

CharitéCentrum für Anästhesiologie CC07

Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

Direktorin: Univ. Prof. Dr. Claudia Spies

Habilitationsschrift

Signaturen des intraoperativen Elektroenzephalogramms mit Bezug zum postoperativen Delir bei älteren Patienten und Kindern

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Susanne Koch

Eingereicht: 10/2019

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. Axel R. Pries

- 1. Gutachter / in: Prof. Dr. Mark Coburn, Aachen**
- 2. Gutachter / in: Prof. Dr. Vera von Dossow, Bochum**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
1.1. Das intraoperative Elektroenzephalogramm	2
1.1.1. Anästhetika abhängige spezifische EEG Signaturen	4
1.1.2. Spezifische altersabhängige EEG Signaturen	5
1.2. Das postoperative Delir	9
1.2.1. bei älteren Patienten und die Risikofaktoren	9
1.2.2. bei Kindern und bekannte Risikofaktoren	11
1.3. Zielsetzung dieser Arbeit	12
2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten	14
2.1. EEG Signaturen spezieller Risikofaktoren für ein POD bei älteren Patienten	
2.1.1. EEG Signatur kognitiver Einschränkungen	14
2.1.2. EEG Signatur einer Prämedikation mit Midazolam	16
2.2. EEG Signaturen eines Aufwachdelirs bei Kindern	
2.2.1. Sehr tiefe Narkosephasen und das Aufwachdelir	18
2.2.2. Epileptiforme Potentiale bei Narkoseeinleitung	20
2.2.3. Epileptiforme Potentiale und das Aufwachdelir	22
3. Diskussion	24
3.1. EEG Signaturen bei Risikofaktoren eines POD bei älteren Patienten	24
3.2. EEG Signaturen und ihre Bedeutung für das Aufwachdelir bei Kindern	28
4. Zusammenfassung	32
5. Literaturangaben	34
Abkürzungsverzeichnis	40
Danksagung	41
Erklärung	42

1. Einleitung

Seit Einführung der Anästhesie (1) erfolgt die Überwachung der Narkosetiefe primär durch das Monitoring von Surrogatparametern wie Herzfrequenz, Blutdruck, und Sauerstoffsättigung. Weiterhin werden Beatmungsdrücke, expiratorische Narkosegas Konzentration, die expiratorische CO² Konzentration / inspiratorische O² Konzentration überwacht. Die Anästhetikgabe richtet sich nach alterskorrelierten Normwert-Tabellen. Dieses Vorgehen ist auch in den meisten Fällen effektiv und sicher, allerdings kann es bei einigen Patienten / -innen bei diesem Vorgehen zu einer nicht ausreichenden Narkosetiefe kommen mit dem Auftreten von intraoperativer Awareness. Manche Patienten / -innen können auch eine erhöhte Sensitivität auf Narkotika zeigen und es kommt zu einer sehr tiefen Narkose, mit der Gabe von unnötig hohen Konzentrationen der Narkotika und einer daraus folgenden verlängerten Aufwachphase beim Ausleiten der Narkose. So gesehen ist die Bestimmung der Narkosetiefe anhand der Änderungen von autonom getriggerten Reaktionen nicht immer optimal. Diese vom autonomen Nervensystem getriggerten Reaktionen basieren auf spinalen Reflexen, die vor allem eine ausreichende Analgesie anzeigen, nicht aber den aktuellen Bewusstseinsstatus.

1.1. Das intraoperative Elektroenzephalogramm

Da Anästhetika primär auf das Gehirn wirken und dort zu einem reversiblen Bewusstseinsverlust führen, zeigt sich ein zunehmendes Interesse mit intraoperativen Elektroenzephalogramm (EEG) Ableitungen die Narkosetiefe direkt am Ort des Geschehens zu überwachen. Erste EEG Ableitungen während der Durchführung einer Vollnarkose wurden schon in den dreißiger Jahren durch Hans Berger in Jena durchgeführt (2).

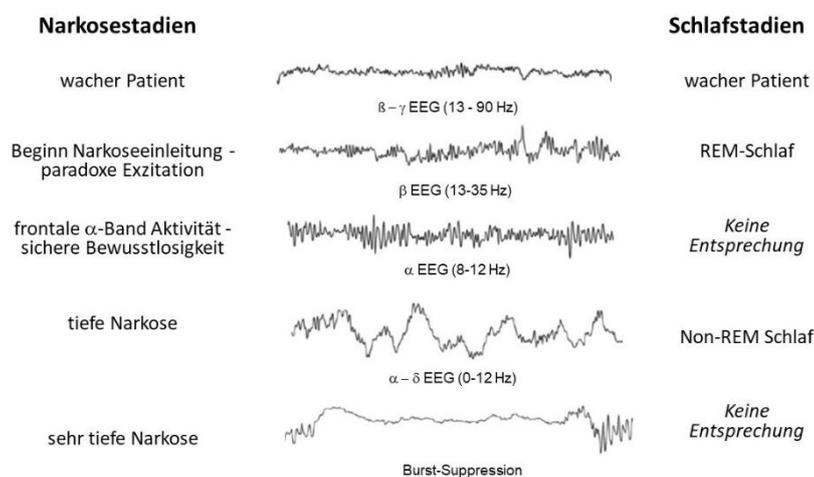
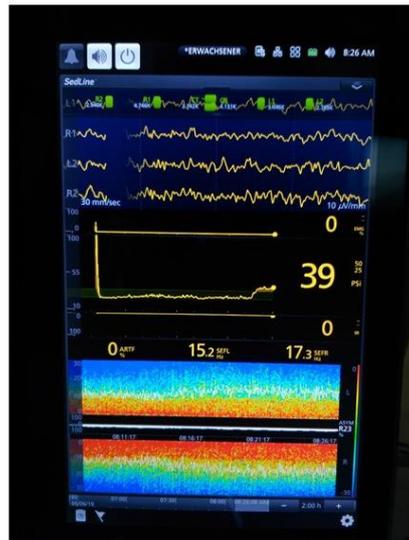


Abbildung 1: Elektroenzephalogramm Aktivität vergleichend zwischen Narkosestadien und Schlafstadien.

Er fand Ähnlichkeiten der EEG-Aktivität während einer Phenobarbital Narkose mit EEG-Aktivitäten unterschiedlicher Schlafphasen (Abbildung 1). Bei Eintreten des Bewusstseinsverlustes kommt es zu einer Verlangsamung der EEG-Frequenzen, bis schließlich bei sehr tiefen Narkosephasen ein Burst Suppression Muster oder sogar eine isoelektrische Linie auftritt. EEG-Oszillationen werden üblicherweise in folgende Frequenzbänder slow- δ -Band (0.5-1), δ -Band (1-3Hz), θ -Band (3-7Hz), α -Band (8-12Hz), β -Band (13-35Hz) und γ -Band (> 35Hz) eingeteilt. Im Non-REM Schlaf kommt es zu einem Anstieg der langsamen Frequenzen (slow- δ ; δ - und θ -Band), während es beim REM-Schlaf zu einem Anstieg der schnellen EEG-Frequenzen (β - / γ -Band) kommt. Diese REM-Schlaf Aktivität hat ihre Entsprechung in der paradoxen Exzitationsphase während der Narkoseeinleitung. Klinisch zeigt sich eine leichte Sedierung oder auch eine Agitation bei den Patienten / -innen, während es im EEG zu einer Beschleunigung der EEG-Frequenzen kommt (Abbildung 1). Im Gegensatz zu den physiologischen Schlafphasen kann es während einer sehr tiefen Narkose auch zum Auftreten von Burst Suppression Mustern (isoelektrische Linie mit intermittierenden α -Bursts) kommen. Burst Suppression Phasen im EEG sind auch mit anderen pathologischen zerebralen Zuständen assoziiert – Hypothermie, Hirnblutungen, zerebrale Hypoxien, ... und geht mit einer maximalen Reduktion des zerebralen Metabolismus einher (3).

Obwohl die Ableitung der Hirnströme während einer Vollnarkose die direkteste Überwachung des Bewusstseinsstatus der Patienten / -innen ist, wird eine EEG basierte Narkosetiefe-Überwachung erst seit den 90er Jahren im klinischen, anästhesiologischen Alltag genutzt. In den 90er Jahren wurde der erste EEG Monitor entwickelt, der zur Beurteilung der Narkosetiefe nur auf die Ableitung frontaler EEG-Elektroden zurückgriff, was die alltägliche Umsetzbarkeit dieser Methode deutlich erhöhte (4). Die Bestimmung der Narkosetiefe anhand von Roh-EEG-Frequenzbändern wäre für Anästhesisten eine große Herausforderung, daher wurden - basierend auf der Fast-Fourier Transformation - Spektraldaten für einzelne Zeitfenster intraoperative ausgewertet und anhand eines Geräte-internen Algorithmus in einen Index-Parameter umgewandelt. Diese prozessierten EEG-Indices haben von Gerät zu Gerät unterschiedliche, zugrundeliegende Algorithmen. Die angezeigten EEG basierten Index-Werte liegen jedoch bei allen Geräten zwischen 0 (isoelektrische Linie) und 100 (wacher Patient), wobei eine optimale Narkosetiefe je nach EEG Monitor und dem hinterlegten Algorithmus bei Werten zwischen „25-60“ liegt. Derzeit sind neun EEG basierte Narkosemonitor Systeme auf dem Markt (BIS Medtronic, SEDline Masimo, Narcotrend, NeuroSense, qCon Quantum, Index of consciousness Morpheus, SNAP II Stryker, Cerebral State Monitor Dantameter, Entropy Module GE Health Care). Bei drei Monitoren wird neben dem Index-Parameter, das Roh-EEG und die Digital Spektrale Analyse angezeigt, was die Narkoseführung für Anästhesisten verbessern kann (siehe Kapitel 1.1.1 und 1.1.2) (Abbildung 2).



Roh-EEG (4-Kanal)

Index Parameter (0-100)

Digitale Spektral Analyse
Rechts - Links

Abbildung 2: EEG basierter Narkosetiefe Monitor mit Darstellung des Roh-EEGs, des Index Parameters sowie unten rechts der Digitalen Spektral Analyse für links und rechts Frontal dargestellt.

