

# Electrocortical maturation of healthy preterm infants: the feasibility of automated analysis

Citation for published version (APA):

Niemarkt, H. J. (2012). *Electrocortical maturation of healthy preterm infants: the feasibility of automated analysis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20121026hn>

## Document status and date:

Published: 01/01/2012

## DOI:

[10.26481/dis.20121026hn](https://doi.org/10.26481/dis.20121026hn)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

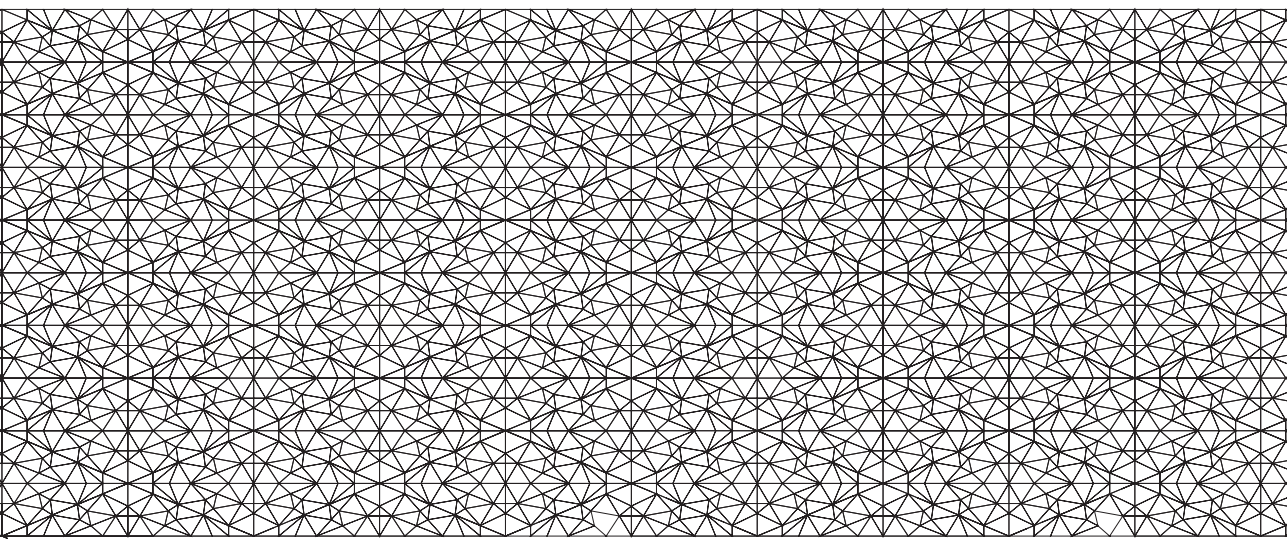
[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



## Nederlandse samenvatting

## Nederlandse samenvatting

Door de ontwikkelingen in de zorg voor te vroeg geboren kinderen zijn de overlevingskansen van deze kinderen de afgelopen decennia fors toegenomen. Desondanks blijft het percentage neurologische restverschijnselen hoog. De oorzaak van deze neurocognitieve problemen is nog altijd niet opgehelderd. Mogelijk wordt de ontwikkeling van het - zeer kwetsbare- brein van te vroeg geborenen verstoord tijdens het verblijf op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU). Dit kan bijvoorbeeld plaatsvinden door medische omstandigheden (zuurstofgebrek, infectie), omgevingsfactoren (stress, licht, geluid) en ook bepaalde medische ingrepen. Het is daarom van belang om de hersenontwikkeling van vroeggeborenen op de NICU te monitoren.

Het klassieke elektroencefalogram (EEG) - ofwel hersenfilmpje - geeft ook bij te vroeg geboren kinderen de hersenfunctie goed weer. Het patroon van het EEG verandert met de rijping van de hersenen en biedt daarmee een goede weergave van de hersenontwikkeling.

Bij kinderen die geboren zijn bij een zwangerschapsduur onder de 30 weken toont het EEG patroon een *tracé discontinue*, dat bestaat uit periodes van EEG activiteit (bursts) een EEG inactiviteit (interburst intervals). Met toenemende postmenstruele leeftijd worden de bursts steeds langer en de interburst intervals steeds korter. Zo ontwikkelt het EEG patroon tot een *tracé continue*, waarbij er voortdurend EEG activiteit bestaat. Daarnaast veranderen de EEG golven met toenemende postmenstruele leeftijd: de hoogte (amplitude) van de golven wordt steeds lager en de frequentie van de golven wordt steeds hoger. Het beoordelen van een EEG patroon is echter tijdsintensief en complex voor neonatologen, die vaak geen experts zijn op het gebied van EEG.

Om het EEG te beoordelen bij kinderen die rond de uitgerekende leeftijd zijn geboren maar zuurstofgebrek tijdens de geboorte hebben doorgemaakt, is een speciale EEG monitor ontwikkeld: de amplitude-integrated EEG (aEEG) monitor. Deze monitor bewerkt het EEG signaal van één kanaal zodanig dat het eenvoudiger is het patroon van het EEG te beoordelen en epileptische activiteit te herkennen. Wanneer men deze aEEG monitor gebruikt bij te vroeg geboren kinderen, ziet men dat ook het aEEG patroon ontwikkelt met de toenemende postmenstruele leeftijd van het kind. Echter, net als het originele EEG patroon wordt ook het aEEG patroon vooral visueel beoordeeld en niet met maat en getal.

Met als doel neurofysiologische hersenrijping (rijping van het EEG en aEEG) eenvoudiger en objectiever vast te leggen, hebben we onderzocht of het mogelijk is het EEG en aEEG van te vroeg geboren kinderen te analyseren door middel van automatische analyse, waarbij een computerprogramma de kenmerken van het EEG en aEEG meet en in getal weergeeft. De belangrijkste vraagstellingen van dit onderzoek zijn dan ook:

1. Is het mogelijk om neurofysiologische hersenrijping van gezonde te vroeg geboren kinderen te onderzoeken door middel van automatische analyse van het EEG en aEEG?
2. Welke van de EEG en aEEG kenmerken die gemeten wordt bij automatische analyse is het meest geschikt om neurofysiologische rijping bij te vroeg geboren kinderen te beschrijven?

Voor deze studie zijn kinderen onderzocht die geboren zijn bij een zwangerschapsduur kleiner

dan 32 weken, een ongecompliceerd klinische beloop doormaakten en geen neurologische afwijkingen toonden bij een leeftijd van 2 jaar. Bij deze kinderen werden tijdens de NICU opname wekelijks 4 uur durende EEG metingen verricht. Met behulp van (onder andere zelf ontwikkelde) computersoftware werden de EEG en aEEG patronen geanalyseerd. Voor de studie in hoofdstuk 8 zijn ook metingen verricht bij kinderen die geboren zijn bij een zwangerschapsduur groter dan 32 weken.

In **hoofdstuk 2** is een literatuurstudie gedaan naar wat bekend is over het EEG van te vroeg geboren kinderen. In dit hoofdstuk wordt de verandering in continuïteit besproken (de ontwikkeling van *tracé discontinue* tot *tracé continue*), aanwezigheid van specifieke EEG golven die passen bij een bepaalde leeftijd, ontwikkeling in frequentie-inhoud van de golven (meer laagfrequente golven bij lage postmenstruele leeftijd, golven met hogere frequentie op hogere leeftijd), synchroniciteit (gelijktijdig voorkomen van EEG activiteit in beide hersenhelften) en ontwikkeling van slaap-waakritme in het EEG. Ook wordt hier beschreven dat een achterlopende hersenrijping gecorreleerd is met neurocognitieve problemen op latere leeftijd.

In **hoofdstuk 3** is de EEG inactiviteit (interburst intervals) bestudeerd met behulp van de software van een EEG recorder. Interburst intervals zijn automatisch gedetecteerd en gemeten. Ook is het percentage EEG inactiviteit over periodes van 10 minuten gemeten (Interburst-Ratio; IBR). Door middel van de IBR kan *tracé discontinue* (periodes waarbij EEG activiteit afgewisseld wordt met EEG inactiviteit en dus hoge IBR) en *tracé continue* (patroon met continue EEG activiteit en nauwelijks EEG inactiviteit en dus lage IBR) automatisch gedetecteerd worden. De lengte van *tracé discontinue* neemt af met de postmenstruele leeftijd terwijl de lengte van *tracé continue* toeneemt. De lengte van interburst intervals neemt af met de postmenstruele leeftijd.

In **hoofdstuk 4** zijn EEG burst en interburst intervallen gedetecteerd met een zelf ontwikkeld algoritme. Zo hebben we 90% van de bursts en 80% van de interburst intervals automatisch kunnen detecteren. De optimale grens voor de automatische detectie van bursts en interburst intervals is 30  $\mu$ Volt. Met toenemende leeftijd verandert de lengte van de bursts niet. Zoals ook in het voorgaande hoofdstuk is aangetoond, neemt de lengte van de interburst intervals af.

In **hoofdstuk 5** is het EEG signaal bestudeerd door middel van automatische spectraal analyse. Het EEG patroon bestaat uit verschillende frequentiebanden: delta 1 (0,5-1 Hz), delta 2 (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz) en beta (13-30 Hz). Spectraal analyse (Fourier analyse) is een techniek die een signaal kan ontleden in sinusfuncties van verschillende frequenties. Zo kan de absolute en relatieve bijdrage van de verschillende frequentiebanden aan het gehele signaal (EEG patroon) bepaald worden. Deze bijdrage wordt weergegeven in *absolute power* ( $\mu V^2$ ) en *relatieve power* (%). Hoe meer power, hoe meer aandeel van een bepaalde frequentieband. Met toenemende postmenstruele leeftijd nam de *absolute power* van de delta en theta frequenties af. De *relatieve power* van delta 1 frequentie nam ook af terwijl de relatieve power van de alfa en beta frequenties toenamen. Deze veranderingen waren het best waar te nemen in het centro-temporale gebied.

Om het EEG nog preciezer te analyseren is in **hoofdstuk 6** de spectraal analyse uit hoofdstuk 5 gecombineerd met de burst-detectie software uit hoofdstuk 4. Zodoende is de spectraal analyse alleen op de EEG bursts verricht. Daarnaast is in dit onderzoek, door middel van het analyseren van meer EEG kanalen, nog specifiek gekeken naar het onderscheid in rijping tussen de verschillende

hersengebieden. Ook in deze studie namen de lagere frequenties af en hogere frequenties toe met de postmenstruele leeftijd. Opvallend is dat de veranderingen het best geobserveerd konden worden in het temporale en frontale hersengebied. Dit komt overeen met de veranderingen die bij MRI onderzoek in deze hersengebieden waargenomen worden.

In **hoofdstuk 7** is automatische analyse verricht op het amplitude-integrated EEG (aEEG) patroon. Van het aEEG patroon werd de gemiddelde waarde van de ondergrens (LMA), de bovengrens (UMA) en de bandbreedte (BW) berekend en weergegeven in microvolt. Ook werd het tijdspercentage dat het aEEG patroon discontinu was ( $LMA < 5 \mu V$ ) berekend. De ondergrens (LMA) van het aEEG patroon nam toe met de postmenstruele leeftijd, terwijl bovengrens (UMA) en *bandbreedte* (BW) niet veranderden. Het tijdspercentage discontinu aEEG patroon nam af met toenemende postmenstruele leeftijd.

In **hoofdstuk 8** is automatische analyse van het aEEG patroon van meerdere kanalen verricht om zo regionale verschillen in het brein te ontdekken. Ook zijn voor deze studie metingen verricht bij kinderen die geboren zijn na 32 weken zwangerschapsduur. De verschillen in aEEG patroon tussen de kanalen waren klein. Ook was er sprake van symmetrie tussen beide hersenhelften. Wel werd gevonden dat de skewness van de data (statistische maat voor hoe data rondom het gemiddelde van de meting verdeeld zijn) veranderde met postmenstruele leeftijd. Opvallend is dat deze waarde, die nooit met het blote oog opgevangen kan worden, erg nauw samenhangt met de postmenstruele leeftijd. Dit toont aan dat met automatische analyse meer aan het aEEG signaal opgemerkt kan worden dan met het blote oog alleen.

In **hoofdstuk 9** wordt een kort overzicht gegeven en worden de resultaten bediscussieerd. Het is mogelijk neurofysiologische rijping van te vroeg geboren kinderen te bestuderen door middel van kwantitatieve analyse. EEG metingen zijn ook bij deze kleine kinderen goed mogelijk gebleken.

Er zijn meerdere markers gevonden die neurofysiologische hersenrijping goed kunnen beschrijven zoals interburst interval lengte, aEEG patroon ondergrens (LMA) en skewness van LMA. Deze markers geven de verandering in EEG *continuïteit* (= *activiteit*) en de ontwikkeling van slaap-waakritme weer. Daarnaast blijken *absolute* en *relatieve* delta power en *relatieve* alfa en beta power goede markers te zijn. Deze markers geven de ontwikkeling van lage naar hoge frequentie in het EEG weer. We hebben de bestudeerde markers het best waar kunnen nemen in de centrale (C3-C4) centro-temporale (C3-T3 en C4-T4) kanalen.

De gevonden markers geven de neurofysiologische hersenrijping goed weer. Echter, de resultaten kunnen nog steeds beïnvloed worden door artefacten (stoorsignalen in het signaal) die niet allemaal gefilterd. Bovendien wordt het EEG niet alleen beïnvloed door de rijping van het brein, maar ook door het slaap-waakritme en de klinische toestand van het kind (glucose spiegels en carbondioxide spiegels beïnvloeden bijvoorbeeld ook het EEG). Om automatische EEG analyse bij vroeggeborenen verder te verbeteren zal nog betere detectie van artefacten en slaap-waaktoestand moeten plaatsvinden, waarbij bijvoorbeeld ook gebruik gemaakt wordt van ademhalings signaal, hartritmesignaal en videomonitoring.

Ook kan door het ontwikkelen van een zogenaamd multivariate model onderzocht worden of de combinatie van meerdere markers een nog preciezer beeld geeft van hersenrijping dan iedere individuele marker apart. Daarnaast is het interessant om neurofysiologische ontwikkeling (EEG

onderzoek) te relateren aan structurele ontwikkeling (MRI onderzoek).

Aangezien de aEEG monitor al veel gebruikt wordt op de NICU, zouden de algoritmes uit dit onderzoek geïmplementeerd kunnen worden in deze monitor. Op deze wijze wordt er extra objectieve en kwantitatieve data gegenereerd die gebruikt zou kunnen worden voor onderzoek van vroeggeborenen.

Het monitoren van het brein bij vroeggeborenen kan helpen bij het ophelderen van de vraag welke factoren gunstige en ongunstige invloed hebben op de hersenontwikkeling. Dit zou van nut kunnen zijn bij het ontwikkelen van medische en verpleegkundige interventies die gericht zijn op de hersenontwikkeling. Als automatische analyse van het EEG verder ontwikkeld wordt, zou neurofysiologische "brain monitoring" in de toekomst een waardevol hulpmiddel kunnen zijn bij het beschermen van de hersenontwikkeling van vroeggeborenen. ■