

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II
(Kommissarischer Direktor: PD. Dr. Andreas van Baalen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

EEG Veränderung bei Hyperventilation:

**Das Powerspektrum-EEG unter kapnographisch kontrollierter
Hyperventilation.**

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Ahsannullah Madad Fassli
aus Kabul

Kiel 2019

Berichterstatter: Professor Dr. Ulrich Stephani, Medizinische Fakultät der CAU Haus
807, Campus Kiel

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Helmut Laufs, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel den 13.11.2019

Prof. Dr. Johann Roider (Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Epilepsie bei Kindern	1
1.1.1 Neurobiologische Definition	1
1.1.2 Epidemiologie und Problematik	2
1.1.3 Diagnostik.....	3
1.2 Physiologie der Hyperventilation	4
1.2.1 Definition der Hyperventilation.....	4
1.2.2 Veränderungen unter Hyperventilation	5
1.2.3 Unterschied Mund-Nasen-Hyperventilation.....	6
1.2.4 Hyperventilation in der Diagnostik	7
1.3 Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel	7
1.3.1 Die Rolle des O ₂	7
1.3.2 Die besondere Rolle des pCO ₂	9
1.3.3 Die Folgen respiratorischer Alkalose	11
1.4 Hyperventilationsinduzierte Änderungen des EEG.....	12
1.4.1 Prinzip des EEG	12
1.4.2 EEG im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung von Epilepsien	14
1.4.3 EEG unter Hyperventilation bei Epilepsien	15
1.4.4 Weitere Einflussgrößen auf das EEG	15
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit.....	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Durchführung der Studie	18
2.1.1 Patienten	18
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.1.3 Randomisierung.....	20

2.2	Materialien und Methoden.....	20
2.2.1	Geräte	20
2.2.2	Messverfahren	20
2.3	Auswerteverfahren.....	21
2.3.1	Signalanalyse und anschließende Datenverarbeitung.....	21
2.3.2	Statistische Auswertung	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Deskriptive Statistik pCO ₂ und Grundaktivität.....	23
3.2	Verlauf des pCO ₂ und der Grundaktivität in den Pausen der Hyperventilation ...	27
3.3	Unterschiede Mund- und Nasen-Atmung.....	37
3.4	Abnorme Aktivität im EEG.....	42
4	Diskussion	44
4.1	Methodenkritik	44
4.2	pCO ₂ und EEG-Grundaktivität unter Hyperventilation.....	44
4.3	pCO ₂ und EEG-Grundaktivität in den Pausen der Hyperventilation.....	47
4.4	Unterschiede Mund- und Nasen-Atmung.....	49
4.5	Abnorme Aktivität im EEG.....	50
5	Zusammenfassung.....	53
6	Literaturverzeichnis.....	55
7	Danksagung	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sauerstoffbindungskurve, nach viamedici.thieme.de	9
Abbildung 2: Hirndurchblutung. Lineare Abhängigkeit zwischen pCO ₂ und Hirndurchblutung, nach Poeck et al. 2001.	11
Abbildung 3: Altersverteilung	18
Abbildung 4a: Amplitudenzunahme und Frequenzabnahme unter HVM (Hyperventilation Mund) bis auf 3-4 Wellen pro sec.....	23
Abbildung 4b: 1 Minute Pause nach HVM, normales EEG.	23
Abbildung 5: Verlauf des pCO ₂ bei Hyperventilation durch Nase bzw. Mund. Legende siehe Tabelle 2.	25
Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen des pCO ₂ -Verlaufs analog zu Abb. 4. Legende siehe Tabelle 2.....	26
Abbildung 7: Verlauf der Grundaktivität bei Hyperventilation durch Nase bzw. Mund. Legende siehe Tabelle 2.....	26
Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen des Verlaufs der Grundaktivität im EEG bei Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.....	27
Abbildung 9: Verlauf von pCO ₂ in den vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund. Legende siehe Tabelle 3.	29
Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Verläufe von pCO ₂ in den vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.	30
Abbildung 11: Verlauf der Grundaktivität in den vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.	30
Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Grundaktivität in den vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.	31
Abbildung 13: Verlauf von pCO ₂ während der Hyperventilation durch Nase im Vergleich zu den vier Minuten Pause.....	32
Abbildung 14: Verlauf von pCO ₂ während der Hyperventilation durch Mund im Vergleich zu den vier Minuten Pause.....	32
Abbildung 15: Verlauf der Grundaktivität während der Hyperventilation durch Nase im Vergleich zu den vier Minuten Pause	33
Abbildung 16: Verlauf der Grundaktivität während der Hyperventilation durch Mund im Vergleich zu den vier Minuten Pause	33
Abbildung 17: Gegenüberstellung der Trendlinien der Verläufe von pCO ₂ während der Hyperventilation und der anschließenden Pausen für Nase und Mund.	34
Abbildung 18: Gegenüberstellung der Trendlinien der Verläufe der Grundaktivität während der Hyperventilation und der anschließenden Pausen für Nase und Mund.	34
Abbildung 19: Boxplots der Unterschiede bei pCO ₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung bei der Hyperventilation, Vergleich zwischen 3 Minuten und Anfangswert (Differenz 3-0).	38
Abbildung 20: Boxplots der Unterschiede bei pCO ₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung in der Phase zwischen der dritten Minute der Hyperventilation und einer Minute Pause (Differenz 3-p1)	39

Abbildung 21: Boxplots der Unterschiede bei pCO ₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung in der Pause nach der Beendigung der Hyperventilation, Vergleich zwischen vier Minuten und einer Minute Pause (Differenz 4-1).....	40
Abbildung 23: Paroxysmen unter HVM bei Patienten mit einer Absence-Epilepsie	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlecht, Epilepsie und Medikamentengebrauch der Patienten. .	19
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Verläufe des CO ₂ -Partialdrucks und der Grundaktivität im EEG während der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.	24
Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Verläufe des CO ₂ -Partialdrucks und der Grundaktivität im EEG während der vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.....	28
Tabelle 4: Korrelationen zwischen pCO ₂ und Grundaktivität für die Hyperventilation Nase. *: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig); **: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).	36
Tabelle 5: Korrelationen zwischen pCO ₂ und Grundaktivität für die Hyperventilation Mund. *: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig). **: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).	36
Tabelle 6: Korrelationen zwischen pCO ₂ und Grundaktivität in den Pausen nach der Hyperventilation Nase. *: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).	37
Tabelle 7: Korrelationen zwischen pCO ₂ und Grundaktivität in den Pausen nach der Hyperventilation Mund.....	37
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Unterschiede bei pCO ₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung bei der Hyperventilation, Vergleich zwischen 3 Minuten und Anfangswert (Differenz 3-0).	38
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Unterschiede bei pCO ₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung in der Phase zwischen der dritten Minute der Hyperventilation und einer Minute Pause (Differenz 3-p1).	39
Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Unterschiede bei pCO ₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung in der Pause nach der Beendigung der Hyperventilation, Vergleich zwischen vier Minuten und einer Minute Pause (Differenz 4-1).....	40
Tabelle 11: Korrelationen zwischen Nasen- und Mundatmung für pCO ₂ und Grundaktivität während der Hyperventilation (Differenz 3-0). **: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).....	41
Tabelle 12: Korrelationen zwischen Nasen- und Mundatmung für pCO ₂ und Grundaktivität und der Pausenphase (Differenz 4-1). **: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).....	42
Tabelle 13: Abnorme EEG-Aktivität unter Hyperventilation bei vier Patienten	43

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)
EEG	Elektroenzephalographie
IgA	Immunglobulin A
CBF	Cerebral blood flow
ATP	Adenosintriphosphat
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid Hydrogen
Hg	Quecksilber
mm	Millimeter
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung

1 Einleitung

1.1 Epilepsie bei Kindern

1.1.1 Neurobiologische Definition

Gemäß des aktualisierten Vorschlags der International League against Epilepsy (ILAE) aus dem Jahr 2017 zu einer neuen Klassifikation unter Einbeziehung der Ätiologie wurde die Definition der Epilepsie enger gefasst (Scheffer et al. 2017): Beschrieben wird eine Störung des Gehirns mit abnorm synchronisierter elektrischer Entladung zerebraler Neuronen und mindestens zwei unprovokierten epileptischen zerebralen Krampfanfällen im Abstand von mehr als 24 Stunden (AWMF 2017). Hinsichtlich der Anfallstypen wird wie folgt differenziert:

Generalisiert - die Anfallserregung beginnt abrupt und breitet sich unmittelbar über das gesamte Gehirn aus;

Fokal - die Anfallserregung ist auf das Netzwerk einer Hemisphäre begrenzt.

Im Kindesalter zeigt sich ein breites Ursachenspektrum. Entsprechend werden neben Epilepsietypen und Anfallstypen, welche als Symptome einer Epilepsie zu werten sind, auch Syndrome zur Diagnostik hinzugezogen. Jede dieser drei Hauptebenen wird in 6 weitere Kategorien der Ätiologie unterteilt:

Strukturell, metabolisch (bisher zusammen als symptomatisch); genetisch (die Zuordnung „idiopathisch“ wurde durch „genetisch“ ersetzt); immunogen, infektionsbedingt, unbekannt (ehemals kryptogen) (Scheffer et al. 2017).

Neurobiologisch betrachtet kennzeichnen Epilepsien Veränderungen der Aktivität der Nervenzellen des Gehirns in Form eines Ungleichgewichts zwischen Erregung (Exzitation) und Hemmung (Inhibition). Dies zeigt sich in einer Neigung zu rascher Depolarisation, dem sog. „paroxysmalen Depolarisations-Shift“.

Ein wesentliches Charakteristikum epileptischer Aktivität ist die synchrone Erregbarkeit einer großen Zahl von Nervenzellen des Zentralnervensystems. Eine Folge ist die Auslösung stereotyper, undifferenzierter Reaktionen des betroffenen Organismus, die nicht mehr bewusst kontrollierbar sind. Eine im Vergleich zum gesunden Menschen erhöhte Dichte erregender synaptischer Kontakte wird ebenso wie inflammatorische Prozesse im Nervengewebe (Rana et al. 2018), die Rolle der Astrozyten im Neuronen-Metabolismus (Boison et al. 2018) und erhöhte

Calciumionen-Permeabilität als biochemische Grundveränderung diskutiert (Steinlein 2014). Bisher sind die neuronalen Prozesse allerdings noch nicht hinreichend erforscht.

1.1.2 Epidemiologie und Problematik

Aktuelle epidemiologische Daten liegen lediglich nationenbezogen aus unterschiedlichen Staaten vor. Ein europaweiter Review aus dem Jahr 2005 ergab eine Prävalenz von 4,5 bis 5,0 pro 1000 Kinder in Europa (Forsgren et al. 2005). Camfield et al. (2015) ermittelten in ihrer Auswertung weltweiter epidemiologischer Studien eine Prävalenzbreite zwischen 3,6 und 44/1000 sowie eine Inzidenz an Neuerkrankungen zwischen 0,41 und 1,9 pro 1000 Kinder (Neubauer et al. 2015).

Bei einem großen Teil zwischen 35 und 50% der kindlichen Patienten bleibt die Ursache unbekannt, je nach Ursprungsland der entsprechenden Publikation. Ca. 35% aller kindlichen Epilepsien gelten als genetisch determiniert (Khoo et al. 2010; Xiong et al. 2017; Sokka et al. 2017). Neben diesen Ursachen werden zunehmend auch gesellschaftliche Bedingungen diskutiert: Betrachtungen der Lebenssituation und Lebensqualität von Eltern Epilepsie-erkrankter Kinder kommen zu dem Schluss, dass kindliche Epilepsie häufig in Familien mit Beeinträchtigungen in der sozioökonomischen Basis und der gesamten familiären Lebensqualität einhergeht (Puka et al. 2018). Für diese Bewertung spricht auch die erheblich höhere Prävalenz in einkommensschwachen Regionen der Erde (Camfield et al. 2015).

Im frühen Kindesalter treten zu etwa 60% sekundär generalisierte Anfälle auf, welche sich aus fokalen Typen entwickeln. Sehr häufig werden im frühen Kindesalter Absenzen erlebt, d.h. komplexe epileptische Anfälle unter kurzzeitiger Bewusstlosigkeit. Die nächst häufige Epilepsieform ist die Rolando-Epilepsie (Neubauer et al. 2014).

Das Thema Epilepsie im Kindesalter beschäftigt die Medizin bereits seit Jahrhunderten, und verstärkt seit ca. 100 Jahren, da Epilepsien zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters zählen. Es ist daher wünschenswert, Ursachen herauszufinden und diese eventuell beseitigen zu können. Des Weiteren hat kindliche Epilepsie aber auch Sekundär-Auswirkungen auf die weitere physische und mentale Entwicklung: neben der Verletzungsgefahr bei Stürzen und Bewusstlosigkeit

besteht hohes Risiko für weitere neurologische und kognitive Störungen und Entwicklungsstörungen, in erster Linie begleitet von Angstzuständen, Depressionen und Verhaltensauffälligkeiten (Dunn et al. 2016; Aaberg et al. 2016; Nickels et al. 2016). Vielfach bedeutet Epilepsie im Kindesalter ein Leben mit Therapie im Erwachsenenalter sowie weitere Komorbiditäten und Risiken, eventuell mit starken Einschränkungen hinsichtlich des Erwerbslebens. Neben der individuellen Beeinträchtigung der Entwicklung, darauf basierenden Einschränkungen im Alltagsleben und dem Risiko weiterer Komorbiditäten, auch therapiebedingt, bedeuten derart weitreichende Erkrankungen im Kindesalter daher auch einen hohen Kostenfaktor für die Gesundheitssysteme.

Aufgrund der Erfahrung, dass Anfallsfreiheit innerhalb der ersten drei Monate nach Therapiebeginn der beste Prädiktor für ein remissionsfreies weiteres Leben ist, kann frühzeitige Diagnostik und entsprechend früh beginnende Therapie Risiken und Kosten minimieren (Baumgartner 2013).

1.1.3 Diagnostik

Nach einer umfangreichen Anamnese inklusive Familienanamnese und Blutentnahme zur Bestimmung von Blutzucker, Natrium, Calcium, bei Neugeborenen und Säuglingen zusätzlich Magnesium, erfolgt die Klassifikation der Anfälle und die Zuordnung des Epilepsiesyndroms sowie die Ermittlung der Risikofaktoren für weitere Komorbiditäten. Eine internistische und neuropädiatrische Untersuchung sowie eine entwicklungsneurologische und psychologische Diagnostik zur Erfassung komorbider Störungen werden empfohlen (AWMF 2017).

Das EEG ist das essenzielle Diagnostikum der kindlichen Epilepsie. Da es große Unterschiede zum Erwachsenen-EEG aufzeigt, sollte die Auswertung von einem in der Kinderneurologie erfahrenen Spezialisten durchgeführt werden. Hyperventilation und Photostimulation sind Provokationsmethoden im EEG, sie erhöhen die Sensitivität, und sollten, je nach Kooperationsfähigkeit des Kindes, angewandt werden. Das EEG sollte möglichst auch eine Schlafphase erfassen. Die Bedeutung des EEG in der Diagnostik der kindlichen Epilepsien wird Kapitel 1.4 näher ausführen.

Eine MRT-Untersuchung des Kopfes wird gemäß des so genannten Epilepsieprotokolls empfohlen (Kurthen et al. 2008). Bei Kleinkindern im Alter bis zu

zwei Jahren sollte eine Wiederholung im Alter von zwei Jahren erfolgen, da die Myelinisierung des Gehirns in den ersten beiden Lebensjahren noch nicht abgeschlossen ist, und daher die Sensitivität der MRT eingeschränkt sein kann.

Eine genetische Analyse ist empfohlen bei Epilepsien unklarer Ätiologie. Untersuchungen auf Polymorphismen und Vergleiche mit Gendatenbanken können aufgrund der hohen Anzahl verantwortlicher Gendefekte zu Erkenntnissen und auch dem Einsatz geeigneter Therapien führen (Weber et al. 2017).

1.2 Physiologie der Hyperventilation

1.2.1 Definition der Hyperventilation

Die Aufgabe der Atmung besteht darin, den Organismus mit Sauerstoff zu versorgen und das Säure-Basen-Gleichgewicht im Blut aufrechtzuerhalten. Die Abführung überschüssiger metabolisch gebildeter Säure bzw. von H^+ -Ionen geschieht am einfachsten in Form von Kohlensäure H_2CO_3 , nur ein ganz geringer Teil erfolgt renal. So übernimmt die Atmung den Abtransport von Kohlendioxid (CO_2), um so ein Gleichgewicht zwischen den Blutgasen Sauerstoff (O_2) und Kohlendioxid (CO_2) aufrechtzuerhalten und den pH-Wert zu stabilisieren.

Der Vorgang der Atmung zum Austausch der Gase in der Lunge und die dazu notwendige Belüftung der Alveolen werden als Ventilation bezeichnet. Hyperventilation bezeichnet eine gesteigerte Atemarbeit über den Stoffwechselbedarf hinaus mit charakteristischen Auswirkungen auf die biochemische Zusammensetzung des Blutes, mit erhöhter Abatmung von CO_2 . Die besondere Charakteristik der Hyperventilation ist das Absenken des Kohlendioxidpartialdruckes im Blut unter den physiologischen Wert, als Hypokapnie bezeichnet (Stocchetti 2005). Besondere Effekte zeigen Frontalhirn und Teile des Parietallappens (Posse 1997). Die Aktivitätsminderung des Frontalhirns geht nach Vaitl et al. (2005) mit dem Auftreten veränderter Bewusstseinszustände einher.

Diese vermehrte Atmung kann die Folge unterschiedlichster Auslöser sein, die seit etwa 100 Jahren sowohl in der Medizin als auch der Psychologie und Psychotherapie diskutiert werden (Meuret 2005). Die meisten Arbeiten zu Hyperventilation finden sich daher im Zeitraum bis 1960 (Förster 1924, Schwiegk 1930), das Thema wurde

aber im Zuge einiger klinischer Studien in der Folgezeit wieder aufgenommen. Dabei tritt die Hyperventilation in der medizinischen Literatur meist als Symptom auf, beispielsweise bei inflammatorischen und kardiovaskulären Erkrankungen, als Begleitsymptom bei Atemwegserkrankungen und Urämie ebenso wie bei Angstattacken und Panikstörungen (Meuret et al. 2010; Grüber et al. 2015). Einen wichtigen Stellenwert nimmt Hyperventilation im Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen, insbesondere bei Kindern, ein (Grüber et al. 2015). Im Gegenzug kann Hyperventilation im Rahmen eines so genannten Hyperventilationssyndroms als Folge psychischer Problematiken auch somatische Krankheiten auslösen bzw. triggern, z.B. im Herz-Kreislaufsystem und respiratorischen System (Lewis et al. 1986; Hirokawa et al. 1995). Heute ist sich die Fachwelt darüber einig, dass psychische und somatische Systeme interagieren, und zwar bei Gesunden wie bei Kranken, und daher auch die Hyperventilation immer im Gesamtzusammenhang erörtert werden muss (Klesse et al. 2008). Der Einsatz einer induzierten Hyperventilation im Rahmen der Therapie der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten wird kontrovers diskutiert (Stocchetti 2005).

1.2.2 Veränderungen unter Hyperventilation

Hyperventilation löst durch Senkung des intrakraniellen Kohlendioxid-Partialdrucks (Hypokapnie) eine zerebrovaskuläre Vasokonstriktion aus, welche zu Durchblutungshemmung und veränderten oszillierenden reziproken Entladungen der Neuronen führt (Debreczeni et al. 2009; Immink et al. 2014). Die Regelung von Atemvolumen und Atemfrequenz geschieht im Atemzentrum in der Medulla oblongata über die oszillierende wechselseitige Entladung inspiratorischer, post-inspiratorischer und expiratorischer Neuronen, welche über Chemorezeptoren aktiviert werden. Die zentralen Chemorezeptoren reagieren sensibel auf Schwankungen des pH-Werts, und damit insbesondere auf Änderungen des $p\text{CO}_2$, da CO_2 im Blut löslich ist und den pH-Wert senkt (Ganong 2013).

Die Veränderung der Oszillationen der Membranpotenziale kann im EEG aufgezeichnet werden. Die Auswirkungen sind vielfältig und individuell. Sie sind abhängig von den Auslösern der Hyperventilation und den physiologischen Begleitumständen, wie Traumata oder Panik, sowie dem Alter der Patienten. Für die vorliegende Arbeit wird ausschließlich die Hyperventilations-induzierte Veränderung

unter willkürlicher Hyperventilation zu Diagnostikzwecken betrachtet. Hyperventilation infolge von Schmerzreizen, Stress, Angst und die Atmungsantwort auf körperliche Aktivierung wird daher hier nicht betrachtet.