Diese Index Level erleichtern die Einschätzung der Narkosetiefe für Anästhesisten / Anästhesistinnen intraoperative sehr, allerdings haben die Indices in ihrer Anwendung deutliche Limitationen. Das Alter, die verabreichten Anästhetika, die Muskelaktivität, die zerebrale Durchblutung, sowie eine Hypo- / Hyperthermie haben einen deutlichen Einfluss auf die intraoperative EEG Aktivität, was jedoch bei den Index Algorithmen bisher nicht hinterlegt ist. So kommt es immer wieder zu nicht reliablen Werten der intraoperativ dargestellten Indices, die mit der tatsächlichen Narkosetiefe des einzelnen Patienten / der einzelnen Patientin nicht korrelieren.

1.1.1. Anästhetika abhängige spezifische EEG Signaturen

Bei gesunden Personen konnte gezeigt werden, dass es während einer intravenös verabreichten Propofol Narkose – ein primärer, allosterischer GABA_A-Rezeptoragonist - von dem Zeitpunkt „loss of consciousness“ bis zum Zeitpunkt „regain of consciousness“ zu einem deutlichen Anstieg der frontalen α -Band Power und der sub- δ Aktivität kommt (5) (Abbildung 3a). Weiterhin zeigt diese frontalen α -Band Power eine hohe Kohärenz, in dem Sinne, dass die Oszillationen im gesamten frontalen Kortex (F7, Fp1, Fp2, F8) gleichsinnig verlaufen. In einem mathematischen Model konnte diese kohärente α - und sub- δ Aktivität auf einen thalamo-kortikalen Feedback Mechanismus zurückgeführt werde (6, 7). Diese kohärente Aktivität impliziert einen Verlust der Konnektivität zwischen den beteiligten frontalen

kortikalen Neuronen und somit einen Abbruch des Informationsaustausches zwischen kortikalen Neuronen entsprechend einer Bewusstlosigkeit (Abbildung 3b).

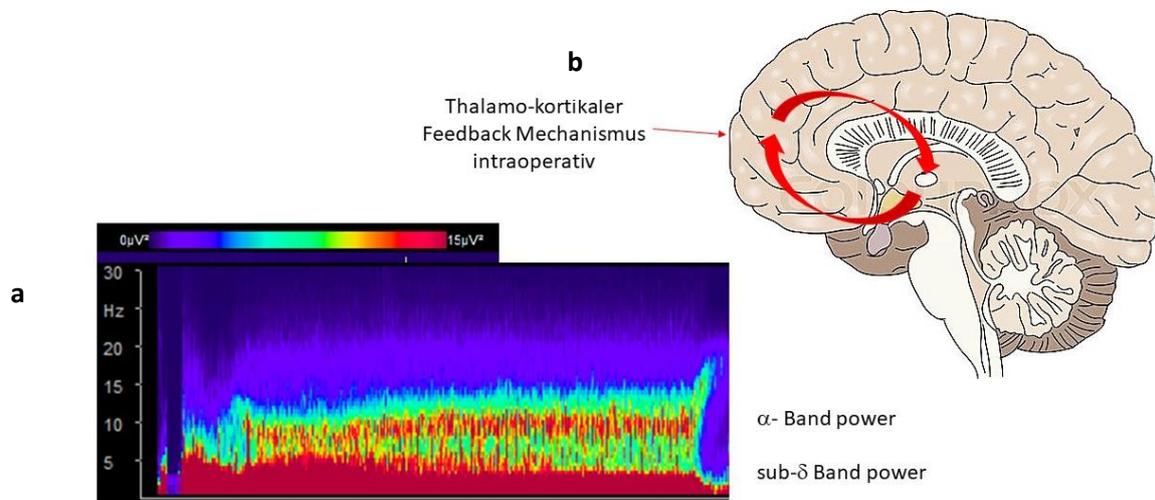


Abbildung 3: (a) Frontale, kohärente α - und sub- δ Aktivität während einer Propofol Narkose basierend auf einem (b) thalamo-kortikalen Feedback Mechanismus.

Inhalative Anästhetika (Sevofluran, Desfluran oder Isofluran) zeigen ebenfalls intraoperativ eine Aktivierung der frontalen α - und sub- δ Band Power; zusätzlich kommt es jedoch zu einer Aktivierung im θ -Band Bereich (3-7 Hz) das sogenannte „fill-in“ Phänomen (8). Inhalative Narkotika zeigen neben der GABA_A Aktivierung, zusätzlich eine Antagonisierung der NMDA-Rezeptoren, was vermutlich die unterschiedliche EEG Signatur bedingt (9).

1.1.2. Spezifische altersabhängige EEG Signaturen

Die Hirnaktivität und somit auch die EEG-Oszillationen zeigen eine deutliche Altersabhängigkeit im Ruhezustand und auch intraoperativ, wobei die größten Veränderungen in der frühen Kindheit bis zum Alter von ca. 12 Jahren stattfinden (10). In den ersten Lebensmonaten sind sehr langsame Wellen im δ - Bereich mit einer hohen Amplitude charakteristisch, bis zum 3. Lebensjahr steigt die mittlere Frequenz bis in den oberen θ -Bereich (7-8 Hz), im Alter ab 6 Jahren erreichen die Kinder dann Frequenzen im unteren α -Bereich (8-10 Hz) und zeigen ab einem Alter von 12 Jahren ein physiologisches Erwachsenen EEG (Abbildung 4a). Im Intraoperativen EEG zeigt sich eine andere EEG Dynamik bei Kindern. Die höchste EEG Aktivität findet sich im Alter von 4-8 Jahren (11) (Abbildung 4b). Die typische intraoperative frontale α -Band Power und der sub- δ Aktivität zeigt sich erst ab einem Alter von einem Jahr (12).

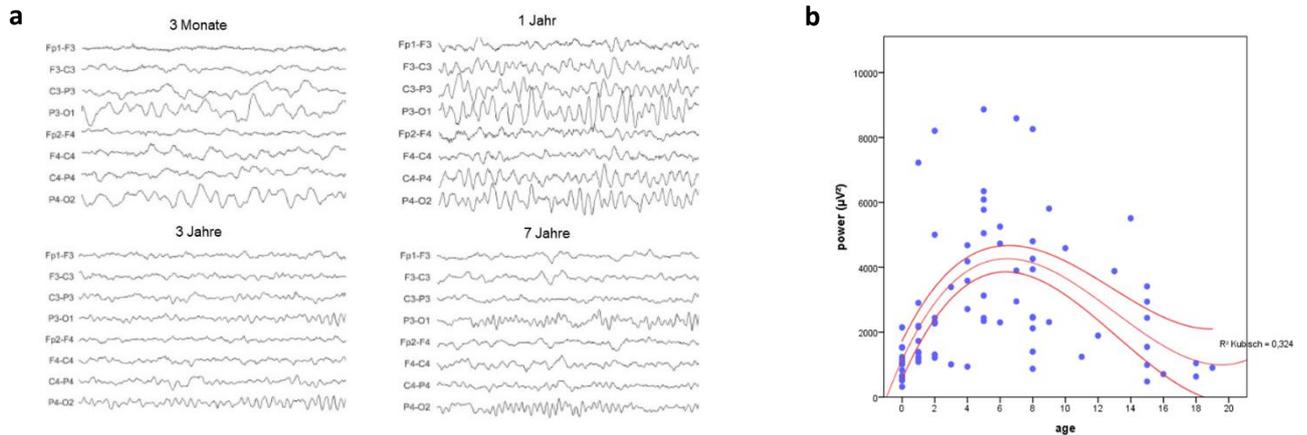


Abbildung 4: (a) Altersdynamik der EEG Aktivität bei Kindern in Ruhe und (b) unter Narkose.

Die physiologisch hohe zerebrale Aktivität bei Kindern geht auch einher mit einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit, was zum gehäuften Auftreten von epileptischen Potentialen im EEG bei jüngeren Kindern führt. So treten bei Kindern im Vorschulalter febrile epileptische Anfälle auf (10), aber auch während der Narkose Einleitung mit dem inhalativen Anästhetikum Sevofluran wurden gehäuft epileptischen Potentialen nachgewiesen (13-15). Die epileptischen Potentialen, die während der Narkose Einleitung auftreten, wurden von Vakkuri unterteilt in periodische, epileptische Potentialen (=PED), rhythmische Polyspikes (PSR), Delta-Wellen mit Spike (DSP) und Suppression mit Spike (SSP) (Abbildung 5) (15).

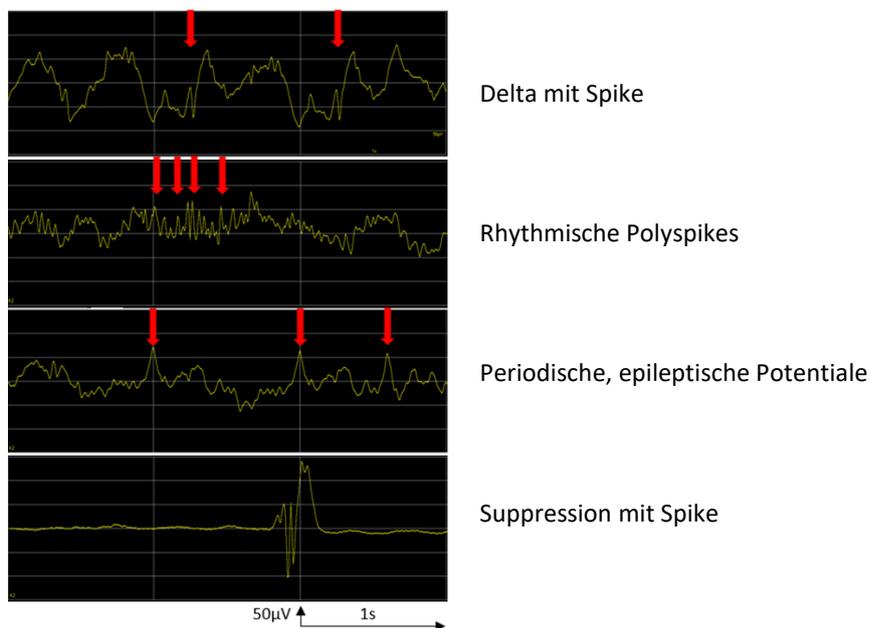


Abbildung 5: Einteilung intraoperativ auftretender epileptischer Aktivität.

Kreuzer und Kollegen konnten 2014 zeigen, dass vor allem mit steigender Konzentration des inhalativen Anästhetikums Sevofluran bei Narkoseeinleitung es zu einem Anstieg der Inzidenz von epileptischen Potentialen kommt. So zeigen Kinder im Vorschulalter bei der Applikation von Sevofluran

8 etVol % in ~ 76% epileptische Potentiale unter Narkoseeinleitung, verglichen mit Kindern die maximal Sevofluran 6 etVol% bekamen und „nur“ in 52% der Fälle epileptische Potentiale boten (14). Ob es unter Narkoseeinleitung mit dem ebenfalls häufig genutzten intravenösen Anästhetikum Propofol auch zum Auftreten von epileptischen Potentialen kommt, wurde bisher nicht untersucht. Propofol hat antikonvulsive Eigenschaften, und wird auf neurologischen Intensivstationen neben Thiopental auch zur Behandlung eines epileptischen Status genutzt (16).

Das Auftreten von epileptischen Potentialen im Ruhe-EEG ist häufig vergesellschaftet mit zerebralen Dysfunktionen, wie z.B. einer Epilepsie (17), ADHS (18), Migräne (19) und Autismus (20). Bisher gibt es keine Studie, die das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten oder kognitiven Störungen nach einer Narkose mit dem Auftreten von epileptischen Potentialen unter Narkoseeinleitung untersucht hat.

Im steigendem Alter kommt es zu einer Abnahme der α - Grundfrequenz (α - Peak Power) und der generellen α - Band Power (21), diese Dynamik zeigt sich auch im intraoperativen EEG (22, 23). So konnten Purdon und Kollegen bei einer Untersuchung an 155 Patienten im Alter zwischen 18 und 90 Jahren zeigen, dass es mit zunehmendem Alter auch intraoperativ während einer Narkose mit Sevofluran oder Propofol zu einer Abnahme der α - Band Power, der α - Peak-Frequenz sowie der Kohärenz der α - Band Aktivität im frontalen Kortex kommt. Die Autoren vermuten, dass die erniedrigte α - Band Power bzw. der α - Peak Frequenz auf einer Reduktion der synaptischen Dichte oder einem Abfall der Neurotransmitter Synthese im Alter zurückgeführt werden könne, während die Verminderung der Kohärenz im α - Band Bereich auf eine vermutlich auf eine funktionelle Störung der thalamo-kortikalen Bahnen zurückzuführen wäre (5-7).

Weiterhin treten im Alter intraoperativ gehäuft Episoden mit einem Burst-Suppression-Muster auf (23-25). In einem mathematischen Model konnte gezeigt werden, dass das alterierende Verhalten von isoelektrischer Linie und Burst-Aktivität im EEG durch die Aktivität von ATP-abhängigen Kaliumkanälen gesteuert wird (26). Somit scheint ein Abfall des zerebralen Metabolismus im Alter für das gehäufte Auftreten einer Burst-Suppression-Aktivität ursächlich zu sein.

In der neurophysiologischen EEG-Forschung konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass die kognitive Aktivität ganz allgemein mit Änderungen im EEG korreliert. So konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Erwachsene eine erhöhte motorische Anforderung (Stehen auf einem Wackelbrett) mit einer Steigerung der α - Peak-Frequenz einhergeht (27). Die Schwere einer Alzheimer-Demenz mit einem Abfall der α -Band Power und einem Anstieg der δ -Band Power korreliert (28, 29). Es ist sogar möglich, anhand von Ergebnissen eines Ruhe-EEGs Patienten/-innen mit milden, kognitiven Defiziten die innerhalb der nächsten zwei Jahren eine Demenz entwickeln zu identifizieren (30). Eine signifikante

Korrelation mit allgemeiner Verlangsamung der EEG-Frequenzen im Rahmen von deliranten Symptomen / Erkrankungen ist schon seit vielen Jahren bekannt (31).

Es kann somit vermutet werden, dass nach eingehender Untersuchung einer intraoperativen EEG-Ableitung sich spezifische Signaturen finden, die mit dem Auftreten eines POD bei älteren Patienten/-innen korrelieren. Diese Fragestellung ist bisher noch nicht beantwortet. Da es sich beim POD um ein multifaktorielles Geschehen handelt, das durch eine große Anzahl von Risikofaktoren getriggert wird, ist es notwendig den Einfluss einzelner bekannter Risikofaktoren auf das intraoperative EEG genauer zu klassifizieren. Weiterhin zeigen verabreichte Medikamente – vor allem Anästhetika und Beruhigungsmittel – einen deutlichen Einfluss auf die Hirnaktivität und führen somit zu charakteristischen EEG-Signaturen. Um eine EEG-Signatur sicher dem Auftreten eines POD zuschreiben zu können, ist vorher eine klare Stratifizierung hinsichtlich der verabreichten Anästhetika (siehe Abschnitt 1.1.1) sowie einer Prämedikation mit Midazolam notwendig. Eine Studie, die den Einfluss einer Prämedikation mit Midazolam auf das intraoperative EEG untersucht, ist bisher nicht bekannt.

1.2. Das postoperative Delir

Von Jahr zu Jahr steigt die Anzahl der operativen Eingriffe in Deutschland und der gesamten westlichen Welt. 2018 erfolgten über 61 Millionen Operationen / Prozeduren in deutschen Krankenhäusern, wobei ca. die Hälfte der Operationen unter Vollnarkose durchgeführt werden [<http://www.gbe-bund.de/stichworte/OPERATIONSSTATISTIK.html>; 24.10.2019]. Durch die zunehmende Optimierung der anästhesiologischen und operativen Vorgehensweisen konnte eine hohe Therapiesicherheit erzielt werden, sodass in der Wahrnehmung der Patienten/ -innen zunehmend postoperativ auftretenden Komplikationen in den Vordergrund der Aufmerksamkeit treten. Zu den häufig auftretenden postoperativen Komplikationen zählen Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse, Nachblutungen sowie zerebrale Dysfunktionen. Postoperativ auftretende delirante Syndrome sind die häufigsten zerebralen Dysfunktionen die im Anschluss an eine Operation auftreten. Man unterscheidet hier im zeitlichen Ablauf das sogenannte „Aufwachdelir“ (AD), das innerhalb der ersten Stunden nach dem Aufwachen aus einer Vollnarkose auftritt, von dem „postoperativen Delir“ (POD), das innerhalb der ersten Woche nach einer Operation / Vollnarkose auftritt. Vor allem jüngere Kinder im Vorschulalter zeigen häufig ein AD, während ihres Aufenthaltes im Aufwachraum. Das POD tritt gehäuft bei älteren Patienten / -innen ≥ 65 Jahre auf.

1.2.1. POD bei älteren Patienten und die Risikofaktoren

Ältere Patienten entwickeln in bis zu 10-72% nach einer Vollnarkose ein POD; ein Verwirrheitszustand, der innerhalb der ersten Woche nach einer Vollnarkose auftritt (32). Im weiteren klinischen Verlauf ist das Auftreten eines POD mit einer erhöhten Mortalität, einer verlängerten Krankenhausverweildauer und langanhaltenden kognitiven Einschränkungen assoziiert (33-35). Diese postoperativ langanhaltenden kognitiven Defizite sind von vielen älteren Patienten / -innen gefürchtete, da sie häufig zum Verlust der Selbstständigkeit der älteren Menschen führen und die Aufnahme in ein Pflegeheim nach sich ziehen können. In den letzten Jahren wurden eine Reihe von Studien durchgeführt, die Risikofaktoren, die mit dem vermehrten Auftreten eines POD assoziiert sind zu bestimmen [BioCog Studie]. Das Ziel ist es prädisponierende Risikofaktoren zu erkennen und auch intraoperative, präzipitierende Risikofaktoren zu bestimmen [Abbildung 6]. Ein individuell zu bestimmender präoperativer Risikoscore im Rahmen der Narkoseaufklärung könnte eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse bei älteren Patienten / -innen ermöglichen. Weiterhin ist es sehr hilfreich zu erkennen, welche intraoperativen Maßnahmen, Medikationen, Vorgehensweisen beim jeweiligen Patienten / Patientin mit einem erhöhten POD Risiko einhergehen, um ggf. das intraoperative Vorgehen individuell anzupassen.

Zu den prädisponierenden Risikofaktoren gehört ein höheres Alter (Radtke, 2010), eine erhöhte Komorbidität, was entsprechend anhand höherer „American Society of Anesthesiology“ (ASA) Scores und „Charlson Comorbidity Index“ (CCI) Scores gezeigt wurde (36, 37), Anticholinergika (38), Alkoholabusus (39), sowie reduzierte kognitive Fähigkeiten (40). Zu den präzipitierenden Risikofaktoren gehört von chirurgischer Seite vor allem die Dauer der Operation, die Lokalisation des Eingriffes, der intraoperative Blutverlust (41), während von anästhesiologischer Seite aus eine verlängerte präoperative Flüssigkeitskarenz (42), die Prämedikation mit Benzodiazepinen (43), sowie eine zunehmende Narkosetiefe mit einer erhöhten POD Inzidenz einhergeht (44-46) (Abbildung 6).

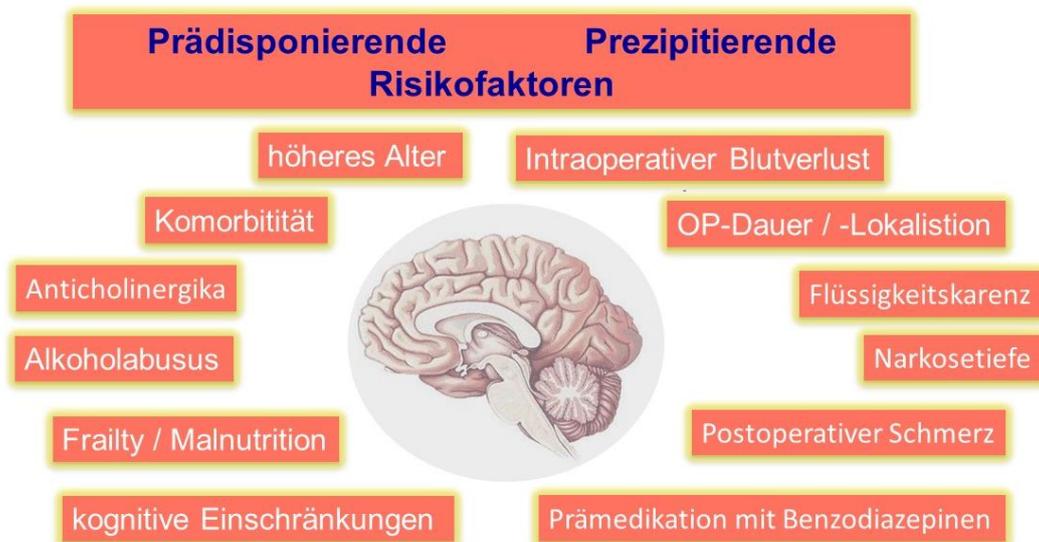


Abbildung 6: Übersicht über Prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten / -innen.

Ein wichtiger Risikofaktor ist die präoperative schon bestehende kognitive Einschränkung. Patienten mit schon bestehenden kognitiven Einschränkungen zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines POD mit nachfolgend einem weiteren Abfall der kognitiven Fähigkeiten (40). Im Ruhe-EEG von älteren Patienten mit kognitiven Einschränkungen konnte ein Abfall der α -Band Power und einen Anstieg der δ -Band Power gezeigt werden (29), sodass wir vermuten, dass die intraoperative α -Band Power im frontalen EEG ebenfalls positiv mit den kognitiven Fähigkeiten der Patienten korreliert ist – d.h. eine niedrige präoperativ gemessene kognitive Fähigkeit korreliert mit einer reduzierten intraoperative α -Band Power.

In einigen großen, randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Narkoseführung unterstützt mit einem Index basierten EEG Neuromonitoring die Inzidenz von postoperativem Delirium bei älteren Patienten signifikant reduziert (44-46). Bei einer genaueren Untersuchung der

zugrundeliegenden EEG-Daten konnte gezeigt werden, dass vor allem Phasen mit einer sehr tiefen Narkose, die im EEG durch ein Burst-Suppression Muster charakterisiert sind, mit einer signifikant erhöhten Inzidenz eines POD bei älteren Patienten einhergeht (47, 48). Wie schon in Abschnitt 1.1.2. dargestellt, steigt mit höherem Alter auch das Risiko, ein Burst Suppression Muster intraoperativ zu entwickeln (22, 23).

1.2.2. AD bei Kindern und bekannte Risikofaktoren

Bei Kindern kommt es häufig zu einem Aufwachdelir (AD), einem agitierten, desorientierten Verhalten, das innerhalb der ersten Stunden nach dem Aufwachen aus einer Vollnarkose auftritt. Das AD sistiert meist im Verlauf von einigen Stunden von alleine (49). Es kann allerdings durch das agitierte Verhalten der Kinder zu weiteren Komplikationen kommen, da sich die Kinder z.B. notwendig i.v. Zugänge ziehen, Blasenkatether entfernen, etc. . Ob das Auftreten eines AD im weiteren klinischen Verlauf zu kognitiven Einschränkungen führt, ist noch nicht eindeutig nachgewiesen.

Kinder im Alter zwischen ca. 3-7 Jahren haben ein erhöhtes Risiko ein AD zu entwickeln (50). Weiterhin ist eine Narkoseführung mit Sevofluran mit einem häufigen Auftreten eines AD assoziiert (51, 52).

Im Gegensatz zu älteren Patienten ist eine zu tiefe Narkoseführung bezogen auf niedrige EEG basierte Index Werte nicht assoziiert mit einem AD im Kindesalter (53, 54). Diese Befunde sprechen dafür, dass es nicht nur im klinischen Aspekt deutliche Unterschiede zwischen einem POD beim alten Menschen und einem AD bei jungen Kindern gibt, sondern, dass es auch deutliche Unterschiede in den pathophysiologischen Ursachen für die beiden Delir-Formen gibt. Interessanterweise konnte in einer Studie von Martin und Kollegen (55) gezeigt werden, dass eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit während der Narkoseausleitung mit dem Auftreten eines AD assoziiert ist (55).

1.3. Zielsetzung dieser Arbeit

Die Zielsetzung der hier vorgestellten Studien fokussiert auf einer zunehmenden Klärung von intraoperativen EEG-Charakteristika bei Kindern mit Blick auf ein Aufwachdelir und bei älteren Erwachsenen mit Blick auf das POD.

Wie in Abschnitt 1.2.1. ausgeführt ist das *POD bei älteren Menschen* ein multifaktorielles Geschehen und ist somit assoziiert mit einer großen Anzahl von prädisponierenden Risikofaktoren. Um dem finalen Ziel eine intraoperative EEG-Signatur zur Prädiktion eines POD näher zu kommen, ist es somit primär notwendig die weiteren Einflussgrößen auf das intraoperative EEG zu charakterisieren. Die erste Arbeit der hier zusammengefassten Publikationen hat zum Gegenstand, den Einfluss des Risikofaktors „kognitive Einschränkungen“ (Abbildung 6) auf das prä- und intraoperative EEG zu bestimmen. In Abschnitt 2.1.1 wird die Publikation unter dem Titel **„Cognitive impairment is associated with reduced intraoperative frontal α -Band Power but not with baseline α -Band power.“** dargestellt.

In einem weiteren Ansatz haben wir der Einfluss des Risikofaktors “Prämedikation mit Benzodiazepinen” (Abbildung 6) auf das prä- und intraoperative EEG untersucht. Diese Publikation ist in Abschnitt 2.1.2. unter dem Titel **„Influence of midazolam premedication on intraoperative EEG signatures in elderly patients.“** aufgeführt.

Wie in Abschnitt 1.2.2. ausgeführt zeigt das *AD bei Kindern* einen anderen klinischen Aspekt, was sich auch im Bereich der EEG Charakteristika zu zeigen scheint. Das Risiko ein AD zu entwickeln ist vor allem mit einem Alter von 3-7 Jahren korreliert und mit einer Sevofluran Narkose (56). Die zugrundeliegenden EEG-Signaturen für das Altersspektrum (11, 12) ebenso wie für das Anästhetikum Sevofluran (8) sind schon ausführlich dargestellt, somit haben wir uns auf die genauere Analyse der bisher bekannten EEG-Charakteristika gestützt.

In Abschnitt 2.2.1 wird der Frage nachgegangen, ob das Auftreten und die Dauer von Burst Suppression Phasen intraoperativ mit dem Auftreten eines AD korreliert ist. In den bisherigen Untersuchungen zur Narkosetiefe und dem AD bei Kindern, wurde die Narkosetiefe-Messung anhand der EEG-basierten Index-Werte untersucht, eine visuelle EEG-Daten Auswertung ist in beiden Publikationen (53, 54) nicht zu finden. Da das Alter der Kinder bei der Index-basierten EEG Auswertung bisher nicht im geräte-internen Algorithmus hinterlegt ist und andererseits (wie in Abschnitt 1.2. ausgeführt) vor allem das Kinder-EEG eine große altersbedingte Dynamik aufweist, erscheint es dringend geboten eine Analyse der Roh EEG-Daten vorzunehmen. Da auch die Band Power für einzelne Frequenzbänder eine deutliche altersbedingte Verschiebung aufweist, haben wir uns bei der Analyse der Dauer der Narkosetiefe auf

die Dauer der Burst Suppression Aktivität konzentriert. Die Publikation ist im Abschnitt 2.2.1 unter dem Titel **„Delirium in children is not related to intraoperative Electroencephalogram suppression – findings from a prospective, observational study.“** aufgelistet.

Wie in der Studie von Martin und Kollegen gezeigt wurde, ist vermutlich eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit letztlich für das Auftreten eines AD im Kindesalter verantwortlich (55). Daher haben wir uns in den folgenden beiden Arbeiten auf die Auswertung der gesteigerten zerebralen Erregbarkeit im intraoperativen EEG bei Kindern konzentriert. Da auch das Auftreten von epileptischen Potentialen, ein Zeichen einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit ist, fokussierten wir uns auf die Analyse epileptischer Potentiale während Narkoseeinleitung und korrelierten diese Daten mit dem Auftreten eines AD. Vor allem eine Narkoseeinleitung mit Sevofluran ist mit einer erhöhten Inzidenz von epileptiformen Potentialen assoziiert. Daher wollten wir zuerst untersuchen, ob epileptiforme Potentiale unter Narkose Einleitung mit Propofol ebenfalls auftreten. Diese Untersuchung ist in der Publikation 2.2.2 mit dem Titel **„Incidence of epileptiform discharges in children during induction of anaesthesia using Propofol versus Sevoflurane.“** dargestellt. Abschließend haben wir untersucht, ob die Inzidenz von epileptiformen Potentialen ganz allgemein unter Narkoseeinleitung mit dem Auftreten eines AD korreliert ist. Dies Thema ist in Abschnitt 2.2.3 unter dem Titel **„Emergence delirium in children is related to epileptiform discharges during anaesthesia induction – an observational study.“** gezeigt.

Mit der hier vorliegenden Habilitationsschrift soll langfristig die Basis für ein verbessertes intraoperatives EEG-Neuromonitoring geschaffen werden, mit dem Ziel anhand von EEG-basierten Markern schon intraoperativ Patienten / -innen zu erkennen, die ein erhöhtes Risiko tragen postoperative ein POD bzw. AD zu entwickeln. Ein frühzeitiger intraoperativer Hinweis, dass ein Patient / eine Patientin ein erhöhtes Risiko für ein POD bzw. AD hat, könnte es dem Anästhesisten / der Anästhesistin ermöglichen das weitere anästhesiologische Vorgehen dahingehend anzupassen, was letztlich zu einer individualisierten, besseren Versorgung dieser Patientengruppe führen kann.

2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1. EEG Signaturen spezieller Risikofaktoren für ein POD bei älteren Patienten

2.1.1. Originalarbeit 1: EEG Signatur kognitiver Einschränkungen

Koch S, Feinkohl I, Chakravarty S, Windmann V, Lichtner G, Pischon T, Brown EN, Spies C, on behalf of the BioCog Study Group. Cognitive impairment is associated with reduced intraoperative frontal α -Band power but not with baseline α -Band power. Dementia and geriatric cognitive dysfunction 2019.

DOI: [10.1159/000502950](https://doi.org/10.1159/000502950)

Ziel dieser Untersuchung war es, prä- und intraoperative EEG-Signaturen bei älteren Patienten/-innen zu untersuchen, die präoperativ schon Zeichen einer kognitiven Einschränkung zeigen. Es ist bekannt, dass ältere Patienten mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines POD haben. Falls man mit einer spezifischen EEG Signatur Patienten/-innen, die eingeschränkte kognitive Fähigkeiten haben identifizieren könnte, wäre es möglich mit diesem Messverfahren eine Identifizierung von POD-Risikopatienten prä- oder intraoperativ vereinfacht und beschleunigt vorzunehmen.

Kognitive Fähigkeiten nehmen generell mit dem Alter ab, was ganz allgemein mit einem Abfall der α -Band-Aktivität einhergeht (57). Patienten mit einer Alzheimer Erkrankung oder einem „Mild Cognitive Impairment“ zeigen ebenfalls eine reduzierte α -Band Power (28). Interessanterweise konnte Giattino 2017 zeigen, dass auch die intraoperative α -Band-Power mit Abfall der präoperativen kognitiven Fähigkeiten reduziert ist (58). Präoperative kognitive Testungen, um ältere Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein POD / NCD zu identifizieren, sind sehr zeit- und arbeitsintensiv und sind abhängig von der Motivationslage des jeweiligen Patienten. Eine schnelle, kurze frontale EEG Ableitung, die unabhängig von der Motivationslage des jeweiligen Patienten eine Erkennung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein POD ermöglicht, wäre somit erstrebenswert. Im Rahmen unserer Sub-Studie der BioCog Studie konnten wir insgesamt 38 Patienten einschließen. Die Patienten durchliefen präoperativ eine ca. einstündige, altersadaptierte kognitive Testung mit insgesamt 6 Tests. Vier Tests waren davon in der CANTAB Testbatterie inkludiert (Paired Associates Learning; Verbal Recognition Memory; Spatial Span; Simple Reaction Time) und analysierten die kognitiven Bereiche des visuellen Gedächtnisses, des verbalen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Weiterhin wurde der „Trail-making-Test B“ und der „Grooved-Pegboard“ Test durchgeführt, die die exekutive Funktion und die feinmotorischen Fähigkeiten testen. Anhand der Ergebnisse aus diesen 6 Tests wurde ein Summenscore der globalen, kognitiven Fähigkeiten errechnet „g-factor“ (59). Eine kognitive Einschränkung war definiert relativ zum gesamten

Score der Patientenkohorte, und entsprach dem unteren Drittel vom „g-factor“. Von den insgesamt 38 eingeschlossenen Patienten, waren somit 14 Patienten in der Gruppe mit eingeschränkter kognitiven Fähigkeiten lokalisiert (LC) und 24 Patienten zeigten altersentsprechende, normale kognitive Fähigkeiten (NC).

Wir konnten zeigen, dass die intraoperative α -Band Power bei Patienten mit einer eingeschränkten kognitiven Fähigkeit signifikant reduziert ist (NC: -1.6 [-4.48 / 1.17] dB vs. LC: -6.0 [-9.02 / -2.64] dB). Die intraoperative α -Band Power war positiv korreliert mit dem „g-factor“ (Pearsons correlation: $r=0.381$; $p=0.018$). Bei der Baseline EEG Messung zeigte sich keine Assoziation mit den erhobenen „g-factor“ Werten der Patienten/-innen. Die intraoperative α -Band Power korrelierte auch mit dem Alter der Patienten/-innen, wobei die α -Band Power mit zunehmendem Alter signifikant abfiel ($r=-0.398$, $p = 0.013$). In einer multiplen logistischen Regression der Einflussfaktoren [Alter (Jahre); intraoperative α -Band Power] auf die kognitiven Fähigkeiten konnten wir allerdings zeigen, dass die intraoperative α -Band Power eine unabhängige Einflussgröße ist. Kognitive Einschränkungen sind im Alter häufig (60) und korrelieren mit einer Verringerung der frontalen α -Band-Leistung (61). Es konnte sogar gezeigt werden, dass die frontale α -Band-Power ein prognostischer Faktor ist, der Patienten mit leichten kognitiven Defiziten (MCI) erkennt, die in den nächsten Jahren eine Demenz entwickeln werden, im Gegensatz zu den Patienten die keinen weiteren kognitiven Rückgang erleiden (30). Demnach ist zu vermuteten, dass der Abfall der *intraoperativen* frontalen α -Band-Power nicht nur mit dem Alterungsprozess zusammenhängt - wie in den Studien von Purdon und Schultz gezeigt - sondern auch mit einem Rückgang der kognitiven Fähigkeiten assoziiert ist. Giattino und Kollegen konnten (58) bestätigen, dass die präoperative kognitive Fähigkeit bei älteren Erwachsenen mit der intraoperativen frontalen α -Band Power positiv korreliert ist. Unsere Daten stimmen mit diesen Befunden überein und zeigen eine Reduktion der intraoperativen frontalen α -Band-Power bei kognitiv beeinträchtigten älteren Patienten/-innen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die intraoperative EEG-Analyse empfindlicher Patienten/-innen mit reduzierter kognitiver Fähigkeit detektiert, verglichen mit den Baseline-EEG-Messungen. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die intraoperativ stattfindende neuronale Hemmung durch GABA_A-Aktivierung von entscheidender Bedeutung ist für die kognitiven Fähigkeiten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine bestehende präoperative kognitive Einschränkung zu einem signifikanten Abfall der intraoperativen α -Band Power führt, was nicht der Fall war bei der Baseline-EEG-Messung. Somit kann die intraoperative α -Band-Power als signifikanter Marker für kognitive Fähigkeiten gelten.

2.1.2. Originalarbeit 2: EEG Signatur einer Prämedikation mit Midazolam.

Windmann V, Spies C, Brown EN, Kishnan D, Lichtner G, Koch S* on behalf of the BioCog Study Group. **Influence of midazolam premedication on intraoperative EEG signatures in elderly patients.** Clin Neurophysiol 2019.

DOI: [10.1016/j.clinph.2019.05.035](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.035)

Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss einer oralen Prämedikation mit Midazolam auf die intraoperative EEG Aktivität zu untersuchen.

Eine Prämedikation mit Benzodiazepinen wird routinemäßig genutzt, um die Angst und Aufregung vor Beginn einer größeren Operation / Narkose zu reduzieren. Allerdings wurde in den letzten Jahren die Gabe von Benzodiazepinen präoperativ gerade bei älteren Patienten kritisch gesehen, da sie mit einem erhöhten Risiko verbunden ist postoperativ ein POD zu entwickeln (43). Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge sind bisher unbekannt. Midazolam ist ein allosterischer Agonist am GABA_A Rezeptor (62). Propofol (2,6 di-isopropyl-phenol) - das aktuell meist genutzte Anästhetikum bei der Narkoseeinleitung – bindet an der β -Untereinheit des GABA_A Rezeptors und erhöht die Kanalöffnungshäufigkeit und die Bindungsaffinität für GABA (63-65). Allerdings ist Propofol auch ein direkter GABA_A Rezeptor Agonist, d.h. Propofol wirkt agonistisch am GABA_A Rezeptor auch bei Abwesenheit von endogenem GABA (66-68). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Benzodiazepine und Propofol synergistisch am GABA_A Rezeptor wirken und zusammen einen additiven Effekt haben (69)(McAdam 1998). Unter Propofolnarkose zeigte sich vom Zeitpunkt „Loss of consciousness“ bis zum Zeitpunkt „Regain of consciousness“ eine deutlich ausgeprägte, frontale, kohärente α -Band-Aktivität (5, 8, 70-74). Diese frontale, kohärente α -Band-Aktivität scheint durch einen thalamo-kortikalen feedback-Mechanismus induziert zu sein und gilt als sicheres Zeichen einer intraoperativen Bewusstlosigkeit (6, 7).

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die intraoperative α -Band Power deutlich erhöht ist bei den Patienten, die eine orale Prämedikation mit Midazolam erhalten hatten, verglichen mit den Patienten, die keine Prämedikation bekommen haben (α -Band Power: Midazolam (n=15) -3.56 dB vs. Non-Midazolam (n=30) -6.69 dB; p=0.004). Unsere Daten bestätigen somit im klinischen Setting den additiven GABAergen Effekt von Propofol und Midazolam. Weiterhin zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten, die Midazolam als Prämedikation erhalten hatten, niedrigere Dosierungen von Propofol zur Narkoseeinleitung benötigten (Propofol: Midazolam (n=15) 2.16 ± 0.52 mg/kg Körpergewicht (KG) vs. Non-Midazolam (n=30) 2.53 ± 0.93 mg/kg KG). Somit zeigte sich auch hier der additive Effekt im klinischen Setting. Dieses Phänomen wurde in einigen anderen klinisch Studien auch schon beobachtet (75-78). Da die frontale α -Band Power als Signatur einer intraoperativen Bewusstlosigkeit gilt, könnte

man postulieren, dass nach Prämedikation mit einem Benzodiazepin eine sichere und stabilere tiefe Bewusstseinslage intraoperativ zu erreichen ist. Dies entspricht den Daten, dass es unter Benzodiazepin-Medikation seltener zum Auftreten einer intraoperativen Awareness kommt (79)(Messina 2016; Cochrane-Awareness).

Mit zunehmendem Alter zeigt sich ein signifikanter Abfall der intraoperativen frontalen α -Band-Power (22, 23). Dieser Abfall geht auch mit einem gesteigerten Risiko einher, ein Burst-Suppression-Muster intraoperativ zu entwickeln (23). Wie aus den Studien von Radtke 2013, Soehle 2015 und Fritz 2016 bekannt ist, korrelieren verlängerte intraoperative Burst-Suppression-Phasen mit einem erhöhten Risiko ein POD zu entwickeln (44, 47, 48). Aufgrund dieser Ergebnisse ist es eher wahrscheinlich, dass eine reduzierte α -Band-Power mit dem Auftreten eines POD korreliert ist. Da es andererseits gezeigt wurde, dass es durch die Gabe von Benzodiazepinen präoperativ zu einer Häufung eines POD kommt, sind diese EEG-Daten diesbezüglich widersprüchlich. Je nach Halbwertszeit des Benzodiazepines kann es jedoch auch während der Aufwachphase der Patienten zu einer weiteren Beeinflussung der Hirnaktivität kommen, was ein POD auslösen könnte. Allerdings ist in der Studie von Radtke auch nur ein Aufwachdelir beschrieben, was sich nur auf die ersten 10 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum bezog. Weitere Studie zu dem Thema untersuchen häufig Patienten auf der Intensivstation und zeigen bisher widersprüchliche Ergebnisse (80, 81). Basierend auf unseren Ergebnissen wäre eine erneute prospektive Studie, die diesen Zusammenhang untersucht, zu empfehlen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine orale Prämedikation mit einem Benzodiazepin zu einem signifikanten Anstieg der intraoperativen α -Band Power führt, was vermutlich durch die allosterische Aktivierung des GABA_A-Rezeptors ausgelöst wird. Aufgrund dieser Befunde, würden wir die bisher widersprüchlichen Ergebnisse, dass eine Prämedikation mit Benzodiazepinen zu einer erhöhten Inzidenz eines POD führt, eher kritische bewerten und eine größere prospektive Studie zu diesem Thema empfehlen, um den Zusammenhang zu klären, bevor weiterhin gerade bei älteren Patienten auf eine Prämedikation verzichtet wird, ohne valide Daten dafür zu haben.

2.2. EEG Signaturen eines Aufwachdelirs bei Kindern

2.2.1. Originalarbeit 3: Sehr tiefe Narkosephasen und das Aufwachdelir bei Kindern

Koch S, Stegherr AS, Rupp L, Kruppa J, Prager C, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies C. Emergence Delirium in children is not related to intraoperative Electroencephalogram suppression – findings from a prospective, observational study. BMC Anesthesiology 2019.

DOI: [10.1186/s12871-019-0819-2](https://doi.org/10.1186/s12871-019-0819-2)

Ziel dieser Untersuchung war es, die Korrelation zwischen Phasen einer sehr tiefen Narkoseführung mit dem Auftreten eines AD zu analysieren, wobei wir einerseits die Roh-EEG Daten analysiert haben und andererseits die für Kinder validierten Narcotrend Monitore, mit dem dazugehörigen Narcotrend Index zur Überwachung der Narkosetiefe genutzt haben.

Es zeigte sich in den frühen 2000er Jahren, dass ein intraoperativ angewendetes EEG-basiertes BIS Neuromonitoring, die Aufwachphase nach Vollnarkose verkürzen und dadurch die postoperative Genesung insgesamt verbessern kann. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen führte Frau Dr. Faulk / Children's Hospital Denver eine prospektive Observationsstudie durch bei 400 Kindern im Alter von 1-12 Jahren, die sich einer Zahnoperation unterziehen mussten (53). Bei dieser Studie wurde die Narkosetiefe mittels BIS-Monitoring überwacht, das postoperative Verhalten der Kinder wurde mithilfe des PAED-Scores hinsichtlich des Auftretens eines AD untersucht, im weiteren ambulanten Verlauf wurde mit Hilfe des Post-Hospital Behavior Questionnaire (PHBQ) Verhaltensauffälligkeiten erhoben. BIS-Werte < 45 wurden als Phasen tiefer Narkose klassifiziert. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Dauer von Phasen tiefer Narkoseführung und dem Auftreten von AD oder einem auffälligen postoperativen Verhalten der Kinder.

2016 führte dann Frau Dr. Frederick eine randomisierte Studie bezüglich der Narkosetiefe durch. Kinder im Alter von 2-8 Jahren, die sich einer Augenoperation unterziehen mussten wurden untersucht (54). Die Kinder wurde in eine „low-normal“ Gruppe (BIS-Werte 40-45) und eine „high-normal“ Gruppe (BIS-Werte 55-60) randomisiert. Auch bei dieser Studie zeigten sich keine Hinweise auf einen Einfluss der Narkosetiefe hinsichtlich des Auftretens eines AD.

In beiden Studien wurde die - nicht für Kinder validierten - BIS-Indices für die Überwachung der Narkosetiefe herangezogen, weiterhin war eine Auswertung der Roh-EEG-Daten nicht erfolgt. In unserer prospektiven Observationsstudie erfolgte das EEG-basierte Narkosetiefenmonitoring mit dem Narcotrend Monitor. Dies ist der einzige EEG-basierte Monitor, der in seinem Algorithmus das Alter hinterlegt hat. In zwei Studien konnte gezeigt werden, dass die Indices für Vollnarkosen von Kindern

unter Sevofluran- und / oder Propofol-Narkose reliable Werte zeigen (82, 83). Weiterhin haben wir zusätzlich die Roh-EEG Daten analysiert und hinsichtlich des Auftretens und der Dauer eines „Burst Suppression“ Musters ausgewertet. „Burst Suppression“ Muster im EEG zeigen Phasen sehr tiefer Narkose an.

In unserer Studie konnten insgesamt 152 Kinder im Alter von 0,5-8 Jahren eingeschlossen werden, wobei nur bei 101 Kindern eine intraoperative EEG-Ableitung erfolgte, und bei weiteren 4 Kindern die intraoperative EEG-Ableitung aufgrund von Artefakten nicht auswertbar waren. Die Kinder mussten sich einer elektiven Operation mit einer geplanten Dauer von > 60min unterziehen. Insgesamt entwickelten 41% der Kinder ein AD, wobei die Gruppe der Kinder mit AD signifikant jünger waren (38 ± 31 Monate), verglichen mit den Kindern, die kein AD entwickelten (51 ± 31 Monate). Die Inzidenz lag in unserer Kohorte relativ hoch, was wohl an der Dauer der Operation und dem mittleren Alter der Kinder lag. Das Auftreten und die Dauer von „Burst Suppression“ Phase intraoperativ zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt trat bei 52% der Kinder ein „Burst Suppression“ Muster auf, meist innerhalb von ca. 4min nach Narkoseeinleitung, die Dauer lag im Mittel bei ca. 5min. Bei älteren Erwachsenen treten „Burst Suppression“ Muster unter Vollnarkose in bis zu 89% der Patienten auf (47, 48). Das Risiko, ein „Burst Suppression“ Muster intraoperativ zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Alter [Purdon], diese Befunde konnten wir mit unseren Daten bestätigen. Die gemittelten Narkotrend-Index-Werte zeigten für die Zeitpunkte „intraoperativ“, „Extubation“ und „Aufwachraum“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Somit konnten wir die Ergebnisse von Faulk und Frederick auch mit den validen Narcotrend-Index-Werten bestätigen (53, 54). Interessanterweise lagen die über den gesamten Narkoseverlauf gemittelten Narcotrend-Index-Werte in der AD-Gruppe signifikant höher, verglichen mit der Gruppe, die kein AD entwickelt hat. Diese Befunde sprechen dafür, dass bei Kindern eine erhöhte zerebrale Erregbarkeit / Aktivität mit dem Auftreten eines AD vergesellschaftet ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Kindern eine tiefe Narkoseführung nicht mit dem Auftreten eines AD assoziiert ist. Es stellt sich eher die Frage, ob eine gesteigerte zerebrale Aktivität / Erregbarkeit bei Kindern mit dem Auftreten eines AD korreliert.

2.2.2. Originalarbeit 4: Epileptiforme Potentialen bei Narkoseeinleitung

Koch S*, Rupp L*, Prager C, Mörgeli R, Kramer S, Wernecke KD, Fahlenkamp A, Spies C.
Incidence of epileptiform discharges in children during induction of anaesthesia using Propofol versus Sevoflurane. Clin Neurophysiol 2018; 129: 1642-1648. * authors contribute equally

DOI: [10.1016/j.clinph.2018.05.013](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.013)

Ziel dieser Untersuchung war es, zu untersuchen, ob epileptiforme Potentialen - die als Zeichen einer gesteigerten zerebralen Erregbarkeit im EEG nachweisbar sind - bei Narkose-Einleitung mit Propofol bei Kindern nachweisbar sind.

Mit zunehmender Anwendung des intraoperativen EEG-Neuromonitorings wurde immer wieder über das Auftreten epileptiformer Potentialen bei Narkoseeinleitung mit Sevofluran bei Kindern berichtet (13-15). Es konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte Konzentration von Sevofluran bei Narkoseeinleitung die Inzidenz der epileptiformen Potentialen reduziert (14). Die epileptiformen Potentialen wurden entsprechend ihrer optischen Muster eingeteilt in rhythmische Polyspikes (PSR), periodische, epileptiforme Potentialen (PED); δ mit Spikes (DSP) und Suppression mit Spikes (SSP) (15).

Die häufigsten Medikamente, die bei Kindern zur Narkoseeinleitung aktuell genutzt werden, sind Sevofluran – als Inhalationsanästhetikum – und Propofol, das über die Vene verabreicht wird. Da für Propofol die Inzidenz von epileptiformen Potentialen während der Narkoseeinleitung noch nicht untersucht war, wollten wir dem nachgehen. Eine weitere Frage wäre dann die möglichen nachteiligen Folgen eines Auftretens von epileptiformen Potentialen bei der Narkoseeinleitung und ob es für die einzelnen Kinder hilfreich ist, das Auftreten der epileptiformen Potentialen zu verhindern durch eine geänderte Narkosemedikation / Narkoseführung.

In dieser Studie konnten wir die EEG-Daten bei Narkoseeinleitung von 57 Kindern auswerten. Die häufige Unruhe und Agitiertheit der kleinen Patienten schränkte die Aufzeichnung von Artefakt-freien EEGs bei Narkoseeinleitung doch deutlich ein. 39 der Kinder erhielten eine intravenöse Narkoseeinleitung mit Propofol und 18 Kinder eine inhalative Narkoseeinleitung mit Sevofluran. Insgesamt zeigten 36% der Kinder unter Propofol-Narkoseeinleitung epileptische Potentialen im EEG, versus 67% der Kinder, die eine inhalative Narkoseeinleitung mit Sevofluran erhielten. Bei genauer Analyse der einzelnen epileptiformen Potentialen zeigte sich, dass vor allem PED, DSP und PSR signifikant häufiger auftreten unter Sevofluran-Einleitung. PED, PSR und DSP treten auch im interiktalen Intervall bei Patienten mit einer bekannten Epilepsie auf – man kann diese Gruppe auch als interiktale Spikes bezeichnen. Im Gegensatz treten SSP nur bei sehr tiefer Narkoseführung in Phasen der EEG-Suppression auf. Das Auftreten von interiktalen Spikes geht ganz allgemein einher mit einer

gesteigerten zerebralen Erregbarkeit (84). Eine Prämedikation mit Midazolam scheint nicht das Auftreten von epileptiformen Potentialen bei Narkoseeinleitung zu verhindern. Weiterhin ist es überraschend, dass es unter dem primären GABA_A-Agonist Propofol zum Auftreten von epileptiformen Potentialen kommt. Benzodiazepine ebenso wie Propofol werden klinisch auch als potente Antiepileptika eingesetzt, die über einen Chlorid-Einwärtsstrom zu einer Membran-Hyperpolarisation führen, was eine Untererregbarkeit der Pyramiden-Zellen verursacht (85, 86). Allerdings konnte in einer neueren Studie gezeigt werden, dass eine extensive GABAerge Aktivierung zu einer Umkehr des Chlorid-Flusses führt und letztlich eine Membrandepolarisation verursacht, einhergehend mit einer gesteigerten Membranerregbarkeit (87). Insgesamt sind die pathophysiologischen Zusammenhänge, die zur Auslösung epileptiformer Potentialen bei Narkoseeinleitung führen, nicht geklärt, allerdings können die Ergebnisse aus der Studie von Farrant und Kaila die widersprüchlichen klinischen Befunde erklären helfen.

Weiterhin konnten wir in unserer Studie zeigen, dass die Verabreichung einer höheren Konzentration von Remifentanyl – einem hochpotenten Opioid – die Inzidenz von epileptiformen Potentialen bei Narkoseeinleitung deutlich reduziert. So zeigten Kinder, die eine Dosis von Remifentanyl $\geq 0.15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ erhielten nur in 28% epileptische Potentialen bei Narkoseeinleitung (unabhängig von dem genutzten Anästhetikum), während Kinder, die eine niedrigere Dosierung erhielten ($0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), in 63% epileptische Potentialen zeigten. Dieser Befund steht im Einklang mit einer Studie von Gibert 2012, der zeigen konnte, dass die zusätzliche Gabe des Opioids Alfentanil zur Narkoseeinleitung zu einer Reduktion der epileptogenen Eigenschaften von Sevofluran führt (88).

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass auch unter Propofol-Narkoseeinleitung es zum Auftreten von epileptiformen Potentialen bei Kindern kommt, jedoch mit einer signifikant niedrigeren Inzidenz wie unter einer Sevofluran-Einleitung. Um die Inzidenz epileptiformer Potentialen bei Narkoseeinleitung zu reduzieren, wäre somit vermutlich eine intravenöse Einleitung mit Propofol und höhere Konzentrationen des verabreichten Opioids sinnvoll.

2.2.3. Originalarbeit 5: Epileptiforme Potentiale und das Aufwachdelir

Koch S, Rupp L, Prager C, Mörgeli R, Wernecke KD, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies C. Emergence delirium in children is related to epileptiform discharges during anaesthesia induction – an observational study. EJA 2018; 35: 929 - 936.

DOI: [10.1097/EJA.0000000000000867](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000867)

Ziel dieser Untersuchung war es, zu untersuchen ob die Inzidenz epileptiformer Potentiale bei Narkoseeinleitung bei Kindern mit dem postoperativen Auftreten eines Aufwachdelirs korreliert.

Wie im vorherigen Absatz beschrieben, treten bei Kindern während der Narkoseeinleitung epileptiforme Potentiale auf (89).

Obwohl das Auftreten epileptiformer Potentiale während der Narkoseeinleitung schon länger bekannt ist, wurde noch nicht untersucht, ob ein Zusammenhang zu dem Auftreten einer zerebralen Dysfunktion nach Narkoseausleitung im Sinne eines Aufwachdelirs besteht.

In unserer hier präsentierten Studie an insgesamt 62 Kindern im Alter von 0.5 – 8 Jahren, entwickelten 27 (43,5%) Kinder ein AD, während 35 (56,5%) kein AD zeigten. Insgesamt zeigten 32 (52%) der Kinder epileptiforme Potentiale während der Narkoseeinleitungsphase. Am häufigsten traten SSP-Potentiale auf (34%), gefolgt von PSR (19%), PED (15%) und DSP (5%). Insgesamt war das Risiko ein AD zu entwickeln erhöht, wenn die Kinder unter Narkoseeinleitung epileptiforme Potentiale zeigten (Odds Ratio (OR) = 2.3, 95% Konfidenz Intervall (CI) 0.8 – 6.3, $p=0.116$). Dieser Zusammenhang war jedoch nur für das Auftreten interiktaler Spike Potentiale (PED, DSP, PSR) signifikant (OR = 5.6, 95% CI 1.7 – 18.7; $p = 0.004$). Im Gegensatz zu den SSP-Potentialen, die in beiden Gruppen (Kinder mit AD versus Kinder ohne AD) gleich verteilt waren (AD 33% vs. Non-AD 34%; OR 1, 95% CI 0.3 – 2.8; $p = 0.937$).

IEP epileptiforme Potentiale sind generell ein Zeichen für eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit. In einer anderen Studie bei Kindern im Alter von 5-15 Jahren, konnte gezeigt werden, dass ebenfalls eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit während der Ausleitungsphase einer Narkose mit dem Auftreten eines Aufwachdelirs bei diesen Kindern korreliert (55). Kinder, die ein Aufwachdelir zeigten, boten im EEG in der Aufwachphase ein „indeterminate State“, eine Periode mit einer erhöhten Aktivität schneller EEG-Frequenzen im α - und β -Band. Im Gegensatz dazu wachten die Kinder ohne Aufwachdelir in einer Phase mit langsamen EEG Wellen vom θ - und δ -Band auf, die Phase des „indeterminate State“ wurde ebenfalls durchlaufen, aber sie zeigten keine Aufwachreaktion. Weiterhin fand sich bei den Kindern mit Aufwachdelir eine frontal erhöhte funktionelle Konnektivität. Beide Befunde wurden von den Autoren als Zeichen einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit gewertet. Aus pathophysiologischer Sicht korrelieren die Ergebnisse von Martin mit unseren Daten. Eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit bei Kindern geht mit dem Auftreten eines Aufwachdelirs einher.

Jüngere Kinder haben ein erhöhtes Risiko für ein AD (50). Diesen Zusammenhang fanden wir auch in unseren Daten (AD 36 ± 32 Monate vs. Non-AD 53 ± 32 Monate). Generell ist die zerebrale Erregbarkeit bei jüngeren Kindern im Alter von 0.5 – 5 Jahre erhöht, was sich auch in dem Auftreten von Fieberkrämpfen in dieser Altersgruppe charakteristisch niederschlägt (90). Somit könnte man auch diesen Zusammenhang auf die gesteigerte zerebrale Erregbarkeit zurückführen. Weiterhin ist das Auftreten eines AD erhöht, wenn die Kinder eine Sevofluran Narkose erhalten im Gegensatz zu einer Propofol-Narkose (56). Wie wir in unserer vorherigen Arbeit zeigen konnten, ist unter Sevofluran-Narkose die Inzidenz von IEPs deutlich erhöht, verglichen mit einer Propofolnarkose. Es scheint also so zu sein, dass Sevofluran ebenfalls durch Aktivität am GABA_A-Rezeptor und am NMDA-Rezeptor eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit induziert. Bei einer univariaten logistischen Regression zeigte sich nur für Alter, Narkosedauer sowie das Auftreten IEPs bei Narkoseeinleitung ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Aufwachdelirs. Dieser Zusammenhang wurde nicht gezeigt für epileptische Potentiale generell (also SSP, PED, PSR, DSP zusammengenommen) und für die Anästhetika, die zur Aufrechterhaltung der Narkose genutzt wurden. Bei einer multiplen, logistischen Regression zeigte sich für das Auftreten der IEP ein unabhängiger Einfluss auf das Auftreten eines Aufwachdelirs (OR = 4.693; 95% CI 1.331 – 16.552; p = 0.016).

Bei Kinder generell korrelieren IEP mit zerebralen Dysfunktionen, wie z.B. Epilepsie, Autismus, ADHS, Migräne (18-20). Es scheint somit sinnvoll, das Auftreten von IEPs bei Narkoseeinleitung auch hinsichtlich einer langfristigen zerebralen Dysfunktion bei den Kindern zu untersuchen.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass das Auftreten interiktale, epileptiformer Potentiale (IEP) bei Narkoseeinleitung mit dem Auftreten eines Aufwachdelirs korreliert. IEP bei Narkoseeinleitung sind somit mit einer zerebralen Dysfunktion im Anschluss an die Vollnarkose vergesellschaftet. Es scheint somit empfehlenswert, die Inzidenz der IEP bei Narkoseeinleitung zu reduzieren, um das Outcome der Kinder zu verbessern.

3. Diskussion

Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeiten konnte gezeigt werden, dass bei einer detaillierten Auswertung intraoperativer EEGs charakteristische Signaturen zu erkennen sind, die Hinweise geben können, ob bei Patienten ein erhöhtes Risiko auf die Entwicklung eines POD bei älteren Erwachsenen bzw. eines AD bei Kindern besteht.

Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen treffen:

- I. Präoperativ bestehende kognitive Einschränkungen – ein bekannter Risikofaktor eines POD bei älteren Patienten - sind mit einem signifikanten Abfall der intraoperativen α -Band-Power korreliert.
- II. Eine orale Prämedikation mit einem Benzodiazepin bei älteren Patienten – ein bekannter Risikofaktor eines POD bei älteren Patienten - führt zu einem signifikanten Anstieg der intraoperativen α -Band Power.
- III. Das Auftreten von Burst-Suppression-Phase im intraoperativen EEG bei Kindern ist nicht mit dem Auftreten eines AD assoziiert ist.
- IV. Auch unter Narkoseeinleitung mit Propofol kommt es zum Auftreten von epileptiformen Potentialen bei Kindern, jedoch mit einer signifikant niedrigeren Inzidenz als unter einer Sevofluran-Narkoseeinleitung.
- V. Das Auftreten von interiktalen epileptiformen Potentialen (IEP) bei Narkoseeinleitung korreliert mit dem Auftreten eines AD bei Kindern im Vorschulalter.

3.1. EEG Signaturen bei Risikofaktoren eines POD bei älteren Patienten

POD ist die häufigste postoperative zerebrale Komplikation bei älteren Patienten/-innen (91) und ist mit einer erhöhten postoperativen Mortalität vergesellschaftet (34, 35), sowie mit dem Auftreten von langanhaltenden kognitiven Defiziten (33, 92). Bei Patienten/-innen, ebenso wie bei den behandelnden Ärzten/Ärztinnen rücken postoperative Komplikationen zunehmend ins Bewusstsein. Perspektivisch wäre es wünschenswert, Patienten/-innen mit einem erhöhten Risiko für ein POD frühzeitig zu erkennen, um anschließend das weitere anästhesiologische und chirurgische Vorgehen an das erhöhte Risiko anzupassen und auch postoperativ frühzeitig mit nicht-medikamentösen sowie medikamentösen Therapien gegenzusteuern.

Es ist bekannt, dass Patienten/-innen mit präoperativ bestehenden kognitiven Einschränkungen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines POD haben (93-95). Somit wäre es möglich Patienten / -innen präoperativ einer kognitiven Testung zu unterziehen und anhand dieser Ergebnisse einen individuellen

Risiko-Score zu entwickeln. Allerdings ist die Durchführung und Auswertung kognitiver Testungen sehr zeit- und arbeitsintensiv. Im Gegensatz dazu ist die Ableitung eines frontalen EEGs ein gut etabliertes Verfahren und die Anbringung der EEG-Oberflächen-Klebelektroden ist einfach zu erlernen und wird heutzutage von allen Anästhesisten / Anästhesistinnen gut beherrscht. Im Rahmen unserer hier vorgestellten ersten Studie haben wir untersucht, ob sich im präoperativen bzw. intraoperativen EEG charakteristische Veränderungen bei Patienten / -innen mit präoperativ, bestehenden kognitiven Einschränkungen zeigen, mit dem Ziel hieraus zukünftig einen frühen EEG-Marker für die Identifizierung von Patienten / -innen mit einem erhöhten Risiko für ein POD zu entwickeln.

Wir fanden eine signifikant niedrigere intraoperative α -Band Power, während sich in der Baseline EEG-Ableitung bei unserer Studiengruppe kein Unterschied in der Spektralanalyse der EEG-Daten zeigte. Unser intraoperativer Befund deckt sich mit den Ergebnissen von Giattino und Kollegen, die eine signifikante Korrelation nachweisen konnten zwischen frontaler α -Band Power und kognitiver Fähigkeit der Patienten / -innen (58). Giattino konnte zusätzlich zeigen, dass sich diese Korrelation nur für die frontale α -Band Power zeigt, nicht jedoch für die occipitalen, temporalen und parietalen EEG-Ableitungen. Somit ist die alleinige Konzentration auf frontale EEG Ableitungen zukünftig diesbezüglich empfehlenswert. Unsere Ergebnisse erweitern die Aussage von Giattino und Kollegen / Kolleginnen dahingehend, dass wir zeigen konnten, dass dieser Zusammenhang – frontale α -Band Power und kognitive Fähigkeiten – deutlicher bei den intraoperativen Ableitungen nachzuweisen ist, während wir in unserer Baseline EEG-Untersuchung zwar eine Tendenz in gleicher Richtung (reduzierte α -Band-Power bei reduzierter kognitiver Fähigkeit) zeigen konnten, dieser Zusammenhang jedoch keine Signifikanz erreichte. In der neurokognitiven Forschung ist allerdings in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen der frontalen α -Band Power gemessen im Ruhe-EEG und den kognitiven Fähigkeiten (30) bzw. die aktuellen kognitiven Anforderungen (27) beschrieben. Wir vermuten also, dass in einer größeren Studienpopulation eine Korrelation auch in der Baseline EEG-Ableitung nachweisbar ist, allerdings scheint eine GABA-Aktivierung diese Korrelation deutlicher zu diskriminieren. Die Narkoseeinleitung erfolgte bei allen Patienten/-innen mit Propofol, einem starken allosterischen GABA_A-Rezeptor-Agonisten (68). GABA-Neuronen sind ubiquitär in unseren Gehirnstrukturen vorhanden und induzieren ganz allgemein neuronale Inhibition. Aufbauend auf unseren Ergebnissen lässt sich die Wichtigkeit der neuronalen Inhibition für die kognitiven Fähigkeiten ableiten, was mit Ergebnissen einiger neurophysiologischer Studien korreliert (96, 97).

Hinsichtlich unserer primären Zielrichtung einen EEG-Marker für Patienten/-innen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines POD zu entwickeln, wäre somit zu vermuten, dass eine reduzierte frontale α -Band Power bei Patienten/-innen mit einem erhöhten Risiko ein POD zu entwickeln assoziiert ist.

In klinischen Studien bei älteren Patienten/-innen wurde nachgewiesen, dass Patienten / -innen, die eine Benzodiazepin-Prämedikation erhalten haben, ein erhöhtes Risiko zeigen, postoperativ ein POD zu entwickeln (43, 98). In unserer zweiten Studie, bei der Untersuchung der perioperativen EEG-Signatur bezogen auf eine Prämedikation mit dem Benzodiazepin Midazolam fanden wir in der Gruppe mit erfolgter Midazolam-Prämedikation eine *erhöhte* frontale, intraoperative α -Band Power. Es zeigt sich somit für den zweiten von uns untersuchten POD Risikofaktor eine genau entgegengesetzte intraoperative EEG-Signatur. Midazolam ist ein GABA_A-Rezeptor-Agonist, wobei Midazolam die Affinität von endogenem GABA am Rezeptor erhöht, aber keine eigene, direkte GABA_A-Rezeptor-Aktivierung auslöst (99). Es ist aus weiteren klinischen Studien auch bekannt, dass die Prämedikation mit einem Benzodiazepin zu einer Verringerung der notwendigen Propofol-Konzentration zur Einleitung einer Narkose führt (100). Diese Befunden decken sich mit den Ergebnissen unserer Studie, wo auch die Patienten/-innen, die eine orale Prämedikation mit Midazolam erhalten hatten, eine deutlich geringere Menge an Propofol bis zur Erreichung der Bewusstlosigkeit bei Narkoseeinleitung benötigten. Trotz dieser geringeren Menge von Propofol konnte eine deutlichere Ausprägung der frontalen, kohärenten α -Band Power erreicht werden. Dieser Befund ist bedeutend, da die frontale, kohärente α -Band Power im Model auf einem stabil funktionierenden thalamo-kortikalen feedback-Mechanismus besteht und mit dem Erreichen dieses Zustandes eine sichere Bewusstlosigkeit einhergeht (6). Andererseits wurde in Studien bei älteren Patienten/-innen gezeigt, dass vor allem ältere Menschen in diesem Bereich eine Schwäche zeigen und die Ausprägung einer frontalen kohärenten α -Band Power reduziert ist (22, 23). Es scheint also unter Prämedikation mit Benzodiazepinen zu einer besseren Aktivierung der thalamo-kortikalen Bahnen bei älteren Menschen zu kommen. Dies führt beim älteren Menschen vermutlich zu einer Stabilisierung der Bewusstlosigkeit unter Narkose - sogar mit geringeren Propofol-Konzentrationen. Diese Befunde sprechen für eine Optimierung der Narkoseführung bei älteren Menschen, wenn eine Prämedikation mit Midazolam erfolgt und vermutlich auch für eine Reduzierung der Burst-Suppression-Phasen unter Narkose, wobei die Dauer von Burst-Suppression-Phasen signifikant mit dem Auftreten eines POD bei älteren Patienten/-innen korreliert (47, 48).

Wichtig hier anzumerken ist, dass Benzodiazepine deutliche Unterschiede bezüglich ihrer Halbwertszeit zeigen [Midazolam (Dromicum) ~ 1h; Zolpidem (Stilnox) 1-3h; Lorazepam (Tavor) 8-24h; Tetrazepam (Musaril) 8-22h; Diazepam (Valium) 20-40h; Clonazepam (Rivotril) 30-40h]. Aufgrund der Ergebnisse unserer EEG-Studie vermuten wir, vor allem einen Einfluss der Benzodiazepine auf das Auftreten eines POD, bei Benzodiazepinen mit einer langen Halbwertszeit, die auch in der postoperativen Phase einen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten/-innen haben. In der

Studie von Radtke und Lepousè zeigte sich bezüglich der Prämedikation mit Midazolam eine Korrelation mit einem *Aufwachdelir* bei älteren Patienten/-innen, also in der Phase direkt im Anschluss an die Operation, wobei die Operationsdauer im Mittel bei 88min (Radtke 2010) / 76min (Lepousé) lag (43, 98). Eine Korrelation mit Benzodiazepinen mit einem POD (gemessen postoperativer Tag 1-5) zeigte sich in einer Studie von Marcantonio 1994, wobei sie auch hier vor allem eine deutlichere Korrelation bei der Verabreichung von langwirksamen Benzodiazepinen fanden (39).

Interessanterweise zeigte die Studie von Lepouse BJA 2006 auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer präoperativ bestehenden erhöhten Ängstlichkeit und einem erhöhten Risiko für ein POD, sodass man davon ausgehen muss, dass die Verweigerung eine Benzodiazepin-Prämedikation bei älteren Patienten/-innen, die folglich mit einer erhöhten Ängstlichkeit in die Operation gehen, nicht eindeutig zu einer Verringerung des POD-Risikos führt (98). Weiterhin zeigte sich in der Studie, dass eine langfristige Gabe von Antidepressiva, Neuroleptika und / oder Benzodiazepinen nicht mit einem erhöhten Risiko für ein POD assoziiert war.

In unserer Studie fanden wir keinen Unterschied in der Häufigkeit eines POD in der Gruppe der Patienten/-innen mit Midazolam-Prämedikation versus den Patienten/-innen, die keine Prämedikation erhalten hatten. Da in unserer Studie nur Patienten/-innen mit einer geplanten Operationsdauer von > 60min teilnehmen konnte, ist anzunehmen, dass die Midazolam Wirkung postoperativ bei den meisten Patienten/-innen schon abgeklungen war. Patienten/-innen der BioCog Studie erhielten ihre Prämedikation ca. 30 – 60 min vor Beginn der Narkose, die Narkose Einleitungsphase dauert bei größeren Operationen 30-45min, gefolgt von einer Operationsdauer von mindestens 60min, sodass bei Ankunft der Patienten/-innen im Aufwachraum mindestens 2h vergangen waren nach Gabe der oralen Prämedikation.

Zusammenfassend könnte man folgern, dass eine frühzeitige Gabe einer Prämedikation mit einem kurzwirksamen Benzodiazepin die optimale Lösung ist: man kann damit einerseits die Ängstlichkeit der Patienten/-innen präoperativ reduzieren, aber auch die benötigte Dosierung von Propofol reduzieren bei gleