wykrywający artefakty w zapisie aEEG, co ułatwiło wybór odpowiedniego fragmentu do analizy. Kolejny stworzony program dokonywał samego podziału zapisów. Cyfrowa obróbka danych w znacznym stopniu ograniczyła czas konieczny do dokonania analizy.

W przeprowadzonym badaniu różnice w zapisie aEEG pomiędzy badanymi grupami dotyczyły głównie dwóch poziomów napięcia: poniżej 5 mikrowoltów oraz powyżej 40 mikrowoltów. Dla poziomu poniżej 5 mikrowoltów w grupie noworodków chorych stwierdzono większą moc sygnału w pierwszej oraz w dziesiątej dobie życia. Różnica ta odzwierciedla dolną granicę zapisu. Większa moc w tym przedziale świadczy o niższej dolnej granicy zapisu aEEG. W pierwszej dobie życia może to odpowiadać niskiemu woltażowi zapisu aEEG u noworodków chorych [86]. Zjawisko to w dziesiątej dobie życia może być związane z zaburzeniami w normalizacji zapisu u noworodków chorych [87,88]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że tak niewielkie odchylenia w zakresie dolnej granicy zapisu są trudne do zaobserwowania na samym monitorze aEEG przez wykonującego badanie. Niski woltaż dolnej granicy zapisu może mieć duże znaczenie rokownicze. Bowen i wsp. wykazali, że wszystkie noworodki które zmarły lub u których stwierdzono krwawienie dokomorowe w zapisie aEEG charakteryzowały się dolną granicą zapisu poniżej 5 mikrowoltów [89]. Napięcie aEEG powyżej 40 mikrowoltów wydaje się mieć większe znaczenie kliniczne. Wykazano mniejszą moc sygnału dla napięcia powyżej 40 mikrowoltów w pierwszej i dziesiątej dobie życia u noworodków z krwawieniem dokomorowym oraz w pierwszej dobie dla dzieci z leukomalacją okołokomorową. Podobnie zbiorcze porównanie grupy dzieci chorych oraz zdrowych wykazało niższą moc sygnału w pierwszej jak i w dziesiątej dobie życia w przedziale napięcia powyżej 40 mikrowoltów. W dziesiątej dobie życia u noworodków z leukomalacją okołokomorową w powyższym przedziale różnice napięcia nie były istotne statystycznie, jednak zapisy aEEG wykazywały tendencję do mniejszej zmienności sygnału. Wyniki przeprowadzonej analizy dotyczące mniejszej mocy sygnału aEEG w przedziale wartości powyżej 40 mikrowoltów można odnieść prawdopodobnie do faktu mniejszej ilości wyładowań (burst) w zapisie aEEG u noworodków z leukomalacją okołokomorową oraz krwawieniem dokomorowym [90]. Hellstrom-Westas udowodniła, że mniejsza ilość wyładowań (burst) stanowi czynnik ryzyka zgonu oraz nieprawidłowego rozwoju neurologicznego [37]. Benda i wsp. wykazali że dłuższy czas (>30s) pomiędzy kolejnymi wyładowaniami wiąże się

z obecnością krwawienia dokomorowego [91]. Z kolei Soubasi i wsp. stwierdzili mniejszą ciągłość zapisu, brak prawidłowego cyklu sen-czuwanie oraz niższą dolną granicę zapisu u noworodków z krwawieniami dokomorowymi. U 42,85% pacjentów z krwawieniami III oraz IV stopnia stwierdzono nieprawidłowy zapis funkcji bioelektrycznej. Również 12,5% pacjentów z krwawieniem I oraz II stopnia miało nieprawidłowy zapis aEEG. Badanie wykonywano między 12 a 72 godziną życia [92]. Podobne obserwacje poczynili Bowen i wsp. którzy wykazali nieprawidłowości w aEEG u 33% noworodków z IVH III stopnia oraz 75% wcześniaków z IVH IV stopnia [93]. Conde i wsp. analizowali zapisy klasycznego EEG u noworodków z IVH oraz PVL. Wykazali szereg różnic w zapisach w porównaniu do noworodków bez nieprawidłowości w badaniu USG przezciemieniowym [94]. Podsumowując, jeżeli dane aEEG charakteryzują się niewielką mocą w przedziale napięcia powyżej 40 mikrowoltów wartości, wskazuje to na możliwość rozwoju zmian leukomalacyjnych oraz krwawienia dokomorowego. Znaczna moc sygnału w tej sytuacji pozwala z dużą pewnością zakwalifikować dziecko do grupy zdrowej. Aby określić dokładny punkt odcięcia należy przeprowadzić dalsze badania w większej grupie noworodków.

Znaczenie zmian w aEEG w pierwszej dobie życia zostało udowodnione u noworodków donoszonych z rozpoznaną encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną (ENN). Shany i wsp. w badaniu na grupie 39 noworodków zaobserwowali, że obecność zapisu typu burst-suppression w 3 i 6 godziny życia oraz zapisu niskonapięciowego w 6 godzinie życia u noworodka z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną korelowało z wystąpieniem mózgowego porażenia dziecięcego w wieku późniejszym [77]. Podobne wyniki uzyskała Hellstrom-Westas i wsp., którzy również oceniali aEEG wykonane w 6 godzinie życia [95]. U noworodków donoszonych z ENN oceniano również występowanie drgawek oraz cyklu sen-czuwanie w zapisie elektroencefalograficznym. W badaniu CoolCap RCT obecność drgawek w zapisie aEEG stanowiła niezależny czynnik ryzyka nieprawidłowego rozwoju [96]. Również pojawienie się w zapisie aEEG

prawidłowego cyklu sen-czuwanie do 36 godziny życia stanowi korzystny czynnik rokowniczy [97]. Wykazano również, że powrót zapisu do normy w przeciągu pierwszych 24 godzin życia świadczy o dobrym rokowaniu co do dalszego rozwoju neurologicznego [51]. Wpływ drgawek oraz nieprawidłowego cyklu sen-czuwanie u noworodków przedwcześnie urodzonych na występowanie krwawienia okołokomorowego i leukomalacji okołokomorowej wymaga dalszych badań.

Analizując dane z trzeciego dnia badania można zauważyć odwrotną tendencję. Zapis u noworodków z krwawieniem dokomorowym oraz leukomalacją okołokomorową w przedziale wartości napięcia poniżej 5 mikrowoltów wykazywał mniejszą moc. Zaś dla przedziału napięcia powyżej 40 mikrowoltów moc ta była statystycznie istotnie wyższa. Podobną zależność zaobserwowano porównując zbiorczo grupę noworodków chorych oraz zdrowych. W literaturze jest niewiele doniesień omawiających to zjawisko. Według Kato i wsp., którzy przeprowadzali analizę aEEG u noworodków z leukomalacją, podobne zjawisko może odpowiadać większej dezorganizacji zapisu klasycznego EEG [98]. Podobne wyniki ci sami autorzy uzyskali w badaniu aEEG wykonanym w pierwszych godzinach życia dziecka z rozpoznaną w późniejszych dobach leukomalacją okołokomorową. Nieprawidłowości w aEEG były obecne już w 1 godzinie życia. Zmiany te w 28 godzinie życia nie były już stwierdzane [99]. W późniejszych dobach pojawiały się zmiany przewlekłe [98]. Na podstawie zapisów klasycznego EEG podział zmian na wczesne i późne został wprowadzony przez Watanabe i wsp.[100]. Bezpośrednio po uszkodzeniu pojawiają się zmiany zapisu EEG w postaci obniżenia amplitudy zapisu. Zapis staje się mniej ciągły, mogą pojawić się drgawki. Po kilku tygodniach można stwierdzić głównie opóźnione dojrzewanie zapisu [100]. W przeprowadzonych badaniach zmiany polegające na większej mocy sygnału w przedziale poniżej 5 mikrowoltów oraz mniejszej mocy aEEG w przedziale powyżej 40 mikrowoltów ponownie pojawiały się w dziesiątej dobie życia.

Podsumowując, zapis w pierwszej dobie życia może mieć znaczenie w rokowaniu, co ma szczególne znaczenie w sytuacji, kiedy krwawienie można szybko

rozpoznać w badaniu USG, natomiast zmiany leukomalacyjne można uwidocznic dopiero po kilkunastu dniach. W trzeciej dobie życia zapis ulegał pozornej poprawie. Natomiast w dziesiątej dobie życia prawdopodobnie pojawiają się zmiany przewlekłe o innym charakterze niż w pierwszej dobie życia. Zmienność zapisu aEEG oraz morfologia zmian w sygnale elektroencefalograficznym u dzieci z krwawieniem dokomorowym oraz leukomalacją okołokomorową wymaga dalszych badań.

Na oddzielne omówienie zasługują wyniki badań uzyskane u noworodków z hemodynamicznie istotnym przeciekiem krwi przez przewód tętniczy. Grupą badaną były noworodki u których istniała konieczność wykonania ligacji chirurgicznej przewodu tętniczego. Badania potwierdzają zależność pomiędzy niedostatecznym przepływem mózgowym krwi, a nieprawidłowym zapisem EEG. Zmiany w funkcji bioelektrycznej polegają na mniejszej liczbie okresów wzmożonej aktywności, obniżeniu dolnej granicy zapisu, mniejszej ciągłości zapisu. Występują w różnych sytuacjach klinicznych jak hipotensja, upośledzona kurczliwość serca, w trakcie transfuzji wymiennej, przy nasilonym przecieku krwi przez przewód tętniczy, a także w przypadku hipo i hiperkarbii [101-105]. Istnieją doniesienia, że zmiany w EEG występują tylko przy współistnieniu krwawienia dokomorowego [106]. W przeprowadzonej analizie stwierdzono duże różnice w zapisie w pierwszej oraz dziesiątej dobie życia. U noworodków z hemodynamicznie istotnym przeciekiem krwi przez przewód tętniczy dolna granica zapisu była istotnie niższa w porównaniu z noworodkami zdrowymi. Również aktywność ta była istotnie niższa w przedziale napięcia powyżej 40 mikrowoltów. Na uwagę zasługuje fakt, że wykazano duże różnice zależne od czasu trwania ciąży pomiędzy grupą noworodków z hemodynamicznie istotnym przeciekiem krwi przez przewód tętniczy, a grupą dzieci zdrowych. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa im dłuższy czas trwania ciąży tym zapis aEEG coraz bardziej przypomina zapis ciągły prawidłowy. Wraz ze wzrostem wieku postkonceptyjnego dolna granica zapisu aEEG wzrasta (okresy bez aktywności bioelektrycznej są coraz krótsze), co może odpowiadać obniżeniu mocy sygnału w przedziale napięcia poniżej 5 mikrowoltów oraz w zapisie pojawia się

więcej wyładowań (burst). Ostatnia wspomnianą zmianą może odpowiadać za wzrost mocy sygnału w przedziale napięcia powyżej 40 mikrowoltów [81,107]. Być może różnice w zapisie aEEG w grupie noworodków z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy mogą po części wynikać z różnicy w długości trwania ciąży pomiędzy badanymi grupami. W piśmiennictwie dostępne są dane potwierdzające poprawę zapisu aEEG po 24 godzinach od zabiegu ligacji przewodu tętniczego [108].

Dane literaturowe sugerują, że zapis aEEG dobrze odzwierciedla zmiany stanu ogólnego pacjenta. Horst i wsp. wykazali, że zmiany w aEEG są tym bardziej nasilone, im większą punktację uzyskała pacjent w klasyfikacji SNAPS-II. SNAPS-II jest skalą oceniającą stan ogólny noworodka. Uwzględnia ona sześć parametrów: najniższe średnie ciśnienie krwi, najniższą ciepłotę ciała, stosunek pO_2/FiO_2 , najniższe pH krwi, wystąpienie drgawek oraz diurezę [109]. Autorzy tej skali wykazali najsilniejszą korelację tych 6 czynników ze śmiertelnością wcześniaków [110]

W badaniu przedstawiono również analizę zapisów aEEG w zależności od doby życia. Wykazano znaczne różnice, szczególnie w dziesiątej dobie, w porównaniu do zapisów wykonanych w pierwszej oraz trzeciej dobie życia. Odpowiada to zjawisku szybkiego dojrzewania funkcji bioelektrycznej mózgu w pierwszych tygodniach życia. Noworodek w 14 dobie życia urodzony w 24 tygodniu ciąży ma bardziej dojrzały zapis EEG niż dziecko w pierwszej dobie życia urodzone w 26 tygodniu ciąży. Z badań wynika, że im mniejszy wiek postkonceptyjny tym dojrzewanie przebiega szybciej [111]. Fakt zmienności zapisu aEEG w pierwszych dobach życia znajduje potwierdzenie w dostępnej literaturze. West i wsp. zaobserwowali wzrost ciągłości zapisu aEEG o 63%, wzrost minimalnej amplitudy o 26% oraz wzrost średniej amplitudy o 32% [112]. Przyczyna tego zjawiska nie została jeszcze ostatecznie wyjaśniona. Prawdopodobnie związane jest to z adaptacją wcześniaka do życia po porodzie. W trakcie kilku pierwszych dni wzrasta przepływ krwi przez mózg oraz ilość bodźców ze środowiska zewnętrznego docierających do

ośrodkowego układu nerwowego [112,113, 114]. Biagoni i wsp. zasugerowali, że wzrost aktywności bioelektrycznej ośrodkowego układu nerwowego koreluje z rozwojem zakrętów mózgu [115].

W trakcie analizy statystycznej pomiarów utlenowania mózgowego nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą dzieci zdrowych oraz chorych nawet po uwzględnieniu podziału na poszczególne podgrupy (krwawienie dokomorowe, leukomalacja okołokomorowa oraz dzieci z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy). Ocenie poddano zapis rSO_2 . Uzyskane wyniki nie potwierdzają doniesień pojawiających się w ostatnim czasie w literaturze. Aktualne informacje wskazują, że wartości rSO_2 u noworodków z leukomalacją okołokomorową oraz krwawieniem dokomorowym są niższe. Również dokonano ocenę współczynnika ekstrakcji tlenu, który w grupie dzieci chorych był wyższy [116]. Autorzy wskazują, że różnice występowały bez względu na stopień krwawienia dokomorowego, czyli nawet u noworodków z pierwszym stopniem krwawienia dokomorowego stwierdzono różnice w utlenowaniu mózgowym w porównaniu do noworodków bez krwawienia. Różnice utrzymywały się przez co najmniej 2 pierwsze tygodnie życia. Nie wykazano natomiast różnic w wartościach rSO_2 i FTOE pomiędzy lekkim, a ciężkim krwawieniem. Jednak według tych samych źródeł zjawisko to może być przypadkowe i wymaga dalszych badań. W przeprowadzonej analizie do grupy dzieci z krwawieniem zaliczono noworodki tylko z krwawieniem III oraz IV stopnia. Natomiast do grupy kontrolnej zakwalifikowano pacjentów u których zarówno nie rozpoznano krwawienia dokomorowego jak i tych z I oraz II stopniem IVH. Prawdopodobnie w związku z faktem włączenia do grupy kontrolnej dzieci z I i II stopniem krwawienia dokomorowego nie zaobserwowano różnic w zakresie wartości utlenowania mózgowego. Mniejsze wartości rSO_2 u dzieci z IVH opisał Kissack i wsp. [116], Sorensen i wsp. [117], Pryds i wsp [118].

Booth i wsp. wykazali, że mniejsze wartości pCO_2 u noworodków wentylowanych mechanicznie wywołują obniżenie wartości rSO_2 . Hipokapnia jest znanym czynnikiem powodującym skurcz mięśniówki naczyń mózgowych

zaburzając perfuzję, co może prowadzić do krwawienia dokomorowego lub leukomalacji okołokomorowej [58]. Pomiar utlenowania mózgowego z zastosowaniem spektroskopii jest pomocny w ocenie autoregulacji przepływu mózgowego, jeśli wraz z zapisem NIRS prowadzony jest ciągły pomiar średniego ciśnienia tętniczego. Jeżeli równocześnie ze zmianą ciśnienia tętniczego dochodzi do zmiany w utlenowaniu ośrodkowego układu nerwowego świadczy to o upośledzeniu autoregulacji i w efekcie o nieprawidłowym przepływie krwi przez tkankę mózgową. Wykorzystując to zjawisko szereg autorów wykazało upośledzenie przepływu i autoregulacji u pacjentów z IVH oraz/lub PVL [119, 120, 121]. W piśmiennictwie istnieją jednak doniesienia o obecności zmian o odwrotnym charakterze, a mianowicie, o wzroście rSO₂ oraz spadku FTOE w drugiej dobie życia w porównaniu do pierwszej doby, u noworodków po uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego. Badania przeprowadzono na grupie 18 noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną [62]. Autorzy pracy podają dwie prawdopodobne przyczyny tego zjawiska. Pierwszą z nich jest porażenie mięśniówki naczyń mózgowych z powodu niedotlenienia, co prowadzi do ich rozszerzenia i przez to dochodzi do swobodnego napływu dużej ilości krwi utlenowanej do OUN. Drugą przyczyną może być fakt, że po niedotlenieniu w obrębie mózgu znajduje się duża ilość martwych komórek nerwowych. Martwe neurocyty nie pobierają tlenu. W efekcie we krwi żyłnej w obrębie OUN znajduje się duża ilość niewykorzystanej krwi [62,122]. Współistnienie zjawiska hiperoksji po początkowym okresie hipoksji w grupie noworodków badanych wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Również nie wykazano różnic istotnych statystycznie porównując utlenowanie ośrodkowego układu nerwowego pomiędzy dziećmi z PDA oraz zdrowymi. Dane z piśmiennictwa nie są jednoznaczne. Lemmers i wsp., wykazali niższe wartości tkankowego indeksu oksygenacji u noworodków z PDA [123]. Ci sami autorzy w innej pracy zaobserwowali spadek rSO₂ tuż po zamknięciu operacyjnym przewodu tętniczego o 2%-21% u 13 z 20 operowanych noworodków. Wartości rSO₂ przed zabiegiem wynosiły średnio 53%. Wzrost wartości utlenowania mózgowego

zaobserwowano dopiero po 24 godzinach od zabiegu (średnia 61%) [108]. Do podobnych wniosków doszli Zaramell i wsp. [124] oraz Chock i wsp. [125]. Z kolei strony Petrova i wsp. nie wykazali zależności pomiędzy utlenowaniem ośrodkowego układu nerwowego, a przepływem krwi przez przewód tętniczy [70].

Przydatność pomiarów utlenowania ośrodkowego układu nerwowego wykazano u pacjentów kardiochirurgicznych. Stwierdzono zależność pomiędzy niskimi wartościami rSO₂ a przebiegiem okresu pooperacyjnego u noworodków z wrodzonymi wadami serca [126].

Analizując zmienność zapisu NIRS z uwzględnieniem doby życia wykazano stopniowy wzrost wartości rSO₂ od pierwszej do trzeciej doby życia, jednak zmiany te nie były istotne statystycznie. W 10 dobie życia stwierdzono obniżenie wartości rSO₂, która charakteryzowała się jednocześnie większą zmiennością. Zjawisko obniżenia mózgowego rSO₂ zostało opisane u noworodków donoszonych w pierwszych trzech dobach życia [127]. Wyjaśnienie tego zjawiska jest trudne bez przeprowadzenia inwazyjnych pomiarów ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz tętniczego. Autorzy próbują to wytłumaczyć poprzez wzrost napięcia ścian naczyń po porodzie, co wiąże się ze wzrostem stężenia tlenu we krwi. W kolejnych dobach życia chemoreceptory coraz dokładniej regulują stężenie tlenu we krwi. Prawdopodobnie zamykanie się przewodu tętniczego może mieć wpływ również na powyższe zjawisko [127]. Istnieją doniesienia o wykorzystaniu NIRS dla oceny zmienności przepływu mózgowego u wcześniaków w zależności od doby życia. Zaobserwowano wzrost przepływu mózgowego u noworodków w pierwszych dobach życia [128]. Również pomiary przepływu z wykorzystaniem techniki Dopplerowskiej potwierdzają występowanie wspomnianej wyżej zmienności [129, 130, 131]. Istotność kliniczna opisywanych zmienności jest trudna do oceny, gdyż brak jest doniesień na temat minimalnych wartości przepływu mózgowego potrzebnego do podtrzymania funkcji neuronów.

Analizując badania nad wykorzystaniem zarówno aEEG jak i NIRS należy

podkreślić małą liczebność grup badanych, które zazwyczaj wynosiły około 20-40 pacjentów [81, 108, 116, 124, 125,] . Podobne ograniczenie dotyczą również przeprowadzonego badania. Poszczególne prace dotyczą różnych pacjentów, w różnych dobach życia, oddychających samoistnie lub wentylowanych mechanicznie oraz będących pod wpływem różnych leków co ma wpływ szczególnie na zapis aEEG. Istotny jest fakt małej dokładności zapisów utlenowania mózgowego oraz szeroki zakres normy (55%-85%) [57]. Dokładna kliniczna ocena proponowanych norm nie została dotychczas opracowana. Istnieje potrzeba wykonania badań na dużych grupach pacjentów. W większości prac analizę zapisu aEEG lub EEG przeprowadzano poprzez wzrokową ocenę zapisów przez jednego lub więcej badaczy. Wiarygodność tych badań opiera się na doświadczeniu osoby oceniającej i wprowadza element subiektywnej oceny pracy badawczej. W części badań analiza zapisu wiązała się z uśrednieniem jego fragmentów co może spowodować utratę części danych. Pomiar mocy sygnału eliminuje to zjawisko. W przeprowadzonej analizie zapisy aEEG były oceniane z wykorzystaniem metod matematycznych, co eliminuje potrzebę subiektywnej oceny przez badającego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że dotychczasowe badania nie wykazały poprawy w rokowaniu u pacjentów, u których monitorowano utlenowanie metodą spektroskopii [132]. Wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi, dlatego dalsze badania w tym zakresie są konieczne.

Podsumowując zarówno aEEG jak i NIRS są bezpiecznymi metodami zapewniającymi nieinwazyjne oraz ciągłe monitorowanie funkcji ośrodkowego układu nerwowego. W pracy wykazano istotne różnice w zapisie aEEG w porównywanych grupach. Analiza NIRS nie wykazała podobnych różnic. Wymaga to dalszych badań. W większości omawianych analiz spektroskopię stosowano w połączeniu z innymi metodami monitorowania jak pomiar klasycznej saturacji, ciągły pomiar ciśnienia tętniczego, ocena przepływów mózgowych metodą Doppler'a. Jednoczesne monitorowanie funkcji bioelektrycznej oraz utlenowania ośrodkowego układu nerwowego wydaje się być obiecujące, jednak dokładna ocena przydatności powyższych metod (szczególnie spektroskopii) wymaga dalszych badań.

7. Wnioski

1. Zintegrowana elektroencefalografia pozwala na wykrycie wczesnych zmian patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym noworodka.
2. Zapis zintegrowanej elektroencefalografii w powyższej grupie noworodków wykazywał dynamiczne zmiany mocy sygnału z tendencją do normalizacji w trzeciej dobie życia. Wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dalszych badań.
3. Stwierdzono zjawisko akceleracji dojrzałości zapisu zintegrowanej elektroencefalografii u pacjentów przedwcześnie urodzonych w pierwszych dobach życia.
4. Utlenowanie mózgowe w pierwszych dobach życia wykazuje tendencję do obniżenia oraz charakteryzuje się wzrostem zmienności rejestrowanych wartości saturacji tkankowej.
5. Nie stwierdzono zmian w utlenowaniu mózgowym w wybranych stanach klinicznych. Wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dalszych badań.

8.Streszczenie

Zintegrowana elektroencefalografia (aEEG) oraz spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIRS) stanowią nowe metody ciągłego, nieinwazyjnego monitorowania stanu ogólnego noworodków wymagających intensywnego nadzoru. Zintegrowana elektroencefalografia stanowi modyfikację klasycznego zapisu elektroencefalograficznego (EEG). Wykorzystuje dane z wybranych kanałów EEG, które ulega cyfrowym przekształceniu, celem ukazania amplitudy zapisu. Spektroskopia w bliskiej podczerwieni stanowi metodę oceny utlenowania tkanek głębokich. Metoda ta opiera się na zjawisku absorpcji światła w bliskiej podczerwieni (NIR), przez cząsteczki hemoglobiny. Stopień absorpcji pozwala ocenić ilość utlenowanej krwi. Światło NIR z łatwością przenika przez tkanki, co umożliwia pomiar oksigenacji na określonej głębokości (ok. 1,5-2cm. pod skórą). Jednoczesne stosowanie obu metod w monitorowaniu wcześniaków przebywających na oddziale intensywnej terapii umożliwia ciągłą ocenę funkcji bioelektrycznej oraz utlenowania tkanki mózgowej.

Badanie przeprowadzono u noworodków przedwcześnie urodzonych z masą ciała poniżej 1500g. hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii noworodka. Zapisu dokonywano w pierwszej, trzeciej oraz dziesiątej dobie życia przez 2 godziny, a do analizy wybrano pierwszą godzinę stabilnego zapisu aEEG oraz NIRS. Ocenie podlegały wartości saturacji tkankowej (rSO₂) oraz moc sygnału aEEG w 3 przedziałach napięcia (poniżej 5 mikrowoltów, między 5 a 40 mikrowoltów oraz powyżej 40 mikrowoltów). Zapisy porównywano w zależności od występowania u noworodków powikłań wcześniactwa: ciężkiego krwawienia dokomorowego (III oraz IV stopień), leukomalacji okołokomorowej oraz istotnego hemodynamicznie przepływu krwi przez przewód tętniczy. Dodatkowo dokonano również analizy zbiorczej noworodków ze wszystkimi wspomnianymi wyżej zaburzeniami. Grupę kontrolną stanowili pacjenci u których nie rozpoznano żadnej z powyższych jednostek chorobowych. Oceniono również zmienność zapisów w zależności od doby

życia dziecka. Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marciniowskiego wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania (Uchwała nr 944/09).

Do badania zakwalifikowano 30 noworodków. U 4 noworodków rozpoznano ciężkie krwawienie dokomorowe, u 5 dzieci leukomalację dokomorową. Do grupy pacjentów z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy zakwalifikowano 6 pacjentów. Zbiorną grupę stanowiło 12 noworodków. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 18 dzieci. Zapis zintegrowanej elektroencefalografii odzwierciedla amplitudę napięcia. Pomiaru zostały podzielone i przekształcone w sposób umożliwiający pomiar mocy sygnału. Od każdego pacjenta uzyskano w ten sposób 15 pomiarów. Analizując zapisy zintegrowanej elektroencefalografii wykazano statystycznie istotne różnice głównie w dwóch przedziałach napięcia: poniżej 5 mikrowoltów oraz powyżej 40 mikrowoltów. Dla poziomu poniżej 5 mikrowoltów stwierdzono, że grupa noworodków chorych charakteryzowała się większą mocą sygnału w pierwszej oraz w dziesiątej dobie życia. Wykazano mniejszą moc sygnału dla napięcia powyżej 40 mikrowoltów w pierwszej i dziesiątej dobie życia u noworodków z krwawieniem dokomorowym oraz w pierwszej dobie dla dzieci z leukomalacją. W dziesiątej dobie życia u noworodków z leukomalacją w tym przedziale napięcia różnice nie były istotne statystycznie, jednak zapisy aEEG wykazywały tendencję do mniejszej zmienności sygnału. Analizując dane z trzeciego dnia badania można zauważyć odwrotną tendencję. Zapis u noworodków z krwawieniem dokomorowym oraz leukomalacją okołokomorową w przedziale wartości napięcia poniżej 5 mikrowoltów wykazywał mniejszą moc. Zaś dla przedziału napięcia powyżej 40 mikrowoltów moc ta była statystycznie istotnie wyższa. Oddzielnego omówienia wymagają wyniki u noworodków z hemodynamicznie istotnym przeciekiem krwi przez przewód tętniczy. W przeprowadzonej analizie stwierdzono duże różnice w zapisie w pierwszej oraz dziesiątej dobie życia. W tej grupie moc sygnału aEEG w przedziale napięcia poniżej 5 mikrowoltów była istotnie wyższa. Aktywność bioelektryczna w przedziale napięcia powyżej 40 mikrowoltów była istotnie niższa. W badaniu przedstawiono

również analizę zapisów aEEG w zależności od doby życia. Wykazano znaczne różnice, szczególnie w dziesiątej dobie życia, w porównaniu zapisów wykonanych w pierwszej oraz trzeciej dobie życia. Odpowiada to zjawisku szybkiego dojrzewaniu funkcji bioelektrycznej mózgu w pierwszych tygodniach życia. W trakcie analizy statystycznej pomiarów utlenowania mózgowego nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą dzieci zdrowych oraz chorych nawet po uwzględnieniu podziału na poszczególne podgrupy (krwawienie dokomorowe, leukomalacja okołokomorowa oraz dzieci z istotnym hemodynamicznie przeciekiem krwi przez przewód tętniczy). Analizując zmienność zapisu NIRS z uwzględnieniem doby życia wykazano stopniowy wzrost wartości rSO₂ od pierwszej do trzeciej doby życia, jednak zmiany te nie były istotne statystycznie. W dziesiątej dobie życia stwierdzono obniżenie wartości rSO₂, które charakteryzowały się jednocześnie większą zmiennością.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że monitorowanie noworodków z wykorzystaniem zintegrowanej elektroencefalografii oraz spektroskopii w bliskiej podczerwieni stanowi bezpieczną metodę monitorowania noworodków z masą ciała poniżej 1500g. Zintegrowana elektroencefalografia stanowi cenną metodę, która umożliwia już w pierwszej dobie życia wyselekcjonowanie pacjentów zagrożonych powikłaniami wcześniactwa, a przez to będących w grupie ryzyka nieprawidłowego rozwoju. Przydatność spektroskopii w bliskiej podczerwieni w ocenie utlenowania ośrodkowego układu nerwowego wymaga dalszych badań.

9. Summary

Usefulness of an amplitude integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy (NIRS) for monitoring of the central nervous system (CNS) in very low birth weight newborns (VLBW).

Amplitude integrated electroencephalography (aEEG) and near infrared spectroscopy (NIRS) are new tools for constant, noninvasive cerebral monitoring in NICU patients. AEEG is a modification of classic electroencephalography. It uses digitally converted data from single EEG channels to show amplitude of a signal. Near infrared spectroscopy measures deep tissue oxygenation. It is based on the property of hemoglobin to absorb near infrared light. The degree of the absorption allows to measure the amount of oxygenated blood. Near infrared (NIR) light easily penetrates tissues, what allows measuring oxygenation 1,5 to 2cm. deep. Using both these methods simultaneously it is possible to measure both bioelectrical activity and brain oxygenation.

The study was carried out in NICU newborn patients with birth weight below 1500g. They were monitored for 2 hours in the 1st, 3rd and 10th day of live. 1 hour of stable signal was analyzed. Cerebral tissue oxygenation (rSO₂) and aEEG power in three ranges (below 5 uV, between 5uV and 40uV, above 40uV) were recorded. Collected data depending on complications of prematurity was compared: severe intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL) and hemodynamically significant persisted ductus arteriosus (PDA). Additionally, a collective group of all premature babies with all complications mentioned above was created. Babies with no irregularities became a control group. Daily data variations were also analyzed. The study was approved by the Bioethical Committee of Poznan University of Medical Sciences (decision no. 944/09).

30 patients were enrolled in the study. 4 newborns had severe intraventricular hemorrhage, 5 had leukomalacia. 6 patients were qualified into hemodynamically

significant persisted ductus arteriosus group. The collective group consisted of 12 newborns. 18 newborns were enrolled into the control group. An amplitude integrated EEG showed voltage amplitude. All signals were divided and converted in order to represent EEG power. From an every patient on an everyday there were measured 15 samples. There were statistically significant differences between two power ranges (below 5uV, above 40 uV). For ranges below 5uV, the collective group of sick newborns had a significantly higher power in the 1st and the 10th day. There was also a significantly lower power on the 1st and the 10th day in the PVL and the IVH group. On the 10th day in the PVL group there was a tendency towards lower variability of a signal. Results from the 3rd day were reversed. For ranges below 5 uV in the IVH and the PVL group there was a significantly lower aEEG power. While for the range above 40 uV the power was significantly higher. In the PDA group, on days 1 and 10, for the range below 5 uV the power was higher , while for the range above 40 uV it was lower. Day by day variations in electrical activity were also evaluated. There were significant differences especially on the 10th day, compared to the 1st and the 3rd. These results reflected an accelerated maturation of an EEG signal in preterm newborns after labor. NIRS results did not show any significant differences in all groups (IVH, PVL, PDA). Day by day analysis showed a trend towards higher rSO₂ values from day 1 to 3. On the 10th day rSO₂ was lower and had a greater variability compared to day 1 and 3.

To conclude, an amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy are save methods for evaluation of premature babies of birthweight below 1500g. aEEG, even on a first day, gives an opportunity to find newborns who are at risk of suffering from complications of prematurity leading to delayed development. NIRS effectiveness in this group of patients need further research.

8. Piśmiennictwo

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/Galvani>
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Alessandro_Volta
3. <http://en.wikipedia.org/wiki/Galvanometer>
4. http://en.wikipedia.org/wiki/Richard_Caton
5. http://pl.wikipedia.org/wiki/Napoleon_Cybulski
6. http://pl.wikipedia.org/wiki/Adolf_Beck
7. http://en.wikipedia.org/wiki/Hans_Berger
8. http://en.wikipedia.org/wiki/William_Grey_Walter
9. http://pl.wikipedia.org/wiki/Isaac_Newton
10. http://en.wikipedia.org/wiki/%C3%89milie_du_Ch%C3%A2telet
11. http://en.wikipedia.org/wiki/William_Herschel
12. http://en.wikipedia.org/wiki/Macedonio_Melloni
13. Severinghaus J., Astup P. History of blood gas analysis. VI. Oximetry. Journal of Clinical Monitoring 1986;2: 270-288
14. http://en.wikipedia.org/wiki/Charles_Wheatstone
15. Jobsis F.F. Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science 1977; 198: 1264-1267
16. <http://pl.wikipedia.org/wiki/Elektroencefalografia>
17. Quigg M. "EEG w praktyce klinicznej" Elsevier Urban & Partner Wrocław 2008
18. El-Dib M., Chang T., Tsuchida T.N., Clancy R.R. Amplitude-integrated electroencephalography in neonates. Pediatric Neurology 2009;41:315-326
19. Hellström-Westas L., de Vries L., Rosén I. "Atlas of Amplitude-integrated EEGs in the Newborn" 2008 Informa UK
20. Whitelaw A., White R.D. Training neonatal staff in Recording and Reporting continuous electroencephalography. Clinics in Perinatology 33; 2006: 667-677
21. <http://www.google.pl/imgres?q=needle+electrodes+EEG&hl=pl&client=firefox-a&hs=5Ua&rls=org.mozilla:pl:official&channel=fflb&biw=1680&bih=897&tbn=is>

ch&tbnid=coFZUpmKMUYCFM:&imgrefurl=http://www.emgequipment.com/eegelectrodes.html&docid=yb0L9Vg15zp8RM&imgurl=http://www.emgequipment.com/112.jpg&w=320&h=240&ei=Z84FUMCNPITDtAb_rW6Bg&zoom=1&iact=hc&vpx=435&vpy=222&dur=29850&hovh=192&hovw=256&tx=124&ty=108&sig=109800760981972695009&page=1&tbnh=154&tbnw=205&start=0&ndsp=30&ved=1t:429,r:1,s:0,i:74

22. http://www.google.pl/imgres?q=elektroda+misczkowa+EEG&hl=pl&client=firefox-a&hs=toa&sa=X&rls=org.mozilla:pl:official&biw=1680&bih=897&tbm=isch&prmd=imvns&tbnid=F4IcNSqrjKyssM:&imgrefurl=http://www.elmiko.pl/neurofizjologia/akcesoriaeeg/elektrodymaterialypomocnicze/&docid=DaU2HUE_yUWywM&imgurl=http://www.elmiko.pl/typo3temp/pics/6bc75c96fc.jpg&w=100&h=100&ei=M9MFUJTIAcvZsgap9m1Bg&zoom=1&iact=hc&vpx=1145&vpy=233&dur=1036&hovh=82&hovw=82&tx=86&ty=46&sig=109800760981972695009&page=2&tbnh=80&tbnw=80&start=28&ndsp=40&ved=1t:429,r:13,s:28,i:201

23. <http://biomedical.com/media/catalog/product/cache/2/image/600x600/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/h/1/h124sg.png>

24. Szczapa J., Karpiński Ł., Szczapa T. Spektroskopia w bliskiej podczerwieni w monitorowaniu hemodynamiki oraz utlenowania u noworodków. *Postępy Neonatologii* 2012; 2: 125-128

25. Maikala R.V. Modified Beer's Law – historical perspectives and relevance in near-infrared monitoring of optical properties of human tissue. *International Journal of Industrial Ergonomics* 2010; 40:125-134

26. http://pl.wikipedia.org/wiki/Prawo_Bouguera

27. Wray S. i wsp. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics* 1988; 933:184–192.

28. Cope M. The application of near infrared spectroscopy to non invasive monitoring of cerebral oxygenation in the newborn infant in Department of Medical Physics and Bioengineering. London: University of London, 1991, Vol Ph D

29. Toxall C., Weindling A.M., Dawani N.H., Peart I. Measurement of cerebral

- venous oxyhemoglobin saturation in children by near infrared spectroscopy and partial jugular venous occlusion. *Pediatric Research* 1995;38: 319-323
30. Toet, M.C. Lemmers P. Brain monitoring in neonates. *Early Human Development* 2009; 85: 77–84
 31. Okada E, Delpy D.T. The effect of overlying tissue on NIR light propagation in neonatal brain. In *OSA TOPS on Advances in Optical Imaging and Photon Migration*, Washington, 1996
 32. Wolf M., Greisen G. Advances in Near-infrared Spectroscopy to study the Brain of the Preterm and Term Neonate. *Clinics in Perinatology* 2009;4:807-834
 33. Liu H., Chance B., Hielscher A.H., et al. Influence of blood vessels on the measurement of hemoglobin oxygenation as determined by time-resolved reflectance spectroscopy. *Medical Physics* 1995;22:1209-17
 34. Sorensen L.C., Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygen saturation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonate. *Journal of Biomedical Optics* 2006;11:054005
 35. al Naqeeb N., Edwards A.D., Cowan F.M., Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999;103: 1263–71.
 36. Hellström-Westas L., Rosén I., de Vries L.S., Greisen G. Amplitude integrated EEG: classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews* 2006; 7: e76 – e87 .
 37. Hellström-Westas L., Rosen I., Svenningsen N.W. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. *Neuropediatrics* 1991;22:27 - 32.
 38. Kuhle S. i wsp. Sleep-wake cycles in preterm infants below 30 weeks of gestational age. Preliminary results of a prospective amplitude-integrated EEG study. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:219-223.
 39. Hellstrom-Westas L., Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infant. *Clinics in Perinatology* 2006;33: 633-647
 40. Vecchierinia M.F., Andr´eb M., d’Allest A.M., Normal EEG of premature

infants: Terminology, definitions and maturation aspects. *Clinical Neurophysiology* 2007;37: 311-323

41. Selton D., Andre M., Hascoet J.M. Normal EEG in very premature infants: reference criteria. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:2116-2124

42. Burdjalov W. F., Baumgart S., Spitzer A.R. Cerebral Function Monitoring: a new scoring system for evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics* 2003; 4:855-861

43. Hellstrom-Westas L., Rosen I., Continuous brain-function monitoring: State of the art in clinical practice. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2006; 11:503-511

44. Silverstein F. S. i wsp. Improving the Treatment of Neonatal Seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Report. *Journal of Pediatrics* 2008;153:12-15

45. Cantor M. R., Sadowitz P. D. "Stany nagłace u noworodka" Wydawnictwo lekarskie PZWL Warszawa 2010

46. Wirrell E.C. Neonatal Seizures: Treat or not to treat? *Seminars in Pediatric Neurology* 2005;12: 97-105

47. Shany E. i wsp. Influence of antiepileptic drugs on amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatric Neurology* 2008;39:387-391

48. Furwentsches A. i wsp. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study. *Seizure* 2010;19:185–189

49. Freeman J.F. Beware: The misuse of technology and the law of unintended consequences. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 2007;4:549–554

50. Horst H.J. i wsp. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatric Research* 2004;55:1026 -10 33.

51. van Rooij L.G. i wsp. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2005; 90:245-251.

52. Shah D.K. i wsp. Use of 2-channel bedside electroencephalogram monitoring

in term-born encephalopathic infants related to cerebral injury defined by magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2006;118:47–55 .

53. Spitzmiller R.E., Phillips T., Meinzen-Derr J., Hoath S.B. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic–ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Child Neurology* 2007;22:1069–78 .
54. Hallberg B., Grossmann K., Bartocci M., Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Pædiatrica* 2010; 99:531–536
55. MacLeod D.B. i wsp. Validation of the CAS adult cerebral oximeter during hypoxia in healthy volunteers. IARS 80th Clinical and Scientific Congress. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 102:S-162.
56. Rais-Bahrami K., Riviera O., Short B.L. Validation of noninvasive neonatal cerebral oximeter in veno-venous ECMO patients with a cephalad catheter. *Journal of Perinatology* 2006;26:1-8
57. Greisen G., Leung T., Wolf M., Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematica, Physical and Engineering Sciences* 2011;369:4440–4451
58. Both E., Dukatz C., Sood B., Wider M., Near-infrared spectroscopy monitoring of cerebral oxygen during assisted ventilation. *Surgical Neurology International* 2011;2:65
59. Dent C.L. i wsp. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006;131:190-197
60. Jones T.H. i wsp. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *Journal of Neurosurgery* 1981;54:773-82.
61. Toet M.C. i wsp. Cerebral oxygen saturation and electrical brain activity before, during and up to 36 hours after arterial switch procedure in neonates without pre-existing brain damage: its relationship to neurodevelopmental outcome.

Experimental Brain Research 2005; 165: 434-50

62. Toet M., Lemmers P., van Schelven L., van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics* 2006;117;333
63. Nemoto E., Yonas H., Kassam A. Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Critical Care Medicine* 2000; 28:1052–1054
64. O'Leary H. i wsp. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 2009;124:302–9.
65. Bhutta A. i wsp. Noninvasive Cerebral Oximeter as a Surrogate for Mixed Venous Saturation in Children. *Pediatric Cardiology* 2007;28:34–41
66. Dullenkopf A. i wsp. Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter. *Paediatric Anaesthesia* 2003;13:384–391
67. Tortoriello T.A. i wsp. A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatric Anesthesia* 2005;15:495–503
68. Yoshitani K., i wsp. A Comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anesthesia and Analgesia* 2002;94:586–90
69. Kasman N., Brady K., Cerebral oximetry for pediatric anesthesia: why do intelligent clinicians disagree? *Pediatric Anesthesia* 2011;21:473-8
70. Petrova A., Bhatt M., Mehta R., Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *Journal of Perinatology* 2011;31:460–464
71. Gay A.N. i wsp. Near-infrared spectroscopy measurement of abdominal tissue oxygenation is a useful indicator of intestinal blood flow and necrotizing enterocolitis in premature piglets. *Journal of Pediatric Surgery* 2011;46:1034 – 1040
72. Szczapa J. „Podstawy Neonatologii” Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2008
73. Hack M., Fanaroff A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990`s. *Early Human Development* 1999;53: 193-218

74. Hack M. i wsp. Neurodevelopment and Predictors of Outcomes of Children with birth weight of less than 1000g. *Archives of Pediatric Adolescent Medicine* 2000;154:725-731
75. Gadzinowski J., Szczapa J. "Podstawy neonatologii podręcznik dla studentów" Wielkopolski Oddział Polskiego Towarzystwa Medycyny Prenatalnej Poznań 2006
76. Stoińska B. "Rozwój somatyczny i psychoruchowy dzieci z urodzeniową masą ciała 500-1500g w pierwszych dwóch latach życia. Seminaria z medycyny perinatalnej tom XXI 2009
77. Shany E. i wsp. Predictive Value of Amplitude-Integrated Electroencephalography Pattern and Voltage in Asphyxiated Term Infants. *Pediatric Neurology* 2006;35:335-342
78. Niemarkt H. J. i wsp. Quantitative analysis of maturational changes in EEG background activity in very preterm infants with normal neurodevelopment at 1 year of age. *Early Human Development* 2010;86:219-224
79. Rando T. i wsp. Prognostic value of EEG performed at term age in preterm infants. *Child's Nervous System* 2006; 22:263-269
80. Conde J.R.C. i wsp. Extruterine life duration and ontogenic EEG parameters in preterm newborns with and without major ultrasound brain lesions. *Clinical Neurophysiology* 2005;116: 2796-2809
81. Sisman J., Campbell D., Brion L., Amplitude-Integrated EEG in Preterm Infants: Maturation of Background Pattern and Amplitude Voltage with Postmenstrual Age and Gestational Age. *Journal of Perinatology* 2005; 25:391–396
82. Viniker D.A., Maynard D.E., Scott D.F. Cerebral function studies in neonates. *Clinical Electroencephalography* 1984;15:185–92.
83. Hahn J.S., Monyer H., Tharp B. R. Interburst interval measurements in the EEGs of premature infants with normal neurologic outcome. *Encephalography and clinical Neurophysiology* 1989;73: 410-418
84. Hughes J. R., Fino J., Gagnon L. Periods of activity and quiescence in the premature EEG. *Neuropediatrics* 1983;14:66-72
85. <http://pl.wikipedia.org/wiki/LabVIEW>

86. Chalak L.F., Sikes N.C., Mason M.J., Kaiser J.R. Low-voltage aEEG as predictor of intracranial hemorrhage in preterm infants. *Pediatric Neurology* 2011;44:364-369
87. Greisen G. i wsp. EEG depression and germinal layer haemorrhage in the newborn. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1987;76:519–25.
88. Klebermass K. i wsp. Evaluation of the Cerebral Function Monitor as a tool for neurophysiological surveillance in neonatal intensive care patients. *Child's Nervous System* 2001;17:544–550
89. Bowen J., Paradisis M., Shah D. Decreased aEEG Continuity and Baseline Variability in the First 48 Hours of Life Associated With Poor Short-Term Outcome in Neonates Born Before 29 Weeks Gestation. *Pediatric Research* 2010;67: 538–544
90. Hellstrom-Westas L. i wsp. Early prediction of outcome with aEEG in premature infants with large intraventricular haemorrhages. *Neuropediatrics* 2001;32:319–24.
91. Benda G.I., Engel R.C., Zhang Y.P. Prolonged inactive phases during the discontinuous pattern of prematurity in the electroencephalogram of very-low-birthweight infants. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1989;72:189–97.
92. Soubasi V. i wsp. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. *European Journal of Paediatric Neurology* 2012;16: 625-630
93. Bowen J.R., Paradisis M., Shah D. Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation. *Pediatric Research* 2010;67:538-44
94. Conde J.R. i wsp. Extrauterine life duration and ontogenic EEG parameters in preterm newborns with and without major ultrasound brain lesions. *Clinical Neurophysiology* 2005;116:2796–809.
95. Hellstrom-Westas L., Rosen I., Svenningsen N.W. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Archives of Diseases in Childhood, Fetal and Neonatal*

Edition 1995;72:F34–F38.

96. Shalak L.F., Lupton A.R., Velaphi S.C., Perlman J.M. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003;111:351–357
97. Osredkar D. i wsp. Sleep-Wake Cycling on Amplitude-Integrated Electroencephalography in Term Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2005;115:327–332;
98. Kato T. i wsp. Amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Early Human Development* 2011;87:217–221
99. Kato T. i wsp. Amplitude-integrated electroencephalogram 1 h after birth in a preterm infant with cystic periventricular leukomalacia. *Brain & Development* 2013;35:75–78
100. Watanabe K., Hayakawa F., Okumura A., Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain & Development* 1999;21:361–372
101. Greisen G. i wsp. Poor reversibility of EEG abnormality in hypotensive, preterm neonates. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1988;77:785–90.
102. West C.R. i wsp. Early low cardiac output is associated with compromised electroencephalographic activity in very preterm infants. *Pediatric Research* 2006; 59:610–5.
103. Benders M.J. i wsp. Changes in electrocortical brain activity during exchange transfusions in newborn infants. *Biology of the Neonate* 2000;78:17–21.
104. Victor S. i wsp. Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth. *Pediatric Research* 2005;58:579–85.
105. Eaton D.G. i wsp. Reversible changes in cerebral activity associated with acidosis in preterm neonates. *Acta Paediatrica* 1994;83:486–92.
106. Kurtis P.S., Rosenkrantz T.S., Zalneraitis E.L. Cerebral blood flow and EEG

- changes in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatric Neurology* 1995;12:114–9.
107. Vecchierini M., Andr´e M., d’Allest A .M. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: Terminology, definitions and maturation aspects. *Clinical Neurophysiology* 2007;37:311-323
108. Lemmers P. i wsp. Is cerebral oxygen supply compromised in preterm infants undergoing surgical closure for patent ductus arteriosus? *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 2010;95:F429–F434
109. Horst H., Jongbloed-Pereboom M., van Eykern L., Bos A. Amplitude-integrated electroencephalographic activity is suppressed in preterm infants with high scores on illness severity. *Early Human Development* 2011;87: 385–390
110. Richardson D.K. i wsp. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *Journal of Pediatrics* 2001;138:92-100.
111. Lee H. J. i wsp. Effects of Postnatal Age and Aminophylline on the Maturation of Amplitude-Integrated Electroencephalography Activity in Preterm Infants. *Neonatology* 2010;98:245–253
112. West C. i wsp. Quantitative electroencephalographic patterns in normal preterm infants over the first week after birth. *Early Human Development* 2006; 82:43—51
113. Verhagen E. A. i wsp. Cerebral Oxygenation in Preterm Infants With Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhages. *Stroke*. 2010;41:2901-2907
114. Meek J.H., Tyszczuk L., Elwell C.E., Wyatt J.S. Cerebral blood flow increases over the first three days of life in extremely preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 1998;78:F33-F37.
115. Biagioni E. i wsp. Maturation of cerebral electrical activity and development of cortical folding in young very preterm infants. *Clinical Neurophysiology* 2007;118:53–9.
116. Kissack C.M., Garr R., Wardle S.P., Weindling A.M. Postnatal changes in cerebral oxygen extraction in the preterm infant are associated with intraventricular hemorrhage and hemorrhagic parenchymal infarction but not periventricular

- leukomalacia. *Pediatric Research*. 2004;56:111–116.
117. Sorensen L.C. i wsp. Neonatal cerebral oxygenation is not linked to foetal vasculitis and predicts intra ventricular haemorrhage in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2008;97: 1529–1534.
118. Pryds O. Low neonatal cerebral oxygen delivery is associated with brain injury in preterm infants. *Acta Paediatrica* 1994;83:1233–1236.
119. O'Leary H. i wsp. Elevated Cerebral Pressure Passivity Is Associated With Prematurity-Related Intracranial Hemorrhage. *Pediatrics* 2009;124:302
120. Matsuda T. i wsp. Cerebral hemodynamics during the induction of antenatal periventricular leukomalacia by hemorrhagic hypotension in chronically instrumented fetal sheep. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:1057–1063
121. Meek J. H., Tyszczuk L., Elwell C. E., Wyatt J. S. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 1999;81:F15–F18
122. Alderliesten T. i wsp. Cerebral Oxygenation, Extraction, and Autoregulation in Very Preterm Infants Who Develop Peri-Intraventricular Hemorrhage. *Journal of Pediatrics* 2012;162:698-704
123. Lemmers P.M., Toet M.C., van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121:142–147.
124. Zaramella P. i wsp. Surgical closure of patent ductus arteriosus reduces the cerebral tissue oxygenation index in preterm infants: a near-infrared spectroscopy and Doppler study. *Pediatrics International* 2006; 48:305–312
125. Chock V., Ramamoorthy C., Van Meurs C. Cerebral Oxygenation during Different Treatment Strategies for a Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology* 2011;100:233–240
126. Slater, J. i wsp. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2009;87: 36–44.
127. Bernal N., Hoffman G., Ghanayem N., Arca M. Cerebral and somatic near-

infrared spectroscopy in normal newborns. *Journal of Pediatric Surgery* 2010; 45: 1306 – 1310

128. Pellicer A. i wsp. Postnatal Adaptation of Brain Circulation in Preterm Infants. *Pediatric Neurology* 2001;24:103-109.

129. Van Bel F. i wsp. Cerebral blood flow velocity during the first week of life of preterm infants and neurodevelopmental outcome at two years. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1989;31:320-8.

130. Rennie J.M., Coughtrey H., Morley R., Evans D.H. Comparison of cerebral blood flow velocity estimation with cranial ultrasound imaging for early prediction of outcome in preterm infants. *Journal of Clinical Ultrasound* 1995;23:27-31.

131. Yoshida H., Yasuhara A., Kobayashi Y. Transcranial Doppler sonographic studies of cerebral blood flow velocity in neonates. *Pediatr Neurol* 1991;7:105-10.

132. Hirsch J., Charpie J., Ohye R., Gurney J. Near Infrared Spectroscopy (NIRS) Should Not Be Standard of Care for Postoperative Management. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery Pediatric Cardiac Surgery Annual* 2010;13:51-54

Informacje pochodzące z Wikipedii zostały wykorzystane do notek biograficznych oraz definiowania pojęć.