Aufgrund der Tatsache, dass neuronale Prozesse im Gehirn nicht separiert werden können, sondern grundsätzlich miteinander in Wechselwirkung stehen, haben Veränderungen der Membranpotenziale ausgehend vom Atemzentrum auch Auswirkungen auf zahlreiche weitere zerebrale Prozesse wie Steuerung von Muskelaktivität, das visuelle oder das kardiovaskuläre System (Sparing et al. 2007; Gates et al. 2009). Studien dazu wurden nur vereinzelt durchgeführt. Bisher wurden Auswirkungen von Hyperventilation allerdings meist in Zusammenhang mit psychischen Problemen wie Angststörungen und Panikattacken untersucht, oder es wurden Hirnaktivitäten unter Hyperventilation nach Schlaganfall oder Trauma gemessen.

1.2.3 Unterschied Mund-Nasen-Hyperventilation

Die Nase erfüllt eine umfangreiche Schutzfunktion bei der Atmung. Bei der Atmung über die Nase bzw. die oberen Luftwege sorgen Nasenhöhlen, Larynx, Pharynx und Trachea für die Reinigung und die Befeuchtung der einströmenden Luft. Anfeuchtung und Vorwärmung der Luft erfolgt auch bei der Mundatmung, allerdings entfällt der Reinigungseffekt der Nasenschleimhaut. Dabei dient die Schleimhaut nicht nur der mechanischen Filterung, sondern über die Ausschüttung von IgA auch der antibakteriellen Reinigung. Darüber hinaus vermitteln Mechano- und Thermorezeptoren in der Nasenschleimhaut subjektiv das Gefühl des freien unbelasteten Atmens (Reiß 2009).

Da der aerodynamische Atemwegswiderstand bei Mundatmung etwa halb so groß ist wie bei Nasenatmung, erfolgt schnelles Atmen meist unwillkürlich über den Mund. Es gibt Hinweise auf Erhöhung der Herzschlagrate und schnellere CO₂-Absenkung bei Mund-Hyperventilation. Bisher ist die Studienlage aber unzureichend, um definierte Aussagen treffen zu können. Ein Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, einen möglichen Einfluss der nasalen bzw. oralen Atmung auf das EEG herauszuarbeiten.

1.2.4 Hyperventilation in der Diagnostik

Hyperventilation dient in der Diagnostik zur Untersuchung der Hirnaktivität seit vielen Jahrzehnten als wichtiger Provokationstest für die Durchführung eines EEG. Die Hyperventilation wurde zur Diagnostik der Epilepsie 1924 erstmals durch den Arzt und Naturforscher Förster beschrieben, nachdem er bei Gesunden unter Hyperventilation das Tetaniesyndrom provozieren konnte. Da Veränderungen neuronaler Membranpotenziale des Atemzentrums unmittelbar mit anderen Neuronen wechselwirken und Einfluss auf Ionenkanäle haben, kann die Kopplung neuronaler Aktivität Aufschluss über Auswirkungen auf andere Hirnaktivitäten geben.

Die Durchführung erfolgt üblicherweise über 3 bis 5 Minuten durch tiefes Ein- und Ausatmen mit einer Frequenz von 15-20/Minute. Ergebnis der Hyperventilation ist die Aktivierung fokaler oder generalisierter Potentiale im EEG, in erster Linie Verlangsamung und Amplitudenerhöhung sowie interiktale Spikes und Slow Waves, die sich von denen gesunder Probanden unterscheiden und für Epilepsien typisch sind. Auf die typischen Veränderungen insbesondere im kindlichen EEG wird Kapitel 1.4.2 eingehen.

Aufgrund der Hypokapnie mit Vasokonstriktion zerebraler Gefäße gelten als Kontraindikationen alle zerebrovaskulären Erkrankungen wie intrakranielle oder subdurale Blutungen, Infarkte, Sichelzellanämie und schwere Formen der Migräne, intrakranielle Drucksteigerung und kurz zurückliegendes Schädelhirntrauma. Weitere Kontraindikationen sind pulmonale Erkrankungen und verminderte Belastbarkeit oder Compliance (Wellach 2015).

1.3 Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel

1.3.1 Die Rolle des O₂

Das Gehirn benötigt ca. 20% des im gesamten Organismus verbrauchten Sauerstoffs. Bei erhöhter Hirntätigkeit steigen Sauerstoffbedarf und zerebraler Blutfluss (engl. CBF) an. Neben körperlicher Arbeit bewirken beispielsweise zerebrale Krampfanfälle eine starke Steigerung des Sauerstoffbedarfs (Ingvar 1986; Feier et al. 2006). Fällt der Erhaltungsstoffwechsel für den Grundumsatz aufgrund mangelnder O₂-Zufuhr aus, erlöschen innerhalb von Minuten wesentliche zerebrale Funktionen. Alle Zellen

reduzieren ihren Energieverbrauch und schalten z.T. auf anaerobe Prozesse um, welche wiederum eine Azidose auslösen.

Über die Atmung wird ein Teil des mit der Außenluft eingeatmeten Sauerstoffs ins Blut weitergeleitet, um über den Blutfluss die jeweiligen Gewebezellen zu versorgen. Sauerstoff ist bei aeroben Lebewesen der entscheidende Parameter, um über oxidative Vorgänge Energie in Form von ATP bereitzustellen. Bei diesen Oxidationen mit kohlenwasserstoffhaltigen Molekülen entstehen Kohlendioxid und Wasser.

Sauerstoff gelangt über die Inspiration von Luft in die Lunge, und von dort per Diffusion durch die alveolären und kapillaren Membranen in die dazwischen liegenden Blutgefäße. Gasaustauschfläche, Sauerstoffangebot, alveolärer und arterieller Sauerstoffpartialdruck bestimmen die Versorgung der Zielzellen. Um die eigentlich schlechte O₂-Löslichkeit im Blut zu verbessern, übernimmt das Hämoglobin in den Erythrozyten als Trägermolekül die Sauerstoffaufnahme auf dem Weg der Oxygenierung des zweiwertigen Eisens im Hämoglobin. Hämoglobin-Bindungskapazität und Hämoglobinmenge bestimmen die Menge des tatsächlich transportierten Sauerstoffs. Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung im Blut werden mithilfe der Sauerstoffbindungskurve dargestellt (Abb. 1). Bei einer Senkung des pH-Werts (Azidose, Rechtsverschiebung) verringert sich die Sauerstoffsättigung bzw. die Bindungskapazität des Hämoglobins, und zum Ausgleich wird ein höherer Sauerstoffpartialdruck benötigt. Bei einer pH-Wert-Erhöhung (Alkalose) ist die Sauerstoffsättigung bei gleichem Partialdruck höher.

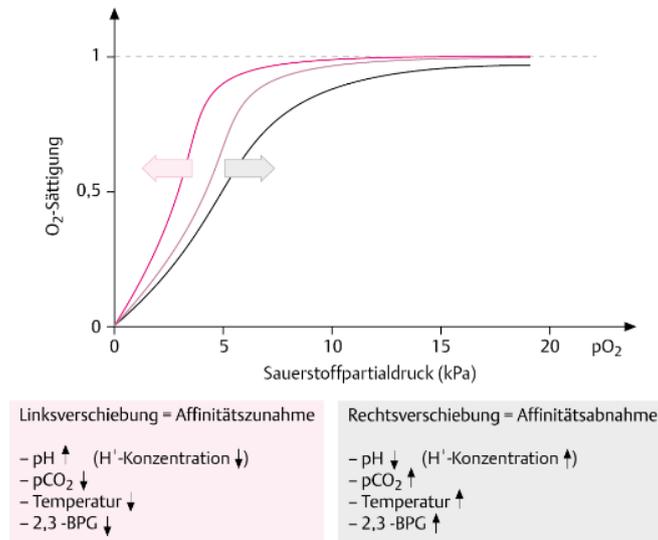


Abbildung 1: Sauerstoffbindungskurve, nach viamedici.thieme.de

Das sauerstoffreiche Blut wird dann über die Aorta in die Schlagadern, Arterien und Kapillarnetze zu den einzelnen Organen transportiert. Die Energiegewinnung in den Zellen übernimmt der Elektronentransport der Enzymkomplexe der Atmungskette in den Mitochondrienmembranen, die so genannten Zellatmung, wo im Verlauf der aeroben Glykolyse über NADH/H⁺ einerseits CO₂, andererseits der Energielieferant ATP entsteht (Pohl et al. 2007; Christ 2011). Die Mikrozirkulation in den Hirnkapillaren wird außer durch Blutdruck, Temperatur, Sauerstoffangebot und CO₂-Gehalt auch durch die spezifische Morphologie des Kapillarnetzes bestimmt (Messmer 2013). Das gesunde zerebrale Gefäßnetz ist im Bereich des arteriellen Drucks von 60 bis 160 mm Hg zu einer Autoregulation des Blutflusses in der Lage. Nach erfolgten Oxidations- bzw. Energiegewinnungsreaktionen wird das sauerstoffarme aber kohlendioxidreiche Blut über die Venen wieder zurückgeleitet.

1.3.2 Die besondere Rolle des pCO₂

In diesem metabolischen Zyklus entsteht CO₂ als eines der Reaktionsprodukte der Energieversorgung der Zelle über aerobe Glykolyse. Dieses kann dann durch die Zellmembran in das Blutplasma der Venen diffundieren und über die Lunge wieder ausgeschieden werden. Die Aufgabe der Abatmung des CO₂ liegt in der Ausscheidung

von überschüssigen Protonen in Form von H_2CO_3 bzw. H^+ neben HCO_3^- , und damit letztendlich in der Stabilisierung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

CO_2 ist aber nicht nur ein Reaktions- und Entsorgungsmolekül, sondern im Rahmen einer definierten Konzentration im Blutgasgemisch für Vasodilatation und Vasokonstriktion der Blutkapillaren verantwortlich. Der zerebrale Blutfluss wird entscheidend über die Interaktion des CO_2 -Partialdrucks mit den peripheren Chemorezeptoren geregelt.

Der Einfluss des CO_2 -Partialdrucks auf die Autoregulation des zerebralen Blutflusses beschäftigt die Fachwelt bereits seit mehr als 80 Jahren. CO_2 ist aufgrund seiner besonderen physikalischen Eigenschaften, seiner Struktur und seiner Inertheit Gegenstand vielfältiger Forschung in allen Naturwissenschaften. Nach derzeitigem Kenntnisstand reguliert der Gehalt an CO_2 im Blut innerhalb eines Bereiches von 25 mm Hg bis etwa 60 mm Hg die Hirndurchblutung per Anpassung des Gefäßwiderstands über Vasodilatation oder Vasokonstriktion (Abb. 2) (Brian et al. 1998; Payne et al. 2011; Roberts et al. 2015). Hoher/niedriger CO_2 -Partialdruck erhöht bzw. vermindert die zerebrale Perfusion.

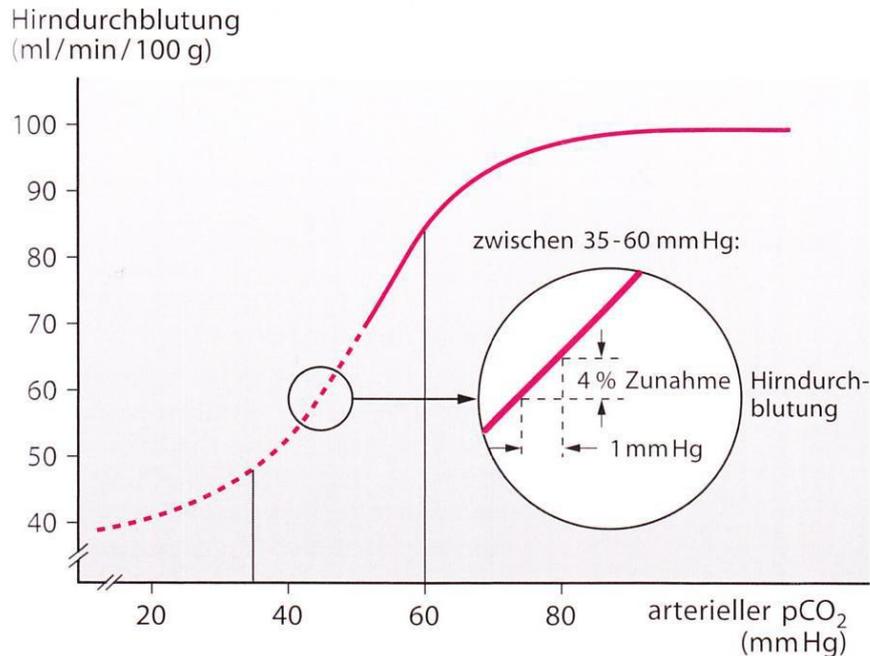


Abbildung 2: Hirndurchblutung. Lineare Abhängigkeit zwischen $p\text{CO}_2$ und Hirndurchblutung, nach Poeck et al. 2001.

CO_2 -Partialdruck und Kalium- und Calcium-Ionenkanälen wirken zusammen: Die Kalium- und Calcium-Ionen-Freisetzung ist an der Modulation des Gefäßwiderstands beteiligt. So führt eine Senkung des pH-Werts zur Öffnung der Kalium-Ionenkanäle und über die Freisetzung von K^+ zu negativem Potenzial der Gefäßinnenfläche und damit zu Vasodilatation. Diese Abläufe sind also pH-abhängig und werden über das CO_2 -Angebot reguliert (Faraci et al. 1998; Putnam et al. 2004). Die Zuordnung eines definierten Bereiches des paCO_2 zu klinischem Outcome ist bisher allerdings nicht gelungen. In der vorliegenden Arbeit interessierte daher die Überlegung, ob es einen spezifischen Bereich des CO_2 -Partialdrucks gibt, welcher neuronale Änderungen provoziert, die im EEG erkennbar sind.

1.3.3 Die Folgen respiratorischer Alkalose

Die das Blut betreffende Folge der Hyperventilation ist die Störung der Homöostase in Form der Verschiebung des pH-Werts in den basischen Bereich $> 7,44$. Dieser Zustand entspricht einer respiratorischen Alkalose. CO_2 liegt im Blut sowohl frei als auch gebunden in Form von Bicarbonat HCO_3^- vor, und zwar zum überwiegenden Teil. Das System Bicarbonat/Kohlensäure stellt das essenzielle Puffersystem im Blutkreislauf.

Der Zusammenhang zwischen dem pH-Wert und dem Kohlendioxidpartialdruck kann durch die Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschrieben werden. So ergibt sich aus dem Massenwirkungsgesetz und nach Umstellungen für die Wasserstoffionenkonzentration

$$[H_+] = K \times [HA]/[A^-]$$

K steht dabei für die Dissoziationskonstante. Bezogen auf das System CO₂/Bicarbonat ergibt sich:

$$pH = pK - \log [CO_2] / [HCO_3^-] \text{ mit } pK \text{ (Kohlensäure)} = 6,1$$

Dementsprechend lautet die Henderson-Hasselbalch-Gleichung, indem sie den pH-Wert als die Konzentrationsrelation des Anteils der dissoziierten Säure zur undissoziierten Form darstellt:

$$pH = 6,1 + \log[HCO_3^-]/[CO_2]$$

Da in dem Fall des pH-Anstiegs als Folge einer verstärkten CO₂-Abatmung der Anteil des Bicarbonat ansteigt, übernehmen die Nieren eine teilweise metabolische Kompensation, wobei mithilfe der Carboanhydratase, dem Steuerungsenzym, Bicarbonat rückresorbiert wird.

Metabolische Folgen einer respiratorischen Alkalose betreffen das Absinken des Ca²⁺-Spiegels und eine Hypokaliämie. Systemische Folgen äußern sich in Parästhesien, Schwindel und Tetanie (Schäfer et al. 2005). Es gibt wenige neue Studien zu Auswirkungen der Hyperventilation, zumeist betreffen diese Studien Patienten mit Hirnödemen oder Infarkt unter Hyperventilationstherapie, oder befassen sich mit Höhenmedizin. Tierversuche ergaben einen Abfall des Blutflusses in fast allen Geweben, z.T. sofort, z.T. erst nach 60 Minuten (Karlsson et al. 1994). Auswirkungen auf das kognitive System werden ebenso diskutiert.

1.4 Hyperventilationsinduzierte Änderungen des EEG

1.4.1 Prinzip des EEG

Das Elektroenzephalogramm ist das Standardverfahren der klinischen Neurologie zur Sichtbarmachung elektrischer Potentialdifferenzen von Nervenzellen des Kortex. Die Spannungsmessungen an der Kopfhaut verstehen sich als Mittelung der Signale

bestimmter kortikaler Bereiche. Die Potenzialgeneratoren des Gehirns, und damit die Signalgeber im EEG, sind die Pyramidenzellen des Kortex. Deren Zellmembranen bauen aufgrund ihrer spezifischen Anordnung aus Doppelschichten und ihrer Leitfähigkeit Potenzialdifferenzen auf, die Membranpotenziale. Diese wiederum sind Ausdruck der Tätigkeit der Synapsen und damit der Informationsverarbeitung im Gehirn. Über Berechnungsverfahren kann von den Informationen aus der Hirnrinde auf elektromagnetische Abläufe in tieferen Kopfschichten geschlossen werden (Wellach 2015).

Als Grundaktivität werden die dominierende Neuronen-Aktivität und damit das Wellenmuster zum Zeitpunkt der Registrierung bezeichnet, unabhängig von der lokalen Topographie. Die Grundaktivität kennzeichnet die jeweils für eine Hirnregion charakteristische dominierende Frequenz. Sie kann daher als frontale Beta-Aktivität oder temporale Theta-Aktivität bezeichnet werden. Der Grundrhythmus ist die zeitlich konstante häufigste Frequenz in definierten Ableitgebieten.

Subkortikale Strukturen bewirken im EEG die Modulation spezifischer rhythmischer Wellen. Im so genannten Hirnstrombild des EEG bildet der **Alpha-Rhythmus** den individuellen Grundrhythmus von Sinuswellen im wachen entspannten Zustand bei geschlossenen Augen ab, der über der okzipitoparietalen Hirnregion dominiert und beim Augenöffnen verschwindet. Er liegt bei Erwachsenen im Frequenzbereich von 8-13 HZ (Wellach 2015). Jeder Mensch weist einen individuellen Wert auf, der im Alter um 1 Hz sinken kann. Die häufigste Frequenz für Normalpersonen liegt bei 10 Hz. Ermüdung führt zur Frequenzabnahme auf bis 8 Hz oder darunter. Störungen des Alpha-Rhythmus, d.h. eine Verlangsamung der Frequenz, weisen auf grundlegende Erkrankungen des Gehirns hin.

Beta-Aktivität ist definiert als Aktivität von 14-40 Hz, wobei sie im Frequenzbereich von 15-25 Hz am häufigsten auftritt. Sie ist bei älteren Menschen vorhanden.

Theta-Aktivität besteht aus 4 bis 7 Hz-Wellen. Niedrigamplitudige ($<30\mu\text{V}$) diffuse Theta-Aktivität in geringer Ausprägung stellt eine häufige Komponente normaler Ableitungen bei jungen Erwachsenen dar. Sie kann durch Hyperventilation verstärkt werden (Wellach 2015).

Delta-Aktivität kennzeichnet Aktivität unter 4 Hz und ist als okzipitales Delta der Jugend Bestandteil des normalen EEG im Wachen bei Kindern und Jugendlichen. Sie

gilt bei Erwachsenen als pathologisch und kann durch Hyperventilation erzeugt werden.

Der **μ - oder My-Rhythmus** besteht aus arkadenförmigen Wellen im Frequenzbereich von 7 – 11 Hz, die in kurzen Abfolgen von bis zu einigen Sekunden Dauer erscheinen. Der My-Rhythmus ist in der Zentral- bzw. Zentroparietalregion lokalisiert. Kontralaterale Bewegungen und Berührungsreize der Extremitäten blockieren den μ -Rhythmus, Augenöffnen bleibt ohne Effekt.

Lambda-Wellen sind monophasische oder diphassische, scharf konfigurierte Wellen der okzipitalen Region mit einer Dauer von 100-300ms, die häufig bei Jugendlichen im wachen Zustand bei geöffneten Augen gefunden werden. Die Amplituden liegen gewöhnlich zwischen 20 und 50 μ V, mit positiver Polarität (Wellach 2015).

1.4.2 EEG im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung von Epilepsien

Die Ableitung eines EEG bei Kindern erfordert zunächst besondere Voraussetzungen und deren Berücksichtigung bei der Auswertung. Das kindliche EEG bildet gleichzeitig die jeweilige Hirnentwicklungsstufe ab, und unterscheidet sich daher nicht nur vom EEG eines Erwachsenen, sondern auch im Verlauf der Entwicklungsphasen. Grundlage einer altersbezogen korrekten Auswertung sollten deshalb altersabhängige Normkurven sein. So stellt die Theta-Aktivität das dominierende Potenzial der 5 bis 6-Jährigen dar, die Alpha-Aktivität steigt erst nach dem 6. Lebensjahr an (Schmitt et al. 2013).

Des Weiteren sollten alle Ableitungen reproduziert werden, um eventuelle Störungen bei der Messung auszugleichen. Die Compliance von Kindern unterliegt erheblich mehr Störeinflüssen als die von Erwachsenen. Bei Kindern ist neben Angst und Unsicherheit auch das Allgemeinbefinden psychischer und physischer Natur zu berücksichtigen. Aus diesen Gründen können vielfältige Störeinflüsse wie Motorik, Augenbewegungen, Schwitzen, Atembewegungen die Aufnahme stören bzw. beeinflussen. Hier gilt es, Artefakte zu erkennen (Staudt 2014). Des Weiteren werden epileptiforme EEG-Muster bei Kindern häufiger gemessen als bei Erwachsenen.

Hyperventilation löst bei Kindern sehr häufig eine ausgeprägte Verlangsamung und Erhöhung der Amplitude der Grundaktivität aus, welche altersabhängig auftritt.

Wichtiger sind in der Epilepsie-Diagnostik deshalb die interiktalen generalisierten Spike- und Slow Wave-Komplexe. Diese treten bei Kindern insbesondere unter Absence Epilepsien auf, und können durch Hyperventilation verstärkt werden (Schubert-Bast et al. 2018).

1.4.3 EEG unter Hyperventilation bei Epilepsien

Während Amplitudenhöhe und Frequenz keine ausreichende Spezifität zum Nachweis von Epilepsien haben, kann das Auftreten interiktaler Potentiale (IETP) epilepsietypisch sein. Dabei handelt es sich um kurze Potentialschwankungen, die nach ihrer Dauer in Spikes und Sharp-Waves eingeteilt werden. Ein Spike bedeutet ein EEG-Potenzial mit scharfer Spitze, variabler Amplitude und einer Frequenz zwischen 50 und 15 Hz. Sharp-waves laufen mit einer Frequenz von 0,5 bis 2 Hz und für eine Dauer von 100 bis 600 msec.

Der auslösende Mechanismus der Hyperventilations-bedingten EEG-Veränderungen ist bisher nicht vollständig geklärt, sehr wahrscheinlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Zentralnervöse Auslösung wird ebenso diskutiert wie ein kumulativer Effekt aus Hypokapnie und nachfolgender Hypoxie (Zschocke 2011). Vertreter der Theorie der Ischämie als Auslöser sehen die verringerte Durchblutung als Grund für die Verlangsamung des EEG an (Kraaier et al. 1988; Weinand et al. 1995; Halpern et al. 2003). Sicher ist, dass der Abfall des CO₂-Partialdrucks über die zerebrovaskuläre Vasokonstriktion zu Auswirkungen auf die Depolarisierung der Membranpotenziale führt, wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben (Debreczeni et al. 2009; Immink et al. 2014). Die daraus resultierende Vasokonstriktion provoziert über die nachfolgende Minderdurchblutung eine Sauerstoffunterversorgung des Gewebes (Hypoxidose), welche den Effekt verstärkt. Ein Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, einen definierten CO₂-Bereich zu erkennen, der Auswirkungen auf das EEG hat.

1.4.4 Weitere Einflussgrößen auf das EEG

Zu den routinemäßig angewandten Provokationsverfahren zählen außer der Hyperventilation Schlaf/Schlafentzug und Fotostimulation.

Das Schlaf-EEG kann Informationen über schlafgebundene Epilepsieformen wie die Rolando-Epilepsie oder das Landau-Kleffner-Syndrom geben. Ein Schlaf-EEG wird bei Kindern auch aus dem Grund ergänzt, weil die Artefaktbildung durch Bewegungen oder Aufregung im Schlaf geringer ist bzw. ganz unterbleibt (Staudt 2014).

Das Schlaf-EEG nach Schlafentzug ist eine sehr alte und oft angewandte Maßnahme, um insbesondere fokale interiktale epilepsietypische Entladungen zu aktivieren. Das so genannte Schlaf-EEG wird oft nach vorausgegangenem Schlafentzug durchgeführt. Diese Methode wird bei Kindern kontrovers diskutiert, da die Vorbereitung, also der Schlafentzug während der vorangegangenen Nacht, Kind und Eltern gleichermaßen stark belastet. Anders als ein Erwachsener kann das Kind diese Maßnahme nicht unbedingt rational verstehen, was zusätzliche Stressentwicklung auch für Eltern bedeutet, welche ebenfalls wach bleiben müssen. Des Weiteren ist die Signifikanz der Detektion umstritten (DeRoos et al. 2009).

Fotostimulation stellt ebenfalls eine sehr alte Provokationsmethode im EEG dar und beschreibt die Anregung von Potenzialen im visuellen Kortex durch Flickerlicht-Reize im Frequenzbereich zwischen 1 und 60 Hz. Zur Anwendung kann ein Stroboskop kommen. Diese Methode kann zur Diagnostik generalisierter Epilepsien angewandt werden. Als Folge entstehen mit den Lichtblitzen eng korrelierte okzipital dominante Wellen, als pathologische Antwort epilepsietypische Potentiale, die so genannte photoparoxysmale Reaktion (FPR). Diese wird in vier Klassen eingeteilt, von denen nur die Klasse 4 (generalisierte Spike-Wave und Poly-Spike-Wave-Komplexe) als Marker für eine generalisierte Epilepsie geeignet ist (Wellach 2015, S. 206).

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Diese Studie überprüft die Hypothese, ob dem CO₂ eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Hyperventilationsinduzierten EEG-Veränderung zukommen kann. Es wird besonders Wert darauf gelegt, einen potenziellen pCO₂-Bereich ausfindig zu machen, der zu Veränderungen der EEG Aktivität während der Hyperventilation führt. Des Weiteren wurden die Pausen zwischen oraler und nasaler Atmung ausgewertet, um Unterschiede in den Erholungsphasen von CO₂-Partialdruck und EEG-Grundaktivität zu erkennen. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, nach Zusammenhängen zwischen CO₂-Veränderung und Veränderung der

Grundaktivität zu forschen. Schließlich wurde versucht, einen möglichen Einfluss der nasalen bzw. oralen Atmung auf das EEG herauszuarbeiten.

2 Material und Methoden

2.1 Durchführung der Studie

2.1.1 Patienten

Die Studie wurde in dem Zeitraum vom 24. August 2010 bis 20. Januar 2012 durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 155 Kinder im Alter von 6 bis 18 Jahren einbezogen. Es wurde versucht, sämtliche Kinder, die in diesem Zeitraum mit der Indikation zum EEG in die Kinderklinik des UKSH eingewiesen worden sind, mit in die Studie aufzunehmen (Abb. 3).

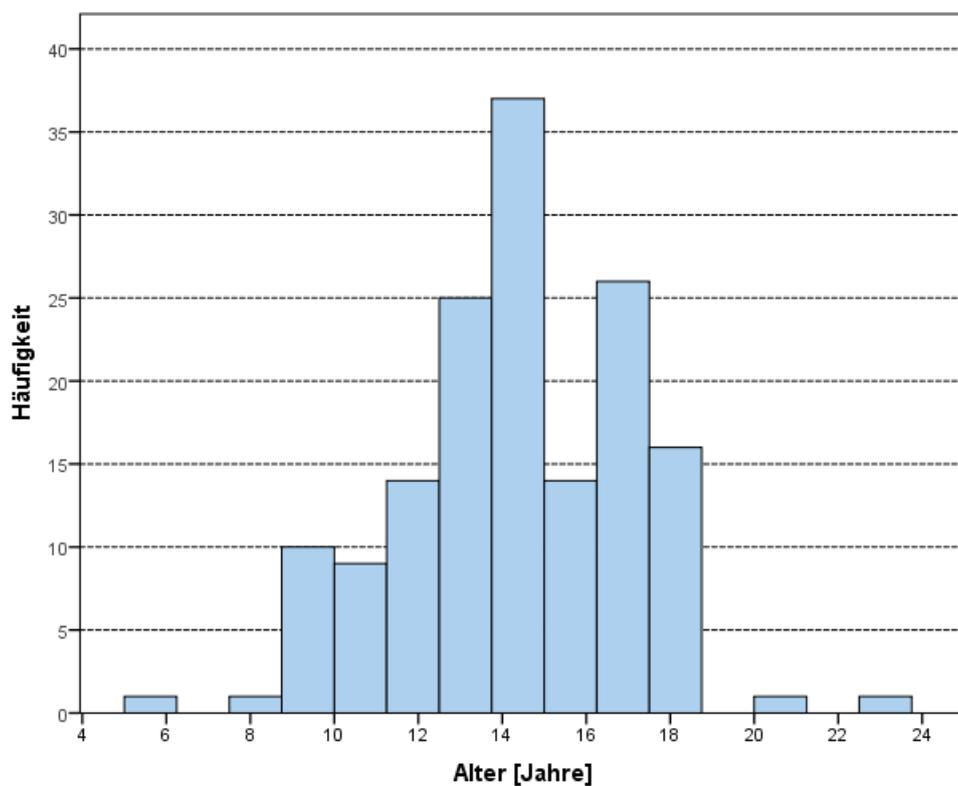


Abbildung 3: Altersverteilung

53% der Patienten waren männlich, 47% weiblich. Vor Beginn der Studie wurden Angaben zu Epilepsie und Medikamentenverabreichung aufgenommen. Tabelle 1 gibt dazu die Übersicht. 24,5% der Kinder und Jugendlichen litten an Epilepsie, 43,9% erhielten Medikamente, davon 25,2% Antiepileptika.

Geschlecht

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	82	52,9	52,9	52,9
	weiblich	73	47,1	47,1	100,0
	Gesamt	155	100,0	100,0	

Epilepsie

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	114	73,5	75,5	75,5
	ja	37	23,9	24,5	100,0
	Gesamt	151	97,4	100,0	
Fehlend	System	4	2,6		
Gesamt		155	100,0		

Medikamente

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	87	56,1	56,1	56,1
	Antiepileptika	39	25,2	25,2	81,3
	sonstige	29	18,7	18,7	100,0
	Gesamt	155	100,0	100,0	

Tabelle 1: Geschlecht, Epilepsie und Medikamentengebrauch der Patienten. Gültige Prozente=relative Häufigkeiten bezogen nur auf die gültigen Werte; der Stichprobenumfang n wird dabei um die Anzahl der in SPSS vereinbarten fehlenden Werte reduziert.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Kinder und Jugendliche, die eine Indikation zum EEG bekommen hatten, wurden in die Studie einbezogen. Es wurden auch Patienten aufgrund ungeklärter Kopfschmerzen, Migräne, Hirnfehlbildungen mit Neigung zu neuronalen Entladungen und epileptischen Anfällen und Schädel-Hirn-Traumata untersucht. Falls der Patient während der Hyperventilation einen epileptischen Anfall erlitt, wurde die Messwertaufnahme sofort abgebrochen.

Kinder mit allzu ausgeprägter geistiger Retardierung, die aufgrund dessen nicht in der Lage waren, eine zweimalige Hyperventilation durchzuführen, wurden aus der Studie

ausgeschlossen. Patienten, die bei einer vorangegangenen Hyperventilation einen epileptischen Anfall erlitten, wurden ebenfalls nicht in die Studie miteinbezogen.

2.1.3 Randomisierung

Die Mund- und Nasen-Hyperventilation erfolgte nach folgender Randomisierung: Anhand der zeitlichen Abfolge wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Hälfte der Patienten begann mit der Hyperventilation durch die Nase und führte die Hyperventilation über den Mund nach einer vierminütigen Pause durch. Die zweite Hälfte der Patienten führte das Prozedere in genau umgekehrter Reihenfolge durch.

Diese Randomisierung wurde durchgeführt, um einen möglichen Bias zu vermeiden, der durch die Ersthyperventilation - bzw. Zweithyperventilation durch die Nase bzw. Mund während der Ableitungen entstehen konnte.

2.2 Materialien und Methoden

2.2.1 Geräte

- Transkapnode der Firma Radiometer
- Transkapnode- Software der Firma Radiometer, TS-Easyview
- EEG-Software, IT-med NEUROFILE XP EEG, Deutschland
- Elektroden (zur Aufzeichnung des EEGs und des Pulses) angelegt nach dem internationalen 10-20-System
- EEG-Untersuchungsliege, GREINER, Deutschland

2.2.2 Messverfahren

Die Messung erfolgte im Routinebetrieb der Klinik bei Routine-EEG-Ableitungen. Zu Beginn der Messung wurde zunächst eine 1-minütige Standardableitung mit Augenschluss und Augenöffnen durchgeführt. Hiernach erfolgte eine kapnographisch kontrollierte Hyperventilation, während der die Patienten 3 Minuten durch die Nase und anschließend 3 Minuten durch den Mund hyperventilieren mit einer Pause von 4 Minuten zwischen diesen Phasen.

Mit Hilfe einer Transkapnode der Fa. Radiometer® erfolgte die kontinuierliche Messung der transkutanen Partialdrucke für CO₂. Die verwendete Transkapnode besteht aus einer Iridium/Iridiumoxid-pH-Elektrode, mithilfe derer nach der Diffusion des kutanen CO₂ über die pH-Wert-Veränderung der Elektrolytlösung die CO₂-Partialdrücke ermittelt werden können.

Das EEG wurde mittels der Computersoftware IT-med NEUROFILE XP® über eine PC-Einheit aufgezeichnet und als kontinuierliches Signal elektronisch in das Ableitprotokoll übertragen.

Der kontinuierlich abgeleitete Parameter (pCO₂) oder unregelmäßige Aufzeichnungen (Medikamentengaben, therapeutische und pflegerische Maßnahmen am Kind) wurden zeitgleich mit jeweils erfolgter Messung über die Tastatur des PC-Notebooks in das Ableitprotokoll aufgenommen.

Durch die umfassende Aufzeichnung der pCO₂ Partialdrücke mithilfe der Transkapnode der Firma Radiometer wurde für die spätere Bearbeitung und Analyse der polygraphischen Ableitung eine klare und genaue retrospektive Interpretation der vorgelegenen Ableitsituation ermöglicht.

2.3 Auswerteverfahren

2.3.1 Signalanalyse und anschließende Datenverarbeitung

Im Anschluss an die Ableitung erfolgte die Analyse des EEG-Signals, im Vergleich der Phasen von Hyperventilation zu Phasen von Normoventilation. Während der Hyperventilation (wie auch während des gesamten EEGs) wurden die Hirnströme mit einem digitalen EEG-Standard-Gerät gemessen und aufgezeichnet. Vorhandensein und Ausmaß jeder hyperventilationsinduzierten Veränderung im EEG wurden beurteilt. Es konnte jeder Ableitungssituation das zugehörige pCO₂ zugeordnet werden. Die Amplituden der Ableitung der Temporalregion wurden manuell ausgezählt und als Grundaktivität aufgelistet.

Es wurde die Korrelation zwischen Grundaktivität während der Hyperventilation und pCO₂ ermittelt. Es wurde auch besonders auf das Auftreten von abnormer Hirnaktivität geachtet.

Weiterhin wurde sowohl die Grundaktivität als auch das $p\text{CO}_2$ der nasalen Hyperventilation mit dem $p\text{CO}_2$ der oralen Hyperventilation verglichen. Es konnten die beiden Arten der Hyperventilation miteinander verglichen werden, um festzustellen, ob eine dieser Formen eine höhere Provokationsstärke aufweist und somit auch als effektiver zur Provokation von epileptischen Potenzialen bzw. Anfällen beschrieben werden kann.

2.3.2 Statistische Auswertung

Neben der deskriptiven Statistik wurden Spearman Rangkorrelationen und Wilcoxon-Paardifferenztests durchgeführt. Es wurden folgende Programme verwendet:

Die Messwerte wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft EXCEL (2016, Vers. 16.0) erfasst. Für die Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS (Vers. 20) verwendet.

Zur deskriptiven Statistik wurden die folgenden Maßzahlen bestimmt und tabellarisch zusammengefasst: Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert (MW), Standardabweichung (Stabw.) sowie die Quartile Q1 (25%), Median (50%) und Q3 (75%). Für die graphischen Darstellungen wurden sowohl Fehlerbalkendiagramme ($\text{MW} \pm 1\text{Stabw.}$) als auch Box-Whisker-Plots erstellt.

Nicht alle Messwerte unter den verschiedenen Versuchsbedingungen konnten als normalverteilt angenommen werden (Kolmogorov-Smirnov-Test). Daher erfolgte die statistische Bewertung der Ergebnisse mit nichtparametrischen Verfahren. Intraindividuelle Vergleiche im zeitlichen Verlauf bzw. zwischen Mund- und Nasenatmung (Crossover vgl. oben) wurden mit dem Wilcoxon-Paardifferenztest durchgeführt, ein Zusammenhang zwischen $p\text{CO}_2$ und Grundaktivität mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman erfasst.

Signifikante Unterschiede bzw. Zusammenhänge sind in dieser explorativen Untersuchung mit $p < 0.05$ (bzw. $p < 0.01$) gekennzeichnet. Es erfolgte dazu keine Korrektur für multiples Testen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik pCO₂ und Grundaktivität

Tabelle 2 gibt eine Übersicht der deskriptiven Statistik der Mundhyperventilation und Nasenhyperventilation während der Messwertaufnahme über drei Minuten. Die Kinder hatten eine Minute Vorlaufzeit, bevor die Hyperventilation begann (HVN0 bzw. HVM0). Abbildung 4 gibt das Beispiel eines typischen EEG. 1 min nach der HVM wird das Kurvenbild schon wieder normal bei weiterhin sehr niedrigem pCO₂. Zu beachten ist in Abb. 4b der niedrige pCO₂ von 21 mmHG.

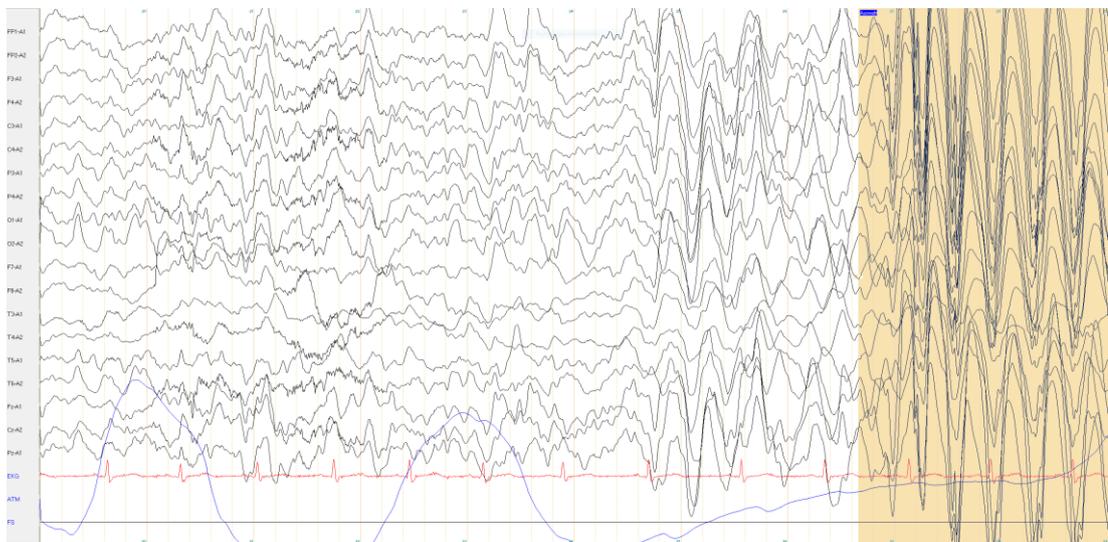


Abbildung 4a: Amplitudenzunahme und Frequenzabnahme unter HVM (Hyperventilation Mund) bis auf 3-4 Wellen pro sec.

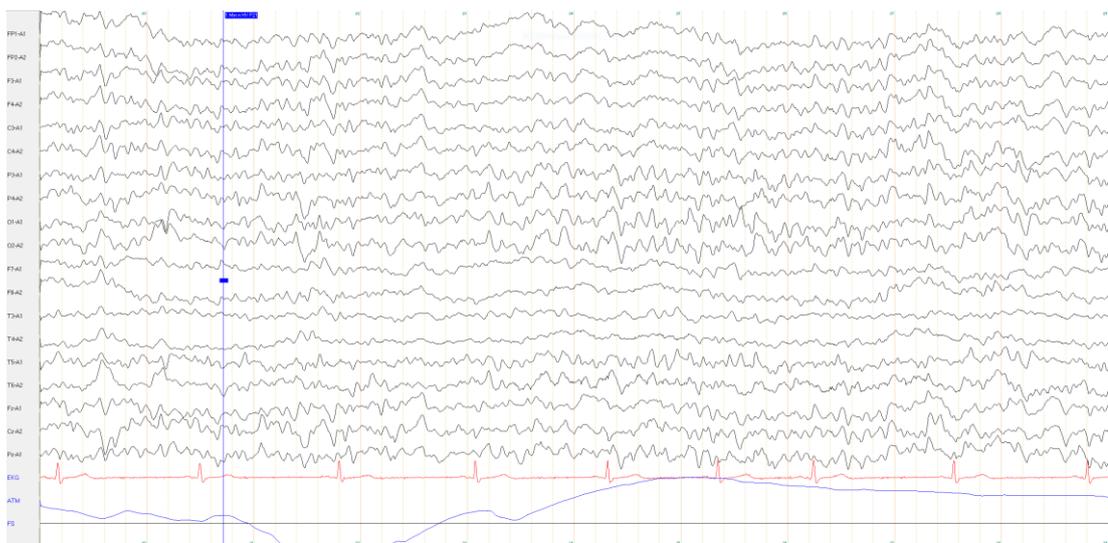


Abbildung 4b: 1 Minute Pause nach HVM, normales EEG.

	n	MW	Stabw.	Min	Max	Perzentile		
						25.	50.	75.
Nasenatmung								
pCO ₂ _HVN0	146	37,0	3,97	24,0	45,0	35,00	37,00	40,00
pCO ₂ _HVN1	152	36,5	3,63	25,0	45,0	34,00	36,50	39,00
pCO ₂ _HVN2	153	34,1	3,77	24,0	43,0	32,00	34,00	36,00
pCO ₂ _HVN3	152	31,6	4,15	20,0	40,0	29,00	32,00	35,00
ga_HVN0	147	9,5	1,23	2,5	13,0	9,00	9,500	10,00
ga_HVN1	151	9,1	1,40	5,0	13,0	8,00	9,00	10,00
ga_HVN2	152	8,8	1,71	4,0	13,0	8,00	9,00	10,00
ga_HVN3	147	8,3	2,01	3,0	13,0	7,00	9,00	10,00
Mundatmung								
pCO ₂ _HVM0	153	36,5	4,12	18,0	44,0	34,50	37,00	39,00
pCO ₂ _HVM1	153	36,3	3,77	19,0	44,0	34,00	37,00	39,00
pCO ₂ _HVM2	153	33,4	4,03	20,0	44,0	31,00	34,00	36,00
pCO ₂ _HVM3	152	30,5	4,47	19,0	44,0	27,00	31,00	34,00
ga_HVM0	146	9,6	1,21	3,0	12,5	9,00	10,00	10,00
ga_HVM1	150	9,2	1,53	3,0	13,0	8,00	9,00	10,00
ga_HVM2	149	8,6	1,88	3,0	13,0	8,00	9,00	10,00
ga_HVM3	146	8,1	2,28	2,5	12,0	7,00	9,00	10,000

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der Verläufe des CO₂-Partialdrucks und der Grundaktivität im EEG während der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund. HV=Hyperventilation, N=Nase, M=Mund. pCO₂_HVN0 = CO₂-Partialdruck vor der Hyperventilation durch die Nase. pCO₂_HVN1= CO₂-Partialdruck nach einer Minute Hyperventilation durch die Nase. pCO₂_HVN2= CO₂-Partialdruck nach zwei Minuten Hyperventilation durch die Nase. pCO₂_HVN3= CO₂-Partialdruck nach drei Minuten Hyperventilation durch die Nase. pCO₂_HVM0 etc: Hyperventilation durch den Mund. ga_HVN0= die im EEG ermittelte Grundaktivität nach manueller Auszählung der Amplituden der Ableitung der Temporalregion vor der Hyperventilation durch die Nase, ga_HVN1 = nach einer Minute etc.

In den Abbildungen 5 bis 8 werden die Veränderung des CO₂-Partialdrucks und das Verhalten der Grundaktivität in der jeweiligen Hyperventilationsphase als Boxplots mit Median, Werten zwischen 25. und 75. Perzentile, Whiskers und Ausreißern dargestellt.

Sowohl pCO₂ als auch GA sanken während der drei Minuten der Hyperventilation kontinuierlich. Die Standardabweichungen sind hoch. Innerhalb der Standardabweichungen ist eine Tendenz zu stärkerem Absinken bei Mundatmung zu erkennen. So fiel der pCO₂ bei Nasenatmung von im Mittel 37 mmHG auf 31,6 mmHG ab, während die Veränderung bei Mundatmung von 36,5 auf 30,5 mmHG verlief.

Die Grundaktivität sank von 9,5 auf 8,3 (Nase) und von 9,6 auf 8,1 (Mund, Mittelwerte). Darauf wird Kapitel 3.3 näher eingehen.

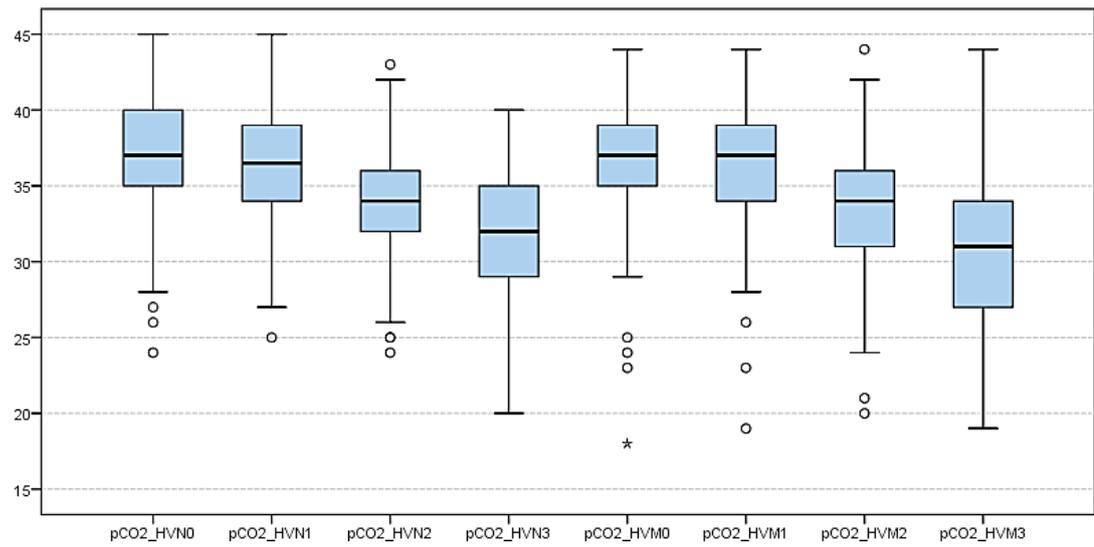


Abbildung 5: Verlauf des pCO_2 bei Hyperventilation durch Nase bzw. Mund. Legende siehe Tabelle 2.

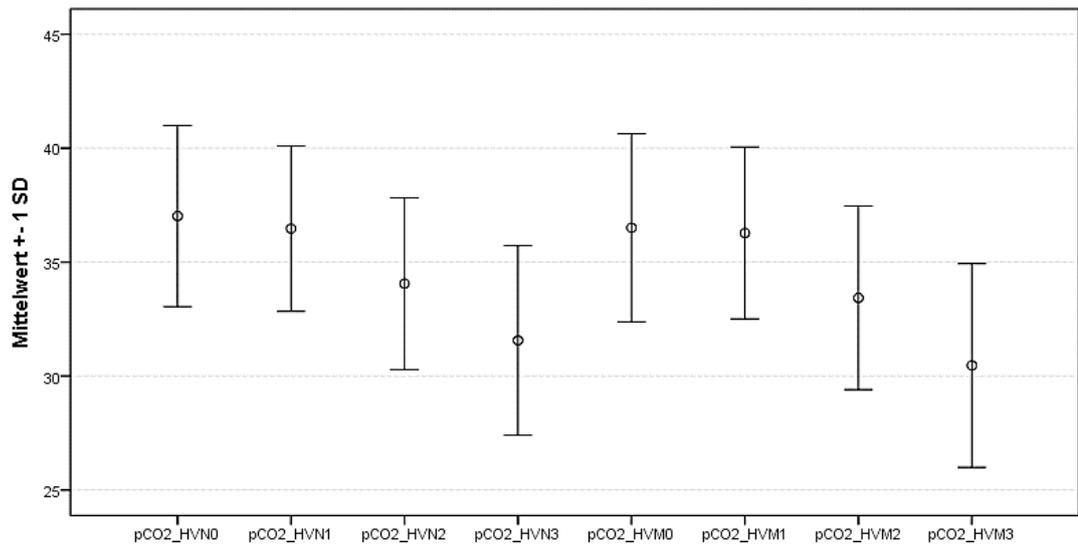


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen des pCO₂-Verlaufs analog zu Abb. 4. Legende siehe Tabelle 2.

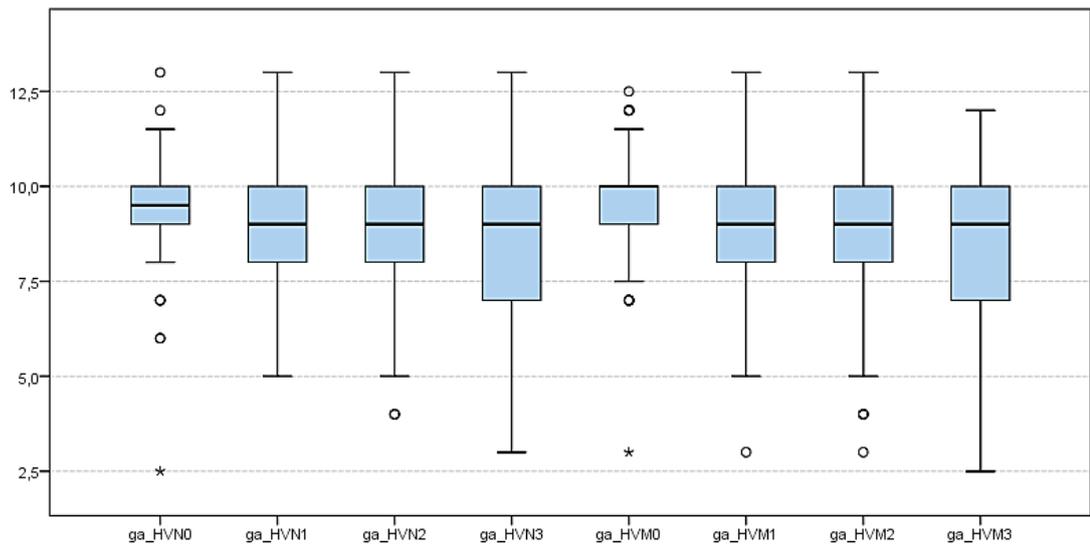


Abbildung 7: Verlauf der Grundaktivität bei Hyperventilation durch Nase bzw. Mund. Legende siehe Tabelle 2.

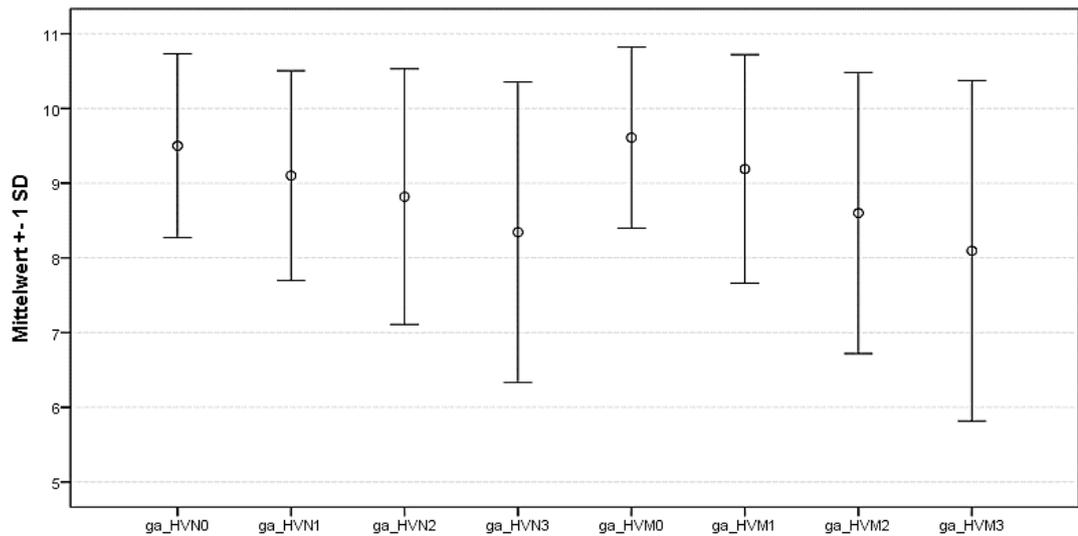


Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen des Verlaufs der Grundaktivität im EEG bei Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.

3.2 Verlauf des pCO₂ und der Grundaktivität in den Pausen der Hyperventilation

Im Anschluss an die 3 Minuten der Hyperventilation erfolgte eine Pause von 4 Minuten, in denen ebenfalls der CO₂-Partialdruck sowie die Grundaktivität nach jeweils einer Minute ermittelt wurden. Tabelle 3 gibt die deskriptive Statistik der Ergebnisse zu pCO₂ und der EEG-Grundaktivität wieder.

	N	MW	Stabw.	Min	Max	Perzentile		
						25.	50.	75.
Nasentmung								
pCO ₂ _HVNp1	150	30,2	4,43	19,0	40,0	27,00	30,00	34,00
pCO ₂ _HVNp2	151	31,2	4,15	19,0	42,0	28,00	31,00	34,00
pCO ₂ _HVNp3	152	33,2	4,11	21,0	43,0	30,00	34,00	36,00
pCO ₂ _HVNp4	152	34,8	4,17	20,0	42,0	32,00	36,00	38,00
ga_HVNp1	151	9,4	1,26	5	13	9,00	9,50	10,00
ga_HVNp2	152	9,6	1,19	5	14	9,00	9,50	10,00
ga_HVNp3	150	9,5	1,24	6	14	9,00	9,75	10,00
ga_HVNp4	150	9,6	1,19	5	12	9,00	10,00	10,00
Mundatmung								
pCO ₂ _HVMp1	152	28,8	4,57	18,0	43,0	25,25	29,00	32,00
pCO ₂ _HVMp2	150	29,9	4,11	19,0	42,0	27,00	30,00	33,00
pCO ₂ _HVMp3	151	32,0	3,92	20,0	42,0	30,00	32,00	35,00
pCO ₂ _HVMp4	150	33,9	3,91	22,0	43,0	32,00	34,00	37,00
ga_HVMp1	148	9,3	1,27	4,5	13,0	9,00	9,00	10,00
ga_HVMp2	149	9,6	1,16	5,0	13,0	9,00	10,00	10,00
ga_HVMp3	148	9,5	1,26	3,0	13,0	9,00	10,00	10,00
ga_HVMp4	148	9,6	1,09	7,0	13,0	9,00	10,00	10,00

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Verläufe des CO₂-Partialdrucks und der Grundaktivität im EEG während der vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund. HV=Hyperventilation, N=Nase, M=Mund, p1=Pause 1 Minute etc. pCO₂_HVN0 = CO₂-Partialdruck vor der Hyperventilation durch die Nase. pCO₂_HVN1= CO₂-Partialdruck nach einer Minute Hyperventilation durch die Nase. pCO₂_HVN2= CO₂-Partialdruck nach zwei Minuten Hyperventilation durch die Nase. pCO₂_HVN3= CO₂-Partialdruck nach drei Minuten Hyperventilation durch die Nase. pCO₂_HVM0 etc.: Hyperventilation durch den Mund. ga_HVN0= die im EEG ermittelte Grundaktivität vor der Hyperventilation durch die Nase, ga_HVN1 = nach einer Minute etc.

In den Abbildungen 9 bis 12 werden die Veränderungen von pCO₂ und Grundaktivität grafisch veranschaulicht. So werden im Zeitraum der Pausen Unterschiede im Verlauf von pCO₂ und EEG-Aktivität erkennbar: Nach der Hyperventilation stieg der pCO₂ während der gesamten vier Minuten kontinuierlich an. Der niedrigste Wert des CO₂-Partialdrucks betrug bei der Nasentmung eine Minute nach Beendigung der Hyperventilation 30,2 mmHG im Mittel, und stieg innerhalb der vier Minuten Pause auf 34,8 mmHG an.

Bei der Mundatmung lag der niedrigste Mittelwert tiefer, d.h. nach einer Minute Pause bei 28,8 mmHG und stieg innerhalb der vier Minuten auf 33,9 mmHG an. Allerdings erreichten die Werte des CO₂-Partialdrucks in der vierminütigen Pause noch nicht die Ausgangsbasis. Dies wird in den Abbildungen 13 bis 18, der Gegenüberstellung von Hyperventilationsphase und Pausen, deutlich.

Die Grundaktivität dagegen befand sich nach zwei Minuten wieder im Bereich des Ausgangswertes. Auch dies wird in der gemeinsamen Darstellung der Trendverläufe deutlich. Der Anstieg verlief bei der Nasenatmung ausgehend von einem Mittelwert von 9,4 auf 9,6, bei der Mundatmung von 9,3 auf 9,6.

Die niedrigen Ausreißer-Werte wurden überwiegend bei Epilepsie-Patienten ermittelt. Ob hier ein Zusammenhang besteht, kann derzeit nicht verifiziert werden, und wird in Kapitel 4 vor dem Hintergrund internationaler Forschungen diskutiert.

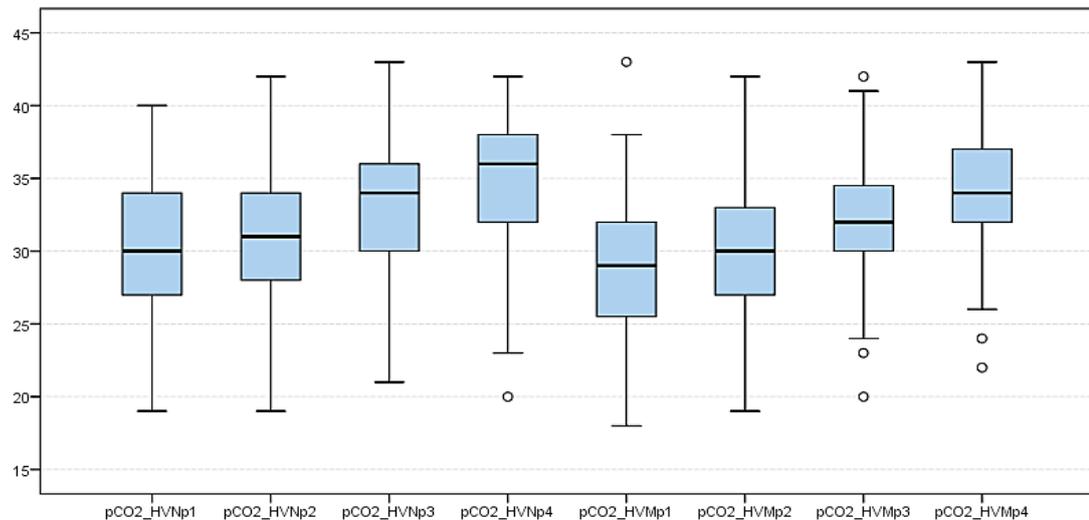


Abbildung 9: Verlauf von pCO_2 in den vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund. Legende siehe Tabelle 3.

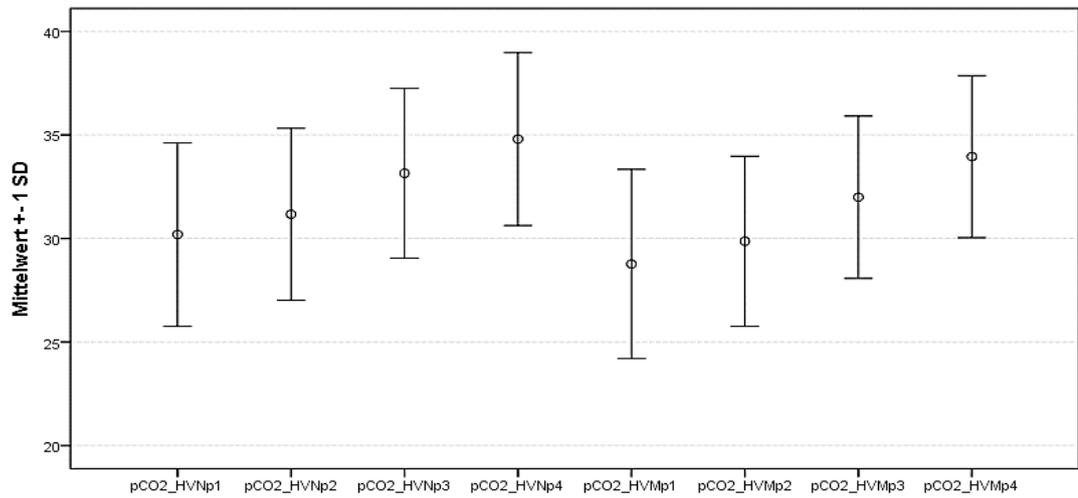


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Verläufe von pCO₂ in den vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.

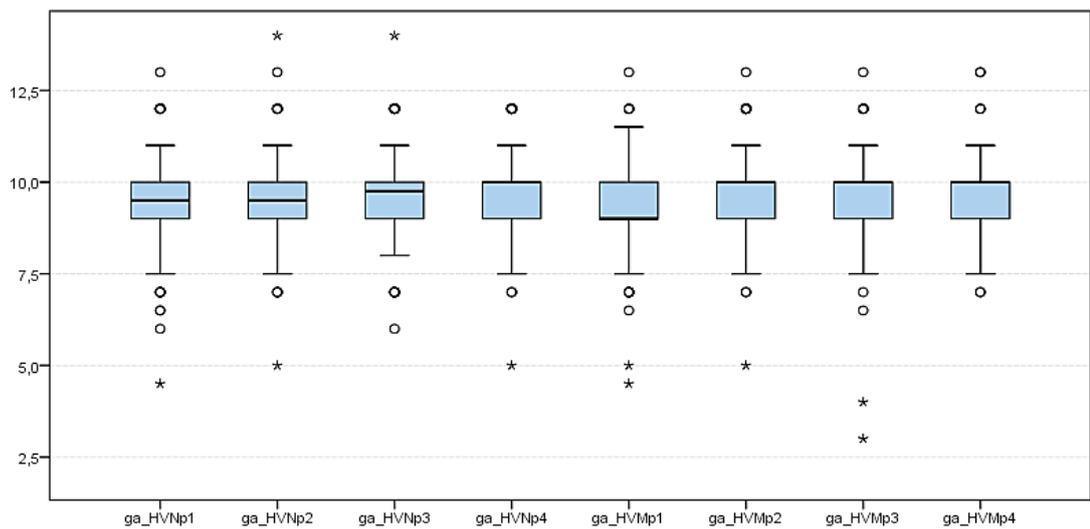


Abbildung 11: Verlauf der Grundaktivität in den vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.

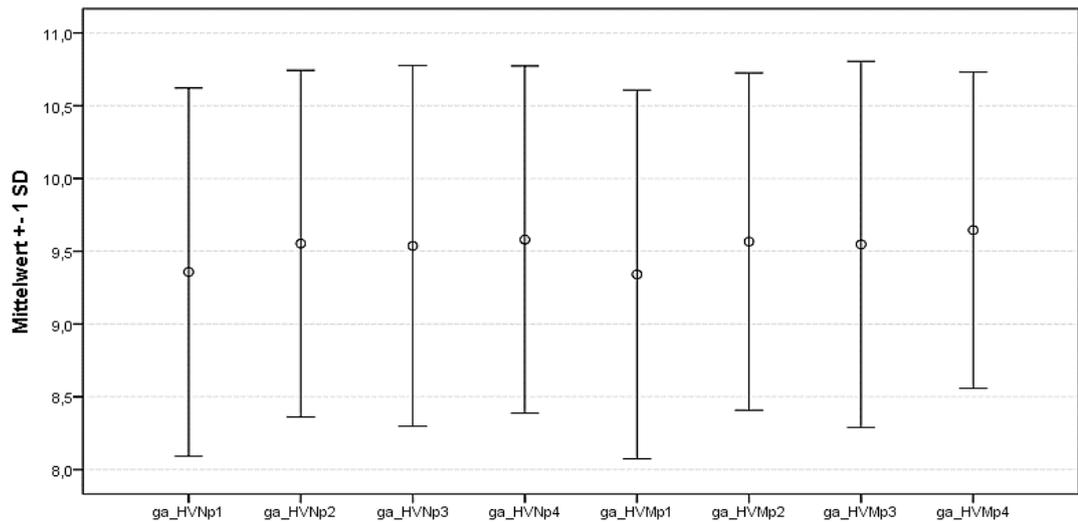


Abbildung 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Grundaktivität in den vierminütigen Pausen nach der Hyperventilation durch Nase bzw. Mund.

Die Abbildungen 13 bis 16 stellen die Verläufe während der Hyperventilation und während der Pausen für jeweils die Nasen- und die Mundatmung gegenüber.

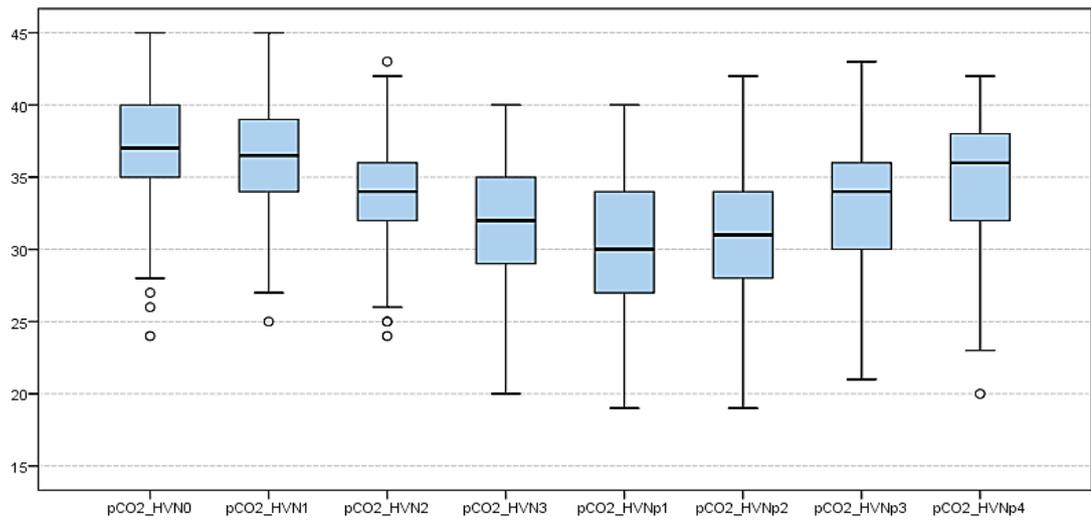


Abbildung 13: Verlauf von pCO_2 während der Hyperventilation durch Nase im Vergleich zu den vier Minuten Pause

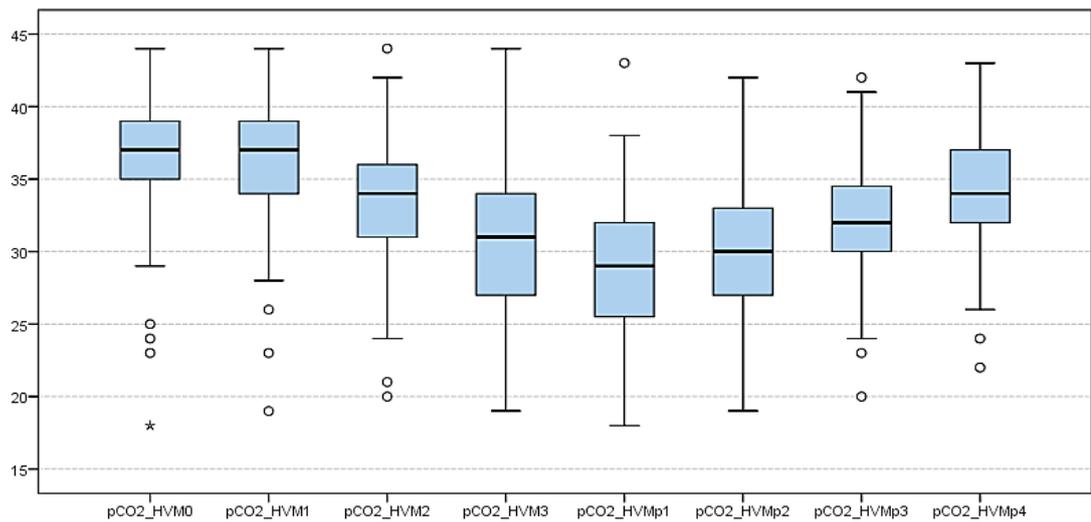


Abbildung 14: Verlauf von pCO_2 während der Hyperventilation durch Mund im Vergleich zu den vier Minuten Pause.

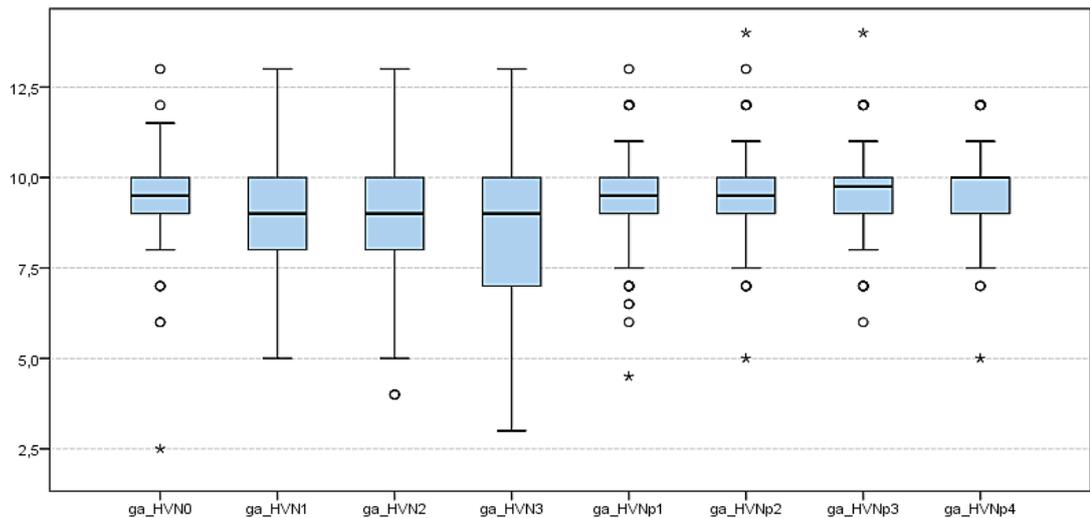


Abbildung 15: Verlauf der Grundaktivität während der Hyperventilation durch Nase im Vergleich zu den vier Minuten Pause

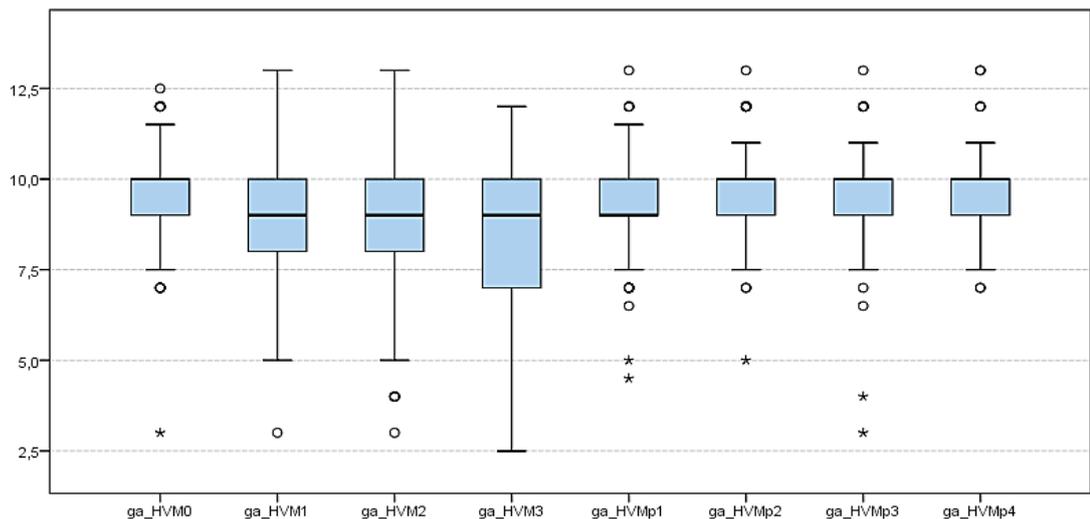


Abbildung 16: Verlauf der Grundaktivität während der Hyperventilation durch Mund im Vergleich zu den vier Minuten Pause

In den Abbildungen 17 und 18 werden die Trendlinien der Mittelwertverläufe von $p\text{CO}_2$ (Abb. 17) und Grundaktivität (Abb. 18) während der Hyperventilation denen während der Pausen gegenübergestellt. Hier wird sichtbar, dass die vier Minuten Pause nicht ausreichen, um den CO_2 -Partialdruck auf das Ausgangsniveau zurückzuführen. Die Grundaktivität dagegen erreichte das Ausgangsniveau bereits nach zwei Minuten Pause.

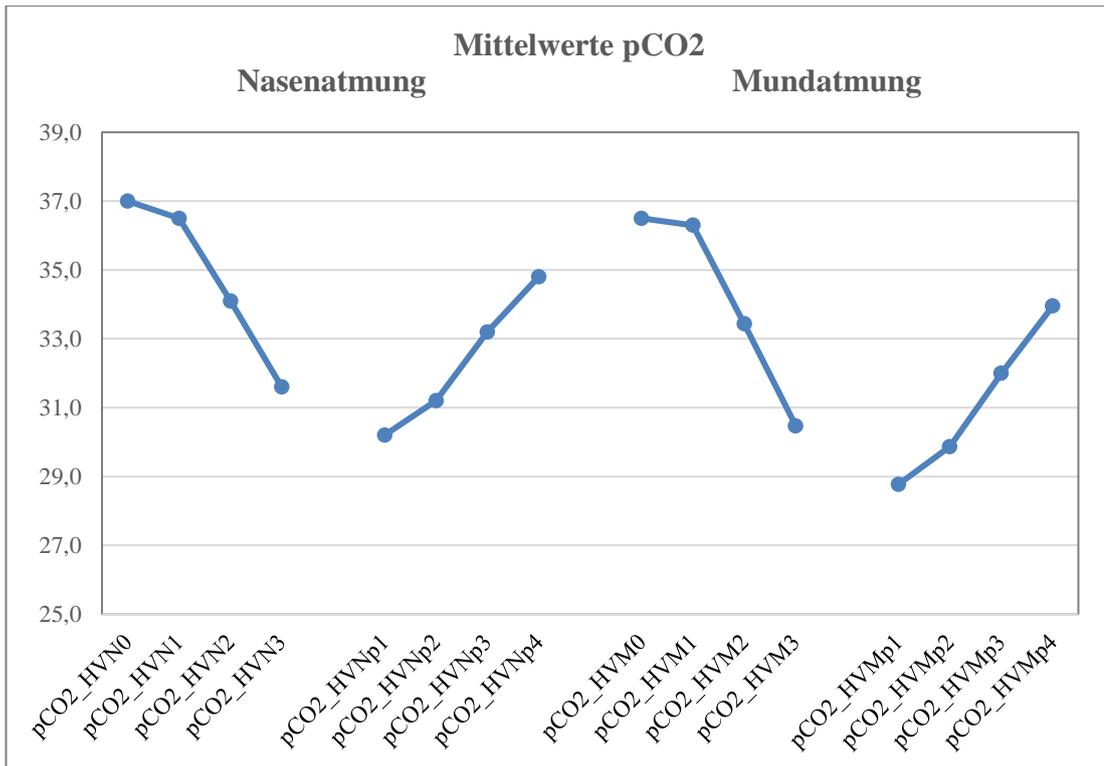


Abbildung 17: Gegenüberstellung der Trendlinien der Verläufe von pCO₂ während der Hyperventilation und der anschließenden Pausen für Nase und Mund.

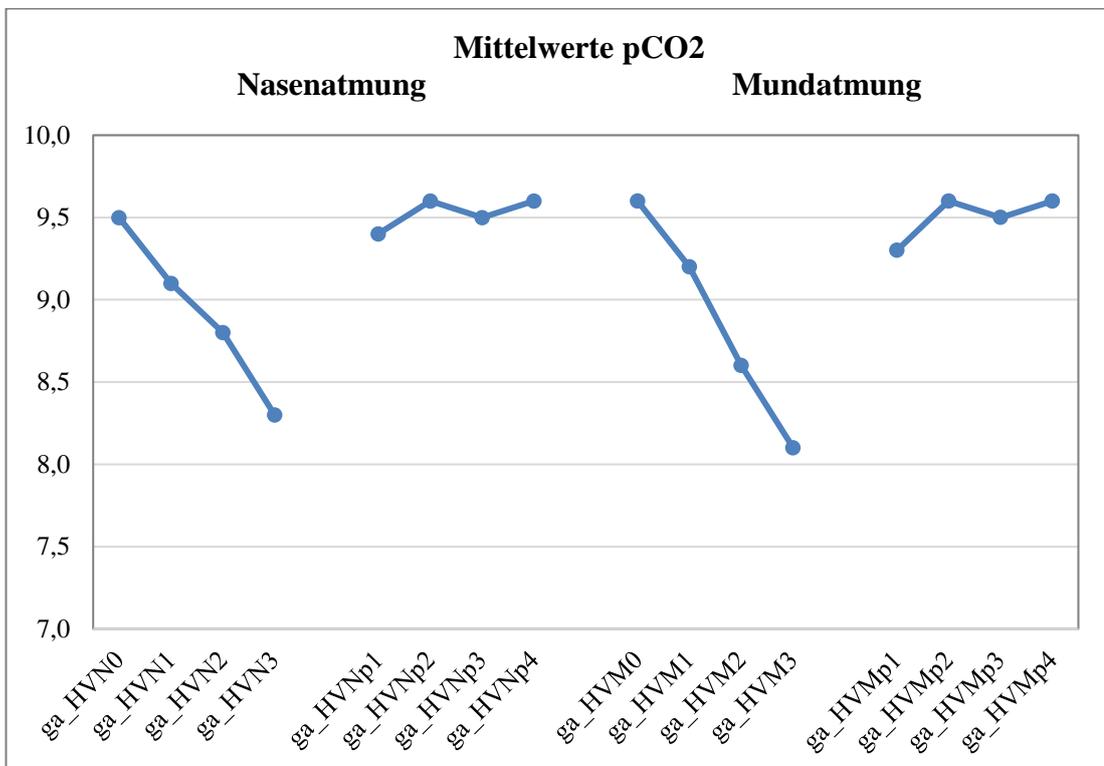


Abbildung 18: Gegenüberstellung der Trendlinien der Verläufe der Grundaktivität während der Hyperventilation und der anschließenden Pausen für Nase und Mund.

Über die Ermittlung der Spearman Rangkorrelation wurde untersucht, ob Korrelationen zwischen den Veränderungen des CO₂-Partialdrucks und denen der Grundaktivität bestanden. In den Tabellen 4 bis 7 ist der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient für die jeweils eine bis drei Minuten der Hyperventilation aufgelistet sowie die Signifikanz der Korrelationen markiert.

Nach dieser Auswertung bestehen für die Nasenatmung der Hyperventilation signifikante Korrelationen zwischen pCO₂ nach drei Minuten und der Grundaktivität nach einer Minute (Rho=0,192), zwei Minuten (Rho=0,326) und drei Minuten (Rho=0,294) sowie zwischen pCO₂ nach zwei Minuten und der Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,251) und der Grundaktivität nach drei Minuten (Rho=0,257) sowie eine weitere Korrelation zwischen dem CO₂-Partialdruck nach einer Minute und der Grundaktivität nach drei Minuten (Rho=0,181) (Tabelle 4).

Im Hinblick auf die Mundatmung der Hyperventilation wurden Korrelationen zwischen dem CO₂-Druck vor Beginn der Hyperventilation und der Grundaktivität nach zwei Minuten ermittelt (Rho=0,171), sowie weitere signifikante Korrelationen zwischen pCO₂ nach einer Minute und der Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,212), pCO₂ nach zwei Minuten und der Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,304) sowie der Grundaktivität nach drei Minuten (Rho=0,208). Schließlich bestand noch eine signifikante Korrelation zwischen dem pCO₂ nach drei Minuten und der Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,352) sowie nach drei Minuten (Rho=0,271) (Tabelle 5).

Spearman-Rho Nase		ga_HVN0	ga_HVN1	ga_HVN2	ga_HVN3
pCO₂_HVN0	Korr.koeff.	,036	,028	,048	,112
	Sig. (2-seitig)	,670	,737	,566	,187
	n	140	142	143	140
pCO₂_HVN1	Korr.koeff.	,013	,099	,151	,181*
	Sig. (2-seitig)	,876	,230	,065	,029
	n	146	148	149	146
pCO₂_HVN2	Korr. Koeff.	,088	,143	,251**	,257**
	Sig. (2-seitig)	,292	,082	,002	,002
	n	147	149	150	147
pCO₂_HVN3	Korr.koeff.	,088	,192*	,326**	,294**
	Sig. (2-seitig)	,289	,019	<,01	<,01
	n	146	148	149	146

Tabelle 4: Korrelationen zwischen pCO₂ und Grundaktivität für die Hyperventilation Nase. *: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig); **: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Spearman-Rho Mund		ga_HVM0	ga_HVM1	ga_HVM2	ga_HVM3
pCO₂_HVM0	Korr. Koeff.	-,029	,056	,171*	,115
	Sig. (2-seitig)	,730	,496	,038	,167
	n	146	149	148	146
pCO₂_HVM1	Korr. Koeff.	,036	,091	,212**	,125
	Sig. (2-seitig)	,668	,270	,010	,134
	n	146	149	148	146
pCO₂_HVM2	Korr. Koeff.	,110	,140	,304**	,208*
	Sig. (2-seitig)	,185	,088	<,01	,012
	n	146	149	148	146
pCO₂_HVM3	Korr. Koeff.	,117	,151	,352**	,271**
	Sig. (2-seitig)	,161	,066	,000	,001
	n	145	148	147	145

Tabelle 5: Korrelationen zwischen pCO₂ und Grundaktivität für die Hyperventilation Mund. *: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig). **: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Tabellen 6 und 7 zeigen die ermittelten Korrelationen für die Pausen. Hier ergab sich bei der Nasenatmung eine signifikante Korrelation zwischen pCO₂ und der Grundaktivität lediglich für die Pause von einer Minute nach der Hyperventilation (Rho=0,195), sowie für pCO₂ nach einer Pause von zwei Minuten und die Grundaktivität nach einer Pause von einer Minute (Rho=0,202) (Tabelle 6).

Bei der Mundatmung wurden für die Pausen keine Korrelationen ermittelt (Tabelle 7).

Spearman-Rho Nase Pause		ga_HVNp1	ga_HVNp2	ga_HVNp3	ga_HVNp4
pCO ₂ _HVNp1	Korr. Koeff.	,195*	,148	,056	,074
	Sig. (2-seitig)	,018	,073	,502	,370
	n	147	147	146	147
pCO ₂ _HVNp2	Korr. Koeff.	,202*	,149	,063	,072
	Sig. (2-seitig)	,014	,071	,447	,383
	n	147	148	147	148
pCO ₂ _HVNp3	Korr. Koeff.	,147	,112	,025	,035
	Sig. (2-seitig)	,074	,176	,762	,673
	N	148	149	148	149
pCO ₂ _HVNp4	Korr. Koeff.	,114	,076	,015	,020
	Sig. (2-seitig)	,167	,355	,861	,813
	n	148	149	148	149

Tabelle 6: Korrelationen zwischen pCO₂ und Grundaktivität in den Pausen nach der Hyperventilation Nase. *: Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Spearman-Rho Mund Pause		ga_HVMp1	ga_HVMp2	ga_HVMp3	ga_HVMp4
pCO ₂ _HVMp1	Korr.koeff	,160	,124	,042	,110
	Sig. (2-seitig)	,054	,135	,612	,184
	n	146	147	147	147
pCO ₂ _HVMp2	Korr.koeff.	,138	,088	<,01	,053
	Sig. (2-seitig)	,099	,292	,996	,525
	n	144	145	145	145
pCO ₂ _HVMp3	Korr.Koeff.	,123	,085	,005	,047
	Sig. (2-seitig)	,142	,308	,954	,573
	n	145	146	146	146
pCO ₂ _HVMp4	Korr.Koeff.	,106	,075	-,002	,034
	Sig. (2-seitig)	,204	,371	,976	,682
	n	144	145	145	145

Tabelle 7: Korrelationen zwischen pCO₂ und Grundaktivität in den Pausen nach der Hyperventilation Mund.

3.3 Unterschiede Mund- und Nasen-Atmung

Der Vergleich der Mund- und Nasenatmung hinsichtlich der Veränderungen von pCO₂ und Grundaktivität wurde bereits in den Grafiken 5 bis 8, Kapitel 3.2, dargestellt. Um etwaige Unterschiede zwischen Nasen- und Mundatmung herauszuarbeiten, zeigen Tabelle 8 und Abbildung 19 die Differenzen zwischen Nasen- und Mundatmung bei der Hyperventilation zwischen der Gesamtzeit von 3 Minuten und dem Anfangswert

vor Beginn der Hyperventilation für die Grundaktivität und pCO₂. Im Wilcoxon-Paardifferenztest wurden signifikante Unterschiede mit p<0,01 ermittelt.

	n	MW	Stabw	Min	Max	Perzentile		
						25.	50. Median	75.
pCO ₂ HV Nase Differenz 3-0	145	-5,4	3,8	-15,00	2,00	-8,0	-6,0	-2,0
pCO ₂ HV Mund Differenz 3-0	152	-6,1	3,79	-16,00	5,00	-8,75	-6,0	-4,0
GA HV Nase Differenz 3-0	147	-1,2	1,8	-8,00	2,00	-1,5	-,50	0,0
GA HV Mund Differenz 3-0	146	-1,5	2,14	-8,50	5,00	-3,0	-1,0	0,0

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Unterschiede bei pCO₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung bei der Hyperventilation, Vergleich zwischen 3 Minuten und Anfangswert (Differenz 3-0).

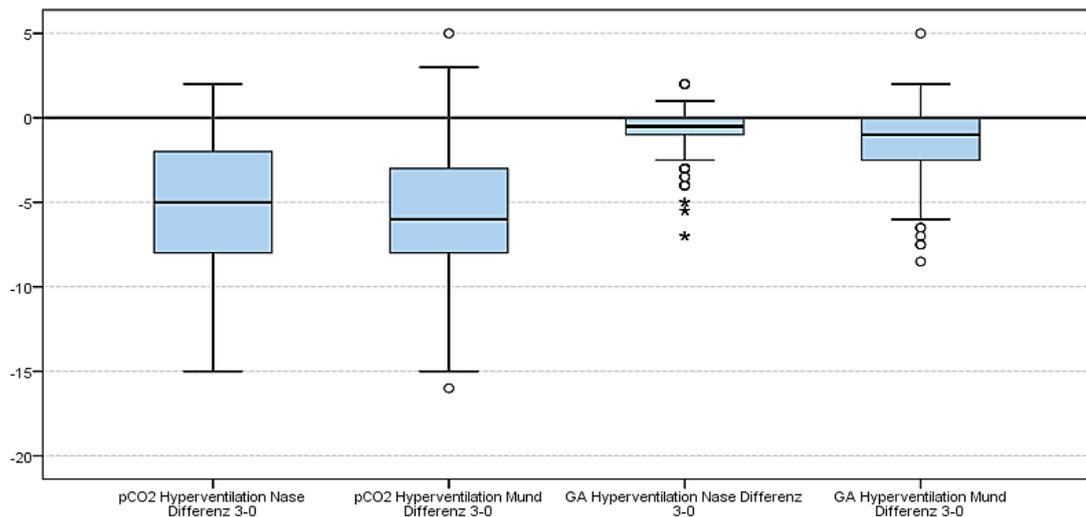


Abbildung 19: Boxplots der Unterschiede bei pCO₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung bei der Hyperventilation, Vergleich zwischen 3 Minuten und Anfangswert (Differenz 3-0).

Tabelle 9 und Abbildung 20 stellen die Vergleiche der Nasen- und Mundatmung angesichts der Betrachtung der Phase zwischen der dritten Minute der Hyperventilation und der ersten Pausenminute, also dem Beginn der Erholungsphase dar (Differenz 3-p1). Auch hier weisen die p-Werte der Wilcoxon-Paardifferenz auf signifikante Unterschiede hin (p<0.01).

	n	MW	Stabw	Min	Max	Perzentile		
						25.	50. Median	75.
pCO ₂ HV Nase Erholung 3-p1	149	1,4	,93	-1,00	3,00	1,0	1,0	2,0
pCO ₂ HV Mund Erholung 3-p1	152	1,7	1,19	-1,00	8,00	1,0	2,0	2,0
GA HV Nase Erholung 3-p1	145	-1,03	1,70	-8,00	3,00	-1,0	-1,0	0,0
GA HV Mund Erholung 3-p1	142	-1,3	1,91	-7,50	3,00	-2,0	-1,0	0,0

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Unterschiede bei pCO₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung in der Phase zwischen der dritten Minute der Hyperventilation und einer Minute Pause (Differenz 3-p1).

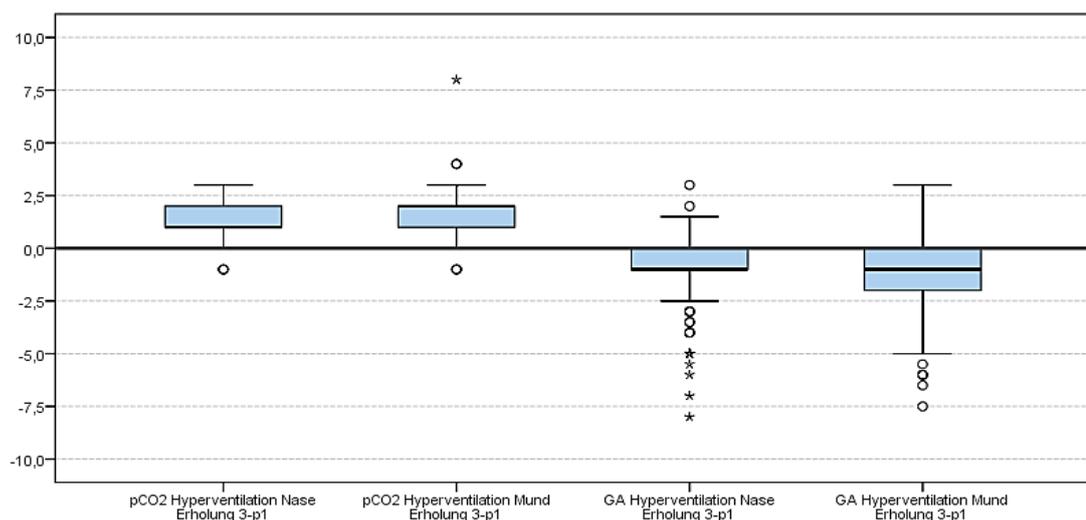


Abbildung 20: Boxplots der Unterschiede bei pCO₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung in der Phase zwischen der dritten Minute der Hyperventilation und einer Minute Pause (Differenz 3-p1)

Tabelle 10 und Abbildung 21 schließen die Betrachtung der Pausenzeit im Anschluss an die Hyperventilation an. Hier werden die Unterschiede der Nasen- und Mundatmung hinsichtlich pCO₂- und Grundaktivitäts-Verlauf für die Zeit der vier Minuten Pause dargestellt (Differenz 4-1).

Hier ermittelt der Wilcoxon-Paardifferenztest signifikante Unterschiede zwischen Nasen- und Mundatmung mit $p < 0,01$ nur für den Verlauf des CO₂-Partialdrucks.

	n	MW	Stabw	Min	Max	Perzentile		
						25.	50. Median	75.
pCO ₂ Pause nach HV Nase Differenz 4-1	150	4,7	3,09	-7,00	11,00	2,00	5,00	7,00
pCO ₂ Pause nach HV Mund Differenz 4-1	150	5,2	3,45	-3,00	14,00	3,00	5,00	7,25
GA Pause nach HV Nase Differenz 4-1	149	,2	,78	-3,00	3,00	0,00	0,00	,50
GA Pause nach HV Mund Differenz 4-1	146	,3	,74	-1,00	4,00	0,00	0,00	,50

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Unterschiede bei pCO₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung in der Pause nach der Beendigung der Hyperventilation, Vergleich zwischen vier Minuten und einer Minute Pause (Differenz 4-1)

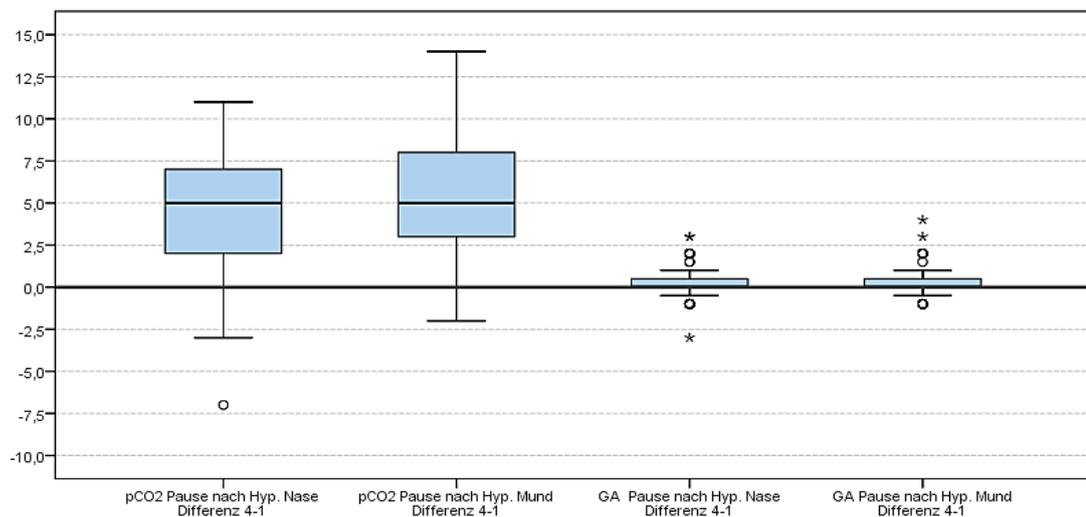


Abbildung 21: Boxplots der Unterschiede bei pCO₂ und GA zwischen Nasen- und Mundatmung in der Pause nach der Beendigung der Hyperventilation, Vergleich zwischen vier Minuten und einer Minute Pause (Differenz 4-1)

Über die Ermittlung der Spearman Rangkorrelation wurde untersucht, ob zwischen Nasen- und Mundatmung Korrelationen hinsichtlich der Veränderungen des CO₂-Partialdrucks und denen der Grundaktivität bestanden. In den Tabellen 11 und 12 ist

der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient für die Hyperventilation von einer bis drei Minuten (Tab. 11) sowie die Pausenphase (Tab. 12) aufgelistet.

Demnach wurden signifikante Korrelation für pCO₂ Nase – Mund (p=0,558) sowie GA Nase-Mund (p=0,682) ermittelt (Tab. 11). Hinsichtlich der Pausenphase ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Nasen- und Mundatmung nur hinsichtlich des pCO₂ (p=0,771) (Tab. 12).

Spearman-Rho		pCO ₂ HV Nase Differenz 3-0	pCO ₂ HV Mund Differenz 3-0	GA HV Nase Differenz 3-0	GA HV Mund Differenz 3-0
pCO ₂ HV Nase Differenz 3-0	Korr.koeff	1,000	,558**	,138	,130
	Sig. (2-seitig)		<,01	,105	,128
	n	145	144	139	138
pCO ₂ HV Mund Differenz 3-0	Korr. koeff	,558**	1,000	,118	,160
	Sig. (2-seitig)	<,01		,157	,054
	n	144	152	146	145
GA HV Nase Differenz 3-0	Korr. koeff	,138	,118	1,000	,682**
	Sig. (2-seitig)	,105	,157		<,01
	n	139	146	147	146
GA HV Mund Differenz 3-0	Korr. koeff	,130	,160	,682**	1,000
	Sig. (2-seitig)	,128	,054	,000	
	n	138	145	146	146

*Tabelle 11: Korrelationen zwischen Nasen- und Mundatmung für pCO₂ und Grundaktivität während der Hyperventilation (Differenz 3-0). **: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).*

Spearman-Rho		pCO ₂ Pause nach HV Nase Differenz 4-1	pCO ₂ Pause nach HV Mund Differenz 4-1	GA Pause nach HV Nase Differenz 4-1	GA Pause nach HV Mund Differenz 4-1
pCO ₂ Pause nach HV Nase Differenz 4-1	Korr. koeff	1,000	,771**	,084	-,044
	Sig. (2-seitig)		<,01	,314	,605
	n	150	148	147	143
pCO ₂ Pause nach HV Mund Differenz 4-1	Korr.koeff	,771**	1,000	,080	-,004
	Sig. (2-seitig)	<,01		,339	,961
	n	148	150	146	143
GA Pause nach HV Nase Differenz 4-1	Korr. koeff	,084	,080	1,000	,094
	Sig. (2-seitig)	,314	,339		,263
	n	147	146	149	145
GA Pause nach HV Mund Differenz 4-1	Korr. koeff	-,044	-,004	,094	1,000
	Sig. (2-seitig)	,605	,961	,263	
	n	143	143	145	146

*Tabelle 12: Korrelationen zwischen Nasen- und Mundatmung für pCO₂ und Grundaktivität und der Pausenphase (Differenz 4-1). **: Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).*

3.4 Abnorme Aktivität im EEG

Vier Patienten, drei Mädchen und ein Junge, zeigten während der Hyperventilation abnorme Aktivitäten im EEG: drei Patienten während der Mundatmung, ein Patient während der Nasenatmung. Abbildung 23 zeigt ein typisches EEG. Bei den drei Patienten mit Besonderheiten unter Mundatmung handelte es sich um Epilepsie-Patienten, welche die Medikationen Lamotrigin erhielten. Tabelle 13 stellt die Befunde zusammen.

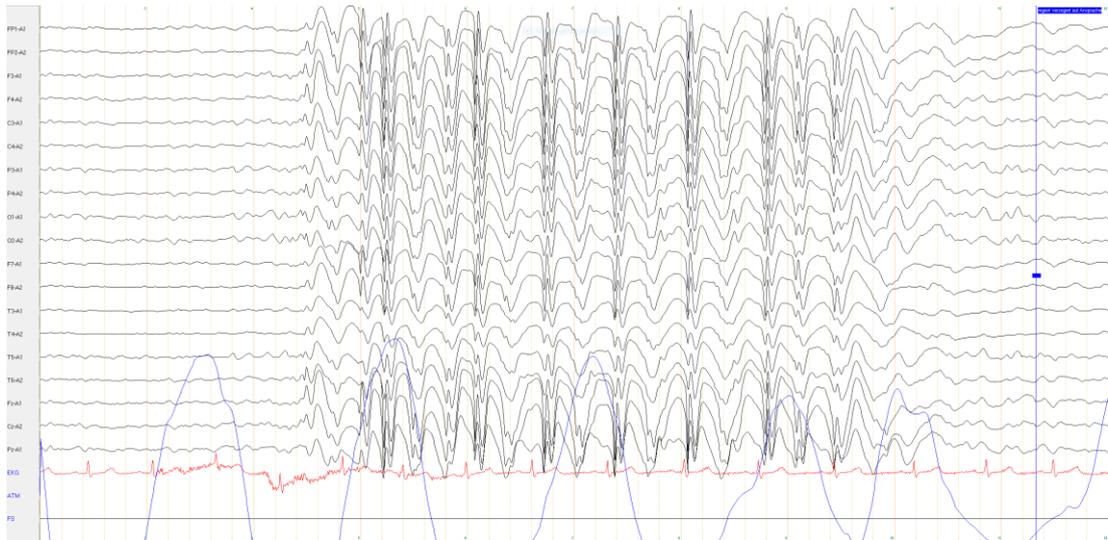


Abbildung 23: Paroxysmen unter HVM bei Patienten mit einer Absence-Epilepsie

Pat.	Anamnese	Med.	EEG-Befund	HV
1	Zustand nach SHT, Wesensänderung, Kopfschmerzen	Nein	Wach EEG nach Schlafentzug: Bereits ohne HV mehrmalige generalisierte spike-wave-komplexe, unter HVN zweimalige SW-komplexe. Unter HVM keine Änderung des Kurvenbildes	Nase
2	frühkindliche Absence Epilepsie Jeavons Syndrom	Ja	Keine sicher HSA, unter HVM 3 Minuten einmalig fast generalisierter irregulärer spike-waves Paroxysmus	Mund
3	Absence Epilepsie	Ja	Wach-EEG mit dreimalig auftretenden Paroxysmen von 2-3/s Dauer, einmalig auftretender Paroxysmus ebenfalls von 3/s Dauer, Ansprechbarkeit nicht getestet. Unter HV 3 Minuten Amplitudenzunahme + Frequenzabnahme bis auf 3-4/s Wellen	Mund
4	Absence Epilepsie	ja	Multifokale Epilesietypische Aktivität mit vereinzelt spike-slow-waves über links temporo-occ., vereinzelt über links frontozentral. Wiederholte Paroxysmen einer inkomplett und komplett generalisierten bzw. irregulären spike-slow-wave Aktivität auf. Unter HV-Mund treten zwei längere Paroxysmen von maximal 5 sec auf, sodass sich hier eine Zunahme der epilepsietypischen Aktivität zeigt.	Mund

Tabelle 13: Abnorme EEG-Aktivität unter Hyperventilation bei vier Patienten

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik

Das Patientenkollektiv war sowohl hinsichtlich Alter als auch Grunderkrankung heterogen. Unter den Diagnosen dominierten Epilepsien, Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen, ADHS und depressive Episoden. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass 44% der Patienten Medikamente erhielten, die sich sowohl auf die Atmung als auch die EEG-Aktivität auswirken könnten. Auch das Alter der Kinder spielt eine Rolle insofern, da psychische Belastungen aufgrund der ungewohnten Untersuchungssituation insbesondere bei den jüngeren Kindern nicht auszuschließen sind, was sich ebenfalls sowohl auf die Atmung als auch auf die Grundaktivität auswirken kann.

Diese Voraussetzungen müssen bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden, insbesondere im Hinblick auf die hohe Streuung der Werte.

4.2 pCO₂ und EEG-Grundaktivität unter Hyperventilation

In der vorliegenden Arbeit wurde eine zeitlich begrenzte Hyperventilation über drei Minuten zur Messung der Veränderungen von CO₂-Partialdruck und temporaler EEG-Grundaktivität (Frequenz der Wellen-Aktivität) bei 155 Kindern im Alter zwischen 6 und 18 Jahren angewandt. Sowohl pCO₂ als auch die temporale Grundaktivität sanken während der drei Minuten der Hyperventilation kontinuierlich. Bei der Nasenatmung verringerte sich der CO₂ – Partialdruck von im Mittel 37 mmHG auf 31,6 mmHG, während die Veränderung bei der Mundatmung von 36,5 zu 30,5 mmHG betrug. Die Grundaktivität im EEG sank von 9,5 auf 8,3 (Nase) und von 9,6 auf 8,1 (Mund, Mittelwerte).

In der vorliegenden Arbeit interessierte daher die Überlegung, ob es einen spezifischen Bereich des CO₂-Partialdrucks gibt, welcher neuronale Änderungen provoziert, die im EEG erkennbar sind. In der Grundaktivität der in dieser Studie betrachteten Temporalregion dominiert die Theta-Aktivität. Moderne Studien zum Zusammenhang zwischen Hyperventilation als Aktivierungsmethode und EEG-Veränderungen gehen zumeist von anderen ursächlichen Erkrankungen aus, und betrachten die

Hyperventilations-induzierten Ergebnisse bei den betroffenen Patienten in Relation zu Ergebnissen bei Gesunden. So werden in der EEG-Diagnostik von Kindern und Jugendlichen Hyperventilations-induzierte EEG-Veränderungen beispielsweise als Hinweis auf Verhaltensauffälligkeiten sowie auf epileptiforme Störungen ausgewertet (Cavazzuti et al. 1980; Kajitani et al. 1992; Okubo et al. 1994; Borusiak et al. 2010).

Umfangreiche Untersuchungen mithilfe induzierter Hyperventilation an gesunden Patienten sind überwiegend älteren Datums, wie die Publikationen von Gibbs et al. (1943), Daute et al. (1968) und Bosaeus et al. (1979), aber im Jahr 2015 folgte eine weitere Studie mit moderner Messtechnik von Bihege et al.. Ausgehend von der großen Studie von Cavazzuti et al. (1980) wurden in den vergangenen 20 Jahren zunehmend auch kognitive Fähigkeiten wie Lernstörungen oder ADHS mithilfe der EEG-Diagnostik und Hyperventilations-Stimulation untersucht (Holtmann et al. 2003; Borusiak et al. 2010; Li et al. 2018).

Die größte Studie, auf die immer wieder Bezug genommen wird, stammt aus dem Jahr 1943. Die Studie von Gibbs et al. (1943) schloss 2.281 gesunde Patienten und 1.107 Epilepsie-Patienten ein. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Kinder und Epilepsie-Patienten in stärkerem Maße EEG-Änderungen als Antwort auf Hyperventilation zeigten als gesunde Erwachsene. Diese Ergebnisse wurden im Jahr 2012 von Son et al. in der Tendenz bestätigt. Die Autoren können aufgrund ihrer Ergebnisse der pCO₂-Veränderungen keinen definierten Bereich zuordnen, welcher EEG-Veränderungen auslöst. Sie vermuten vielmehr, dass die Patienten-individuellen Veränderungen des CO₂-Partialdrucks und damit die individuellen intrakraniellen Änderungen Ursache der EEG-Änderungen sind.

Mit dem CO₂-Partialdruck eng korreliert ist der zerebrale Blutfluss (CBF). Die vorherrschende Theorie zur Erklärung der Verlangsamung der EEG-Grundaktivität bezieht sich auf die Vasokonstriktion infolge der Hyperventilation, womit eine Abnahme des zerebralen Blutflusses korreliert ist. In der Regel verändert sich der CBF um 3% pro mmHg pCO₂-Änderung innerhalb des klinisch wichtigen Bereiches von 20-60 mmHg (Ashwal et al. 1990; Fortune et al. 1995; Stocchetti et al. 2005). Allerdings wird gerade hier deutlich, dass weitere Parameter wie Blutdruck und respiratorisches System mit für das Ausmaß der Änderungen verantwortlich sind. So konnten einige Studien zeigen, dass die Erholung des CBF im Anschluss an die Phase der Hyperventilation bei Patienten mit Bluthochdruck schneller erfolgt als bei

Patienten mit normalem Blutdruck (Malatino et al. 1992; Settakis et al. 2006). Settakis et al. (2006) ergänzten, dass die Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten bei den normotensiven Patienten stärker waren als bei den Bluthochdruckpatienten. Diese Unterschiede im Blutdruck können auch bei dem hier betrachteten Kollektiv eine Rolle spielen.

Neben hämodynamischen Auslösern kommen schließlich noch metabolische Ursachen in Betracht, die parallel oder in Folge der respiratorischen Alkalose ablaufen (Gottstein et al. 1976; Kraaier et al. 1992; Posse et al. 1997; Grüne et al. 2014). Bereits Gottstein et al. beschrieben im Jahr 1976, dass der hirnvenöse Glucosegehalt unter Hyperventilation sinkt. Anaerobe Prozesse mit Laktat- und Pyruvat-Produktion beginnen zu wirken.

Mehrfach wurde dokumentiert, dass unter Hyperventilation die zerebrale Laktat- und Glutamat-Ausschüttung steigt. Die Laktat-Produktion wird mit Panikstörungen in Zusammenhang gebracht, wobei die Betroffenen vielfach hyperventilieren (Maddock et al. 1991; Ueda et al. 2009), ist aber ebenso bei Trauma-Patienten unter Hyperventilation erhöht (Marion et al. 2002).

Mehrere Arbeitsgruppen wiesen darüber hinaus nach, dass bei Diabetes-Patienten die CO₂-Reaktivität und damit die Vasoreaktivität verringert sind und geringere bis keine Hyperventilations-Effekte messbar sind. Die Autoren schließen daraus, dass diverse Enzyme und Hormone sowie der NO-Gehalt an der Regulation der neuronalen Prozesse beteiligt sind (Lavi et al. 2006; Last et al. 2007; Akca et al. 2016).

Die Ausführungen zeigen, dass vielfältige hämodynamische und metabolische Änderungen unter Hyperventilation auftreten können, welche wiederum von Alter, Disposition, Komorbiditäten und mentalem Zustand der Patienten beeinflusst werden. Diese Voraussetzungen sind bei der Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse des heterogenen juvenilen Patienten-Panels wichtig.

In der vorliegenden Studie wurden signifikante Korrelationen zwischen dem CO₂-Druck und der Grundaktivität ermittelt: pCO₂ vor Beginn der Hyperventilation und Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,171 Mundatmung), pCO₂ nach einer Minute und Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,212 Mundatmung), CO₂-Partialdruck nach einer Minute und der Grundaktivität nach drei Minuten (Rho=0,181 Nasenatmung), pCO₂ nach zwei Minuten und Grundaktivität nach zwei Minuten

($Rho=0,304$ Mundatmung, $Rho=0,251$ Nasenatmung) sowie der Grundaktivität nach drei Minuten ($Rho=0,208$ Mundatmung). Schließlich bestand noch eine signifikante Korrelation zwischen dem pCO_2 nach drei Minuten und der Grundaktivität nach einer Minute ($Rho=0,192$ Nasenatmung), nach zwei Minuten ($Rho=0,352$ Mundatmung, $Rho=0,326$ Nasenatmung) sowie nach drei Minuten ($Rho=0,271$ Mundatmung, $Rho=0,294$ Nasenatmung).

Nach Auswertung der internationalen Forschungsliteratur sind dies erstmalig Ergebnisse zu Korrelationen zwischen pCO_2 und EEG-Auswertungen. Weitere Studien sind daher in diesem Zusammenhang interessant.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und der oben ausgeführten Überlegungen ist es nicht möglich, einen CO_2 -Bereich zuzuordnen, in welchem EEG-Veränderungen induziert werden. Der Einfluss der Hyperventilation und damit des CO_2 -Abfalls auf die EEG-Aktivität scheint vielmehr durch ein multifaktorielles Zusammenspiel individuell geregelt zu werden.

4.3 pCO_2 und EEG-Grundaktivität in den Pausen der Hyperventilation

In den Erholungspausen im Anschluss an die drei Minuten der Hyperventilation wurden Unterschiede im Verhalten von pCO_2 und EEG-Aktivität erkennbar: Nach der Hyperventilation stiegen sowohl der pCO_2 als auch die Grundaktivität wieder an, doch während die vier Minuten Pause nicht ausreichten, um den CO_2 -Partialdruck auf das Ausgangsniveau zurückzuführen, stieg die temporale EEG-Grundaktivität dagegen bereits innerhalb von zwei Minuten Pause wieder auf das Ausgangsniveau an. Der CO_2 -Partialdruck erhöhte sich während der gesamten vier Erholungs-Minuten kontinuierlich vom niedrigsten Wert bei der Nasenatmung von 30,2 mmHG auf 34,8 mmHG im Mittel, und ausgehend von 28,8 mmHG bei der Mundatmung innerhalb der vier Minuten auf 33,9 mmHG.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen in Einklang mit denen von Daute et al. (1968) an 118 gesunden Kindern im Alter zwischen 6 und 15 Jahren, und denen von Hoshi et al. (1999) mit 22 Epilepsie-Patienten im Alter zwischen 5 und 12 Jahren. Daute et al. berichten ebenfalls von einer Rückkehr der Grundaktivität innerhalb der ersten 2 Minuten nach Beendigung der Hyperventilation bei 90% der Kinder, wogegen aber der gemessene pH-Wert noch unter dem Ausgangswert lag. In der Studie von

Hoshi et al. (1999) zeigten die EEGs aller Patienten bereits in der ersten Sekunde der Erholungsphase nach der Hyperventilation einen Ausgleich der EEG-Verlangsamung, während aber der CO₂-Partialdruck noch reduziert war. Diese Ergebnisse spiegeln die Physik der Membranpotentiale wider, welche nach Anregung oder Abflachung eine sehr rasche Repolarisation im Bereich von weniger als 1 Sekunde zeigen.

Die physiologischen Zusammenhänge, auf deren Basis eine Hyperventilation Neuronenpotenziale beeinflusst, sind noch nicht geklärt. Einige Untersuchungen widersprechen der Ischämie-Theorie. Sie kamen zu dem Schluss, dass nicht allein die Änderung der Ca²⁺-Konzentration der Ionenkanäle für die Änderung der Membranpotentiale verantwortlich sein kann, und dass die Evozierung ektopischer Signale durch Hyperventilation größer ist als allein durch eine Ischämie verursacht (Somjen et al. 1987; Mogyoros et al. 1997). Geringes Sauerstoffangebot, Vasokonstriktion, und die Auswirkung von Änderungen der CO₂-Konzentration im Blut auf Endothelzellen und Chemorezeptoren dürften nach diesen bisher unvollständigen Erklärungen gemeinsam die Reaktion der neuronalen Potentiale auslösen.

Die relativ schnelle Erholung der Grundaktivität könnte des Weiteren auch ein Hinweis sein, dass die Beeinflussung temporaler wie auch frontaler Hirnareale durch die Absenkung des pCO₂ nur gering ist, während die physiologischen Auswirkungen im Blutkreislauf und ggf. anderen Körperregionen größer sein können. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse von Kong et al. (1994) gestützt, die einen nur geringen direkten Einfluss von CO₂ auf die neuronale Aktivität resümieren.

Auch die Ergebnisse von Sassinek (2011) stützen diese Theorie. Wie Sassinek ausführte, weisen seine Ergebnisse darauf hin, dass die Absenkung des Kohlendioxid-Partialdrucks und damit die Absenkung des Blut-pH-Werts eine Reihe von Veränderungen auslöst, welche einen lang anhaltenden Effekt auf die Physiologie haben. So erreichten die Werte bei Sassinek auch nach 30 Minuten noch nicht wieder den Normbereich. Diese Ergebnisse stehen in Zusammenhang mit der Vasokonstriktion, die nur langsam reversibel ist und wiederum von Faktoren wie Ionenverteilung, Temperatur, Blutdruck und Alter der Probanden abhängig ist (Sobczyk et al. 2014).

Die niedrigen Ausreißer-Werte unserer Analysen wurden überwiegend bei Epilepsie-Patienten ermittelt. Derartige Ergebnisse berichteten bereits Yamatani et al. (1995), wobei in der Gruppe der Epilepsie-Patienten die Erniedrigung der EEG-Grundaktivität, insbesondere der Alpha-Wellen, stärker ausfiel. In den Pausen ergab sich bei unseren Ergebnissen lediglich bei der Nasenatmung eine signifikante Korrelation zwischen $p\text{CO}_2$ und der Grundaktivität für die Pause von einer Minute nach der Hyperventilation ($Rho=0,195$), sowie für $p\text{CO}_2$ nach einer Pause von zwei Minuten und die Grundaktivität nach einer Pause von einer Minute ($Rho=0,202$).

4.4 Unterschiede Mund- und Nasen-Atmung

Der Vergleich der Effekte der Nasen- und Mundatmung bei der Hyperventilation zeigte eine Tendenz zu stärkerem Absinken des $p\text{CO}_2$ und der EEG-Grundaktivität bei der Mundatmung. Im Wilcoxon-Paardifferenztest wurden signifikante Unterschiede mit $p<0,01$ ermittelt. Diese Unterschiede zeigten sich auch bei der Betrachtung der Phase zwischen der dritten Minute der Hyperventilation und der ersten Pausenminute, also dem Beginn der Erholungsphase (Differenz 3-p1). Auch hier weisen die p-Werte der Wilcoxon-Paardifferenz auf signifikante Unterschiede zwischen Mund- und Nasenatmung hin ($p<0,01$). Demgegenüber konnten für die Zeit der vier Minuten Pause (Differenz 4-1) im Wilcoxon-Paardifferenztest signifikante Unterschiede zwischen Nasen- und Mundatmung mit $p<0,01$ nur für den Verlauf des CO_2 -Partialdrucks ermittelt werden.

Internationale Untersuchungen zur Mund- und Nasenatmung betrachten überwiegend eine gestörte Nasenatmung einerseits aufgrund von morphologischen Gegebenheiten, andererseits als Folge respiratorischer Erkrankungen. Parallel werden dabei die bevorzugte Mundatmung und deren physiologische Auswirkungen sowie Einflüsse auf das Alltagsleben analysiert. Einige wenige Studien, die Mund- und Nasenatmung an gesunden Probanden überprüften und im Hinblick auf die Atemgase verglichen, sollen hier diskutiert werden.

Dallimore et al. (1977) und Jounieaux et al. (1995) stellten in Vergleichstests fest, dass sich nach einer Hyperventilationsphase der nasale Widerstand erhöht hatte, und damit das Atemvolumen reduziert wurde. Sie führen dies auf den Einfluss des CO_2 -Abfalls und der nasalen Vasoreaktion zurück. Es gibt sehr wenige Studien, die sich mit

Unterschieden von oraler und nasaler Atmung befassen. Im Jahr 2017 publizierten Recinto et al. eine Vergleichsstudie mit neun gesunden Erwachsenen, wobei die nasale Hyperventilation zu höherem Pulsschlag führte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit der Tendenz zu stärkerem CO₂-Absinken bei der Mundatmung könnten mit dem Umstand erklärt werden, dass die Nasenatmung einen höheren respiratorischen Widerstand bedeutet, wodurch bei Mundatmung eine stärkere Abatmung von CO₂ erfolgen könnte. Diese Überlegungen werden durch die Ergebnisse von Tanaka et al. (1989) gestützt, die bei Nasenatmung sowohl einen höheren respiratorischen Widerstand als auch einen höheren CO₂-Okklusionsdruck ermittelten. Unsere Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit denen von Fontanari et al. (1999) und der Übersicht von Bartley (2014), wo als Nebeneffekt auffällig wurde, dass die Mundatmung den CO₂-Abfall gegenüber der Nasenatmung geringfügig verstärkte.

Bei den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie muss im Hinblick auf das juvenile Probandenpanel insbesondere beachtet werden, dass die Morphologie der Atemwege in Abhängigkeit von Alter und Entwicklungsstand sehr heterogen ausgeprägt gewesen sein wird. Des Weiteren ist zu beachten, dass in den letzten 20 Jahren kieferorthopädische Regulationsmaßnahme im Kindes- und Jugendalter nahezu Standard sind. Auch diese Eingriffe wirken sich unterschiedlich auf die Atemwege und damit die Atmung aus (Oliveira et al. 2008; Zeng et al. 2013).

Studien zur vergleichenden Betrachtung von Mund- und Nasenatmung im Hinblick auf die EEG-Aktivierung sind ebenfalls rar. In den 70er- und 80er-Jahren des vorigen Jahrhunderts gab es Publikationen, auf die sich alle Autoren heute noch beziehen: so stellten Servit et al. (1981) einen stärkeren Effekt der nasalen Hyperventilation auf das EEG von Epilepsie-Patienten fest als bei oraler Atmung. Sowohl die eigenen Ergebnisse als auch die unzureichende Studienlage lassen keine Aussage zu einem unterschiedlichen Einfluss von Mund- und Nasenatmung auf die EEG-Grundaktivität zu.

4.5 Abnorme Aktivität im EEG

Ein besonderes Augenmerk soll in diesem Zusammenhang einer Reihe abnormer Aktivitäten im EEG während der Hyperventilation gewidmet werden, welche vier

Epilepsie-Patienten, drei Mädchen und ein Junge, zeigten. Auffällig ist, dass drei der vier Patienten mit den EEG-Besonderheiten unter Mundatmung die Medikationen Lamotrigin erhielten.

Lamotrigin wurde im Jahr 1993 als neues Medikament zur Therapie fokaler Epilepsieanfälle mit oder ohne Generalisierung sowie bei affektiven Störungen wie bipolaren Störungen auch für Kinder ab 12 Jahren in Deutschland zugelassen (Krämer et al. 1993).

Lamotrigin ist ein Triazin-Derivat, in der Chemie also zu unterscheiden von Benzodiazepinen. Die Wirkung von Lamotrigin besteht in der Blockade Natrium- und spannungsabhängiger Calciumkanäle der Nervenzellen (Choi et al. 1987; Lees et al. 1993, Bradford 1995; Schumacher et al. 2000; Cano-Abad et al. 2011). Das Ziel bei der Therapie ist hier in erster Linie die Reduzierung der Wechselwirkungen von Aspartat und Glutamat, welche als wichtigste Neurotransmitter exzitatorischer Einflüsse fungieren, mit Rezeptoren und Ionenkanälen.

Eine Wirkung auf Glutamat, welches nicht lokal begrenzt, sondern im gesamten Gehirn synthetisiert und metabolisiert wird und damit vielfältige Wirkungen erzeugen kann, ist zur Therapie von Störungen wie Epilepsie bahnbrechend, allerdings sind unerwünschte Nebenwirkungen zu erwarten. Berichtet werden Hautreaktionen, in jüngster Zeit warnt die FDA auch vor Entgleisungen des gesamten Immunsystems. Die Wirkungen von Triazin-Derivaten wie Lamotrigin auf Zytokine und Immunglobuline sind bisher noch kaum erforscht und beziehen sich bisher allein auf Fallberichte (Li et al. 2011; Iriki et al. 2018).

Die EEG-Diagnostik der hier diskutierten Fälle 2-4 deutet auf fokale und/oder generalisierte Anfälle hin. Die Paroxysmen in Fall 3 und 4 sind typisch für Absencen. Da sie trotz der Medikation auftraten, können auch weitere Wechselwirkungen in Frage kommen, so beispielsweise Wechselwirkungen mit anderen hier nicht bekannten Medikamenten, oder metabolische Erkrankungen als Auslöser. Epilepsie geht vielfach mit weiteren Komorbiditäten einher. Die Abklärung ist daher im EEG erschwert: nicht alle Epilepsie-typischen Muster diagnostizieren auch tatsächlich diese Erkrankung.

Schließlich kann als sehr wahrscheinlicher Kofaktor die Angst und Aufregung des Patienten hinzugezählt werden: EEG-Muster mit sharp waves und Paroxysmen werden

bei Kindern und Erwachsenen in Angstzuständen gemessen. Diese Möglichkeit als Ursache der abnormen Befunde scheint gerade bei Kindern logisch, angesichts der ungewohnten und unvorhersehbaren Situation, die für manche Kinder schwieriger ist als für andere. Diese Begründung könnte erklären, warum nur wenige Patienten diese Reaktion zeigten.

Leider sind Angstzustände und mentale Dispositionen wie Aufregung und Unruhe als Reaktion auf diverse Auslöser bei Kindern bisher nur wenig klinisch untersucht.

EEG-Befunde, die denen von Epilepsien ähneln, werden beschrieben (Obeid et al. 2007; Faravelli et al. 2012). Auch hier finden sich Ansätze in den 30er- bis 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts, und einige Arbeitsgruppen haben das Thema erneut aufgenommen (Doose et al. 1997; Obeid et al. 2007; Brandt et al. 2016).

Die hier zusammengestellten Ergebnisse und Ausführungen zeigen, dass in diesem Zusammenhang noch Forschungsarbeit durchzuführen ist.

5 Zusammenfassung

Die in der vorliegenden Arbeit zeitlich begrenzte Hyperventilation über drei Minuten zur Messung der Veränderungen von CO₂-Partialdruck und EEG-Grundaktivität bei 155 Kindern im Alter zwischen 6 und 18 Jahren führte sowohl für pCO₂ als auch für die temporale Grundaktivität zum kontinuierlichen Absinken während des Zeitraums der Hyperventilation. Bei der Nasenatmung verringerte sich der CO₂ – Partialdruck von einem Mittelwert von 37 mmHG auf 31,6 mmHG, während die Veränderung bei der Mundatmung von 36,5 zu 30,5 mmHG betrug. Die Grundaktivität im EEG sank von 9,5 auf 8,3 bei der Nasenatmung und von 9,6 auf 8,1 bei der Mundatmung.

Des Weiteren wurden signifikante Korrelationen zwischen der Veränderung des CO₂-Partialdrucks und der Grundaktivität ermittelt: pCO₂ vor Beginn der Hyperventilation und Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,171 Mundatmung), pCO₂ nach einer Minute und Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,212 Mundatmung), CO₂-Partialdruck nach einer Minute und der Grundaktivität nach drei Minuten (Rho=0,181 Nasenatmung), pCO₂ nach zwei Minuten und Grundaktivität nach zwei Minuten (Rho=0,304 Mundatmung, Rho=0,251 Nasenatmung) sowie der Grundaktivität nach drei Minuten (Rho=0,208 Mundatmung). Schließlich bestand noch eine signifikante Korrelation zwischen dem pCO₂ nach drei Minuten und der Grundaktivität nach einer Minute (Rho=0,192 Nasenatmung), nach zwei Minuten (Rho=0,352 Mundatmung, Rho=0,326 Nasenatmung) sowie nach drei Minuten (Rho=0,271 Mundatmung, Rho=0,294 Nasenatmung). Nach Auswertung der internationalen Forschungsliteratur sind dies erstmalig Ergebnisse zu Korrelationen zwischen pCO₂ und EEG-Auswertungen.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Zuordnung eines spezifischen Bereichs des CO₂-Partialdrucks, der im EEG erkennbare neuronale Änderungen provoziert. Es konnte kein CO₂-Bereich zugeordnet werden, in dem EEG-Veränderungen induziert werden. Der Einfluss der Hyperventilation und damit des CO₂-Abfalls auf die EEG-Aktivität scheint vielmehr durch ein multifaktorielles Zusammenspiel individuell geregelt zu werden.

In den Erholungspausen im Anschluss an die drei Minuten der Hyperventilation wurden Unterschiede im Verhalten von pCO₂ und EEG-Aktivität erkennbar: Nach der

Hyperventilation stiegen sowohl der $p\text{CO}_2$ als auch die Grundaktivität wieder an, doch während die vier Minuten Pause nicht ausreichten, um den CO_2 -Partialdruck auf das Ausgangsniveau zurückzuführen, erreichte die temporale EEG-Grundaktivität dagegen bereits innerhalb von zwei Minuten Pause wieder das Ausgangsniveau.

Der Vergleich der Effekte der Nasen- und Mundatmung bei der Hyperventilation zeigte eine Tendenz zu stärkerem Absinken des $p\text{CO}_2$ und der EEG-Grundaktivität bei der Mundatmung mit signifikanten Unterschieden im Wilcoxon-Paardifferenztest mit $p < 0,01$. Diese Unterschiede zeigten sich auch zu Beginn der Erholungsphase (Differenz 3-p1) mit signifikanten Unterschieden zwischen Mund- und Nasenatmung im Wilcoxon-Paardifferenztest ($p < 0,01$). Demgegenüber konnten für die Zeit der vier Minuten Pause (Differenz 4-1) nur für den Verlauf des CO_2 -Partialdrucks signifikante Unterschiede zwischen Nasen- und Mundatmung im Wilcoxon-Paardifferenztest mit $p < 0,01$ ermittelt werden.

6 Literaturverzeichnis

Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, Lund Søråas C, Håberg SE, Stoltenberg C, Surén P, Chin R. Comorbidity and Childhood Epilepsy: A Nationwide Registry Study. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3). pii: e20160921.

Akça G, Yerdelen D, Balcı MK, Uysal H. The effects of hyperventilation on axonal excitability parameters in patients with diabetes mellitus and polyneuropathy. *diabetes research and clinical practice* 2016; 118, 112-120.

Ashwal S, Stringer W, Tomasi L, Schneider S, Thompson J, Perkin R Cerebral blood flow and carbon dioxide reactivity in children with bacterial meningitis. *J Pediatr*. 1990 Oct;117(4):523-30..

AWMF-Leitlinie: Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien des Kindesalters. Registernummer 022 - 007. Klassifikation S1. Stand: 18.12.2017

Bartley J. Nasal influences on breathing. In *Recognizing and Treating Breathing Disorders (Second Edition)* 2014, pp. 45-50.

Bihege CJ, Langer T, Jenke AC, Bast T, Borusiak P. Prevalence of epileptiform discharges in healthy infants. *Journal of child neurology* 2015; 30(11), 1409-1413.

Boison D, Steinhäuser C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism. *Glia*. 2018 Jun;66(6):1235-1243.

Borusiak P, Zilbauer M, Jenke AC. Prevalence of epileptiform discharges in healthy children—new data from a prospective study using digital EEG. *Epilepsia* 2010; 51(7), 1185-1188.

Bosaeus E, Selldén U. Psychiatric assessment of healthy children with various EEG patterns. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1979; 59(2), 180-210.

Bradford HF. Glutamate, GABA and epilepsy. *Prog Neurobiol*. 1995 Dec;47(6):477-511.

Brandt C, Mula M. Anxiety disorders in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2016; 59, 87-91.

Brian JE. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1998; 88(5): 1365-1386.

Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015 Jun;17(2):117-23.

Cano-Abad MF, Herrera-Peco I, Sola RG, Pastor J, García-Navarrete E, Moro RC, Pizzo P, Ruiz-Nuño A. New insights on culture and calcium signalling in neurons and astrocytes from epileptic patients. *Int J Dev Neurosci.* 2011 Apr;29(2):121-9.

Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia*, 1980; 21(1), 43-55.

Choi DW, Maulucci-Gedde M, Kriegstein AR. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci* 1987; 7: 369-379

Christ B. Taschenlehrbuch Biochemie. Georg Thieme Verlag 2011

Dallimore NS, Eccles R. Changes in human nasal resistance associated with exercise, hyperventilation and rebreathing. *Acta Otolaryngol.* 1977 Nov-Dec;84(5-6):416-21.

Daute KH, Klust E, Frenzel J. Über den unspezifischen Hyperventilationseffekt im EEG des gesunden Kindes. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 1968, 104(3), 208-217.

Debreczeni R, Amrein I, Kamondi A, Szirmai I. Hypocapnia induced by involuntary hyperventilation during mental arithmetic reduces cerebral blood flow velocity. *Tohoku J Exp Med.* 2009 Feb;217(2):147-54.

DeRoos ST, Chillag KL, Keeler M, Gilbert DL. Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram *Pediatrics.* 2009 Feb;123(2):703-8.

Doose H, Brigger-Heuer B, Neubauer B. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1997; 38(7), 788-796.

Dunn DW, Besag F, Caplan R, Aldenkamp A, Gobbi G, Sillanpää M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic Disord.* 2016 May 16.

Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiological reviews* 1998; 78(1): 53-97.

Faravelli C, Sauro C L, Godini L, Lelli L, Benni L, Pietrini F, Ricca V. Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. *World journal of psychiatry* 2012, 2(1), 13.

- Feier G, Jornada LK, Barichello T, Vitali AM, Bonatto F, Moreira JCF, Quevedo J. Long lasting effects of electroconvulsive seizures on brain oxidative parameters. *Neurochemical research* 2006; 31(5): 665-670.
- Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Badier M, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal or oral intermittent positive pressure ventilation in normal individuals. *European Respiratory Journal* 1999, 13(4), 867-872.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe—a systematic review. *European Journal of neurology* 2005; 12(4): 245-253.
- Förster O. Hyperventilationsepilepsie. *Z Neurol Psychiatrie* 1924; 38: 289-293.
- Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH. Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 39 (1995) 1091-1099
- Ganong FW. *Medizinische Physiologie: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie des Menschen für Studierende der Medizin und Ärzte.* Springer Verlag 2013, S. 331 ff.
- Gates GJ, Bartels MN, Downey JA, De Meersman RE. The effect of chemoreceptor stimulation upon muscle sympathetic nerve activity. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009 Jul 31;167(3):268-72.
- Gibbs F, Gibbs E, Lennox W, Nims L. The value of carbon dioxide in counteracting the effect of low oxygen. *J Aviat Med.* 1943;14:250–61
- Gottstein U, Zahn U, Held K, Gabriel FH, Textor T, Berghoff W Effect of hyperventilation on cerebral blood flow and metabolism in man; continuous monitoring of arterio-cerebral venous glucose differences (author's transl)]. *Klin Wochenschr.* 1976 Apr 15;54(8):373-81.
- Grüber C, Lehmann C, Weiss C, Maas R, Burghard R, Niggemann B. Dysfunktionelle respiratorische Symptome. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2015; 163(12): 1246-1253.
- Grüne F, Kazmaier S, Sonntag H, Stolker RJ, Weyland A Moderate hyperventilation during intravenous anesthesia increases net cerebral lactate efflux. *Anesthesiology.* 2014 Feb;120(2):335-42.
- Halpern P, Neufeld MY, Sade K, Silbiger A, Szold O, Bornstein NM, Sorkine P. Middle cerebral artery flow velocity decreases and electroencephalogram (EEG)

changes occur as acute hypercapnia reverses. *Intensive Care Med.* 2003 Oct;29(10):1650-5.

Hirokawa Y, Kondo T, Ohta Y, Kanazawa O. Clinical characteristics and outcome of 508 patients with hyperventilation syndrome]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1995 Sep;33(9):940-6.

Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH. Increased Frequency of Rolandic Spikes in ADHD Children. *Epilepsia* 2003; 44:1241–1244.

Hoshi Y, Okuhara H, Nakane S, Hayakawa K, Kobayashi N, Kajii N Re-evaluation of the hypoxia theory as the mechanism of hyperventilation-induced EEG slowing. *Pediatr Neurol.* 1999 Sep;21(3):638-43.

Immink RV, Pott FC, Secher NH, van Lieshout JJ. Hyperventilation, cerebral perfusion, and syncope. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Apr 1;116(7):844-51.

Ingvar M. Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures. Relationship to epileptic brain damage. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;462:194-206.

Iriki H, Ouchi T, Ito H, Sawada M, Mukai M, Nomura H et al. Case of lamotrigine-induced drug adverse reaction under tocilizumab treatment with clinical and virological features of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol.* 2018 Jun;45(6):738-741.

Jounieaux V, Aubert G, Dury M, Delguste P, Rodenstein DO. Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal awake subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1995 Jul;79(1):176-85.

Kajitani T, Kimura T, Sumita M, Kaneko M. Relationship between benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci and febrile convulsions. *Brain and Development* 1992, 14(4), 230-234.

Karlsson T, Stjernström EL, Stjernström H, Norlén K, Wiklund L. Central and regional blood flow during hyperventilation. An experimental study in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994 Feb;38(2):180-6.

Khoo TB. Classification of childhood epilepsies in a tertiary pediatric neurology clinic using a customized classification scheme from the international league against epilepsy 2010 report. *J Child Neurol.* 2013 Jan;28(1):56-9.

- Klesse C, Baumeister H, Bengel J, Härter M. Somatische und psychische Komorbidität. *Psychotherapeut* 2008; 53(1): 49-62.
- Kong K, Ukachoke C, Ashby P, Chapman KR. Excitability of human motor cortex during hyperventilation and hypercapnia. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 1994, 72(8), 909-913.
- Kraaier V, Van Huffelen AC, Wieneke GH, Van der Worp HB, Bär PR. Quantitative EEG changes due to cerebral vasoconstriction. Indomethacin versus hyperventilation-induced reduction in cerebral blood flow in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992 Mar;82(3):208-12.
- Krämer G, Seddigh S, Bredel-Geißler A. Lamotrigin (Lamictal®): ein neues Antiepileptikum zur Zusatzbehandlung bislang therapieresistenter Epilepsien. *Aktuelle Neurologie* 1993, 20(04), 111-122.
- Kurthen M, Grunwald T, Huppertz HJ. Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2008; 8(44): 836–843
- Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, Marquis RP, de Bazelaire C, Hu K, Cavallerano J, Novak V. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care.* 2007 May;30(5):1193-9.
- Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Oct;291(4):H1856-61.
- Lees G, Leach MJ. Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant lamotrigine (Lamictal) using primary neurological cultures from rat cortex. *Brain Res.* 1993 May 28;612(1-2):190-9.
- Li G, Bauer S, Nowak M, Norwood B, Tackenberg B, Rosenow F, Knake S, Oertel WH, Hamer HM. Cytokines and epilepsy. *Seizure.* 2011 Apr;20(3):249-56.
- Lewis RA, Howell JB. Definition of the hyperventilation syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986 Mar-Apr;22(2):201-5.
- Li YW, Chen HJ, Hung KL. Electroencephalographic Abnormalities in Non-epileptic Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 2018

- Maddock RJ, Carter CS, Gietzen DW Elevated serum lactate associated with panic attacks induced by hyperventilation. *Psychiatry Res.* 1991 Sep;38(3):301-11.
- Malatino LS, Bellofiore S, Costa MP, Lo Manto G, Finocchiaro F, Di Maria GU. Cerebral blood flow velocity after hyperventilation-induced vasoconstriction in hypertensive patients. *Stroke.* 1992 Dec;23(12):1728-32.
- Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR, Kochanek P, Dixon CE, Bullian L, Carlier P. Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Critical care medicine* 2002, 30(12), 2619-2625.
- Messmer K. Einflussgrößen der Mikrozirkulation. In: Ahnefeld FW, Halm M (Hrsg.) *Homöiostase: Wiederherstellung und Aufrechterhaltung*, Springer Verlag 2013, S. 86 ff.
- Meuret AE. Voluntary hyperventilation in the treatment of panic disorder-functions of hyperventilation, their implications for breathing training and recommendations for standardization. *Clinical Psychology Review* 2005; 25: 285–306.
- Meuret AE, Ritz T. Hyperventilation in panic disorder and asthma: empirical evidence and clinical strategies. *Int J Psychophysiol.* 2010 Oct;78(1):68-79.
- Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D, Bostock H. Excitability changes in human sensory and motor axons during hyperventilation and ischaemia. *Brain: a journal of neurology* 1997, 120(2), 317-325.
- Neubauer BA, Bast T. Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*, 2015, S. 1-37.
- Neubauer BA, Hahn A. *Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*. Springer Verlag 2014; S. 60 ff.+S. 123 ff.
- Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2016 Aug;12(8):465-76.
- Obeid M, Mikati MA. Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy. *Pediatric neurology* 2007, 37(5), 309-316.

Okubo Y, Matsuura M, Asai T, Asai K, Kato M, Kojima T, Toru M. Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences. *Epilepsia* 1994, 35(4), 832-841.

Oliveira De Felipe NL, Da Silveira AC, Viana G, Kusnoto B, Smith B, Evans CA. Relationship between rapid maxillary expansion and nasal cavity size and airway resistance: short- and long-term effects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008 Sep;134(3):370-82.

Payne SJ, Mohammad J, Tisdall MM, Tachtsidis, I. Effects of arterial blood gas levels on cerebral blood flow and oxygen transport. *Biomedical optics express* 2011; 2(4): 966-979.

Poeck K, Hacke W, Poeck-Hacke. *Neurologie: Mit 70 Tabellen.* Berlin: Springer Verlag 2001

Pohl U, Grote J. Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe. In *Physiologie des Menschen*, S 829-844, Springer, Berlin, Heidelberg 2007.

Posse S, Olthoff U, Weckesser M, Jäncke L, Müller-Gärtner HW, Dager SR Regional dynamic signal changes during controlled hyperventilation assessed with blood oxygen level-dependent functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Oct;18(9):1763-70.

Puka K, Tavares TP, Anderson KK, Ferro MA, Speechley KN. A systematic review of quality of life in parents of children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018 May;82:38-45.

Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation.* 2018 May 15;15(1):144.

Recinto C, Efthymeou T, Boffelli PT, Navalta JW. Effects of Nasal or Oral Breathing on Anaerobic Power Output and Metabolic Responses. *Int J Exerc Sci.* 2017 Jul 1;10(4):506-514. eCollection 2017.

Reiß M. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie.* Springer Verlag 2009, S. 329 ff.

Roberts BW, Karagiannis P, Coletta M, Kilgannon JH, Chansky ME, Trzeciak S. Effects of PaCO₂ derangements on clinical outcomes after cerebral injury: A systematic review. *Resuscitation.* 2015 Jun;91:32-41.

Sassinek TH. Effekte lang anhaltender, willkürlicher Hyperventilation auf Blutgase, Hirnperfusion und Bewusstsein: Eine funktionelle Magnetresonanztomographie-Studie mit Arterial-Spin-Labeling-Technik. Dissertation Universität Gießen, 2011.

Schäfer RM, Kosch M. Störungen des Säure-Basen-Haushalts: Rationale Diagnostik und ökonomische Therapie. Dtsch Arztebl 2005; 102(26):

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;

Schmitt B, Wohlrab G. EEG in der Neuropädiatrie. Springer Verlag 2013, S. 28 ff.

Schubert-Bast S, Hofstetter P, Kieslich M, Strzelczyk A. EEG bei Epilepsien im Kindesalter. Das Neurophysiologie-Labor 2018

Schumacher TB, Beck H, Steffens R, Blümcke I, Schramm J, Elger CE, Steinhäuser C. Modulation of calcium channels by group I and group II metabotropic glutamate receptors in dentate gyrus neurons from patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2000 Oct;41(10):1249-58.

Schwiegk H. Der Einfluss der Kohlensäureatmung und Hyperventilation auf die Blutgeschwindigkeit des Menschen. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1930; 74(1): 274-292.

Servit Z, Kristof M, Strejcková A, Activating effect of nasal and oral hyperventilation on epileptic electrographic phenomena: reflex mechanisms of nasal origin. Epilepsia 1981; 22, 321—329.

Settakís G, Páll D, Molnár C, Katona E, Bereczki D, Fülesdi B. Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents. Kidney Blood Press Res. 2006;29(5):306-11.

Sobczyk O, Battisti-Charbonney A, Fierstra J, Mandell DM, Poublanc J, et al. A conceptual model for CO₂-induced redistribution of cerebral blood flow with experimental confirmation using BOLD MRI. Neuroimage 2014, 92, 56-68.

Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Räisänen S, Heinonen S, Kälviäinen R. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. Epilepsia Open. 2017 Jan 19;2(1):76-83.

- Somjen GG, Allen BW, Balestrino M, Aitken PG. Pathophysiology of pH and Ca²⁺ in bloodstream and brain. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 1987, 65(5), 1078-1085.
- Son S, Kwon OY, Jung S, Kim YS, Kim SK, Kang H, Park KJ, Choi NC, Lim BH. Relationship between Hyperventilation-Induced Electroencephalographic Changes and PCO₂ Level. *J Epilepsy Res.* 2012 Mar 30;2(1):5-9.
- Sparing R, Dafotakis M, Buelte D, Meister IG, Noth J. Excitability of human motor and visual cortex before, during, and after hyperventilation. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Jan;102(1):406-11.
- Staudt F. *Kinder-EEG*. Springer Verlag 2014, S. 45 ff.
- Steinlein OK. Calcium signaling and epilepsy. *Cell Tissue Res.* 2014 Aug;357(2):385-93.
- Stocchetti N, Maas AI, Chierogato A, van der Plas AA: Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 127 (2005) 1812-1827
- Tanaka, YUKIO, Honda, YOSHIYUKI. Nasal obstruction as a cause of reduced PCO₂ and disordered breathing during sleep. *Journal of Applied Physiology* 1989, 67(3), 970-972.
- Ueda Y, Aizawa M, Takahashi A, Fujii M, Isaka Y Exaggerated compensatory response to acute respiratory alkalosis in panic disorder is induced by increased lactic acid production. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Mar;24(3):825-8.
- Vaitl D, Birbaumer N, Gruzelier J, Jamieson GA, Kotchoubey B, Kübler A, Lehmann D et al. Psychobiology of Altered States of Consciousness. *Psychological Bulletin* 2005; 131(1): 98–127.
- Weber YG, Biskup S, Helbig KL, Von Spiczak S, Lerche H. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 Aug;17(8):739-750.
- Weinand ME1, Carter LP, Oommen KJ, Hutzler R, Labiner DM, Talwar D, el-Saadany W, Ahern GL. Response of human epileptic temporal lobe cortical blood flow to hyperventilation. *Epilepsy Res.* 1995 Jul;21(3):221-6.

Wellach I. Provokationsmethoden. In: Praxisbuch EEG. Teil I Grundlagen: EEG-Befundung. Springer Verlag 2015, S. 123 ff.

Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. *Seizure*. 2017 Apr;47:99-104.

Yamatani M, Konishi T, Murakami M, Okuda T Hyperventilation activation on EEG recording in children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1995 Jul;13(1):42-5.

Zeng J, Gao X. A prospective CBCT study of upper airway changes after rapid maxillary expansion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Nov;77(11):1805-10.

Zschocke ST, Hansen H-C. *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer Verlag 2011, S. 142 ff.

7 Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. U. Stephani für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und großartige Unterstützung während der gesamten Zeit bedanken.

Für die tolle Unterstützung im EEG-Labor möchte ich mich bei Frau B. Lossdörfer, Frau S. Holz und Frau D. Albers bedanken.

Herrn Hedderich vom Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel möchte ich meinen Dank für die Unterstützung bei der Erstellung der Statistik widmen.

Ein beträchtlicher Dank gilt meiner Mutter Sedika für die Unterstützung während des gesamten Studiums.

Für die besondere Unterstützung während der aufwendigen Erfassung der Daten möchte ich mich bei meinem Bruder Omid außerordentlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner lieben Ehefrau Anna und meinen lieben Kindern Ilyas, Sara Muna und Ishak, deren Unterstützung wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit geführt hat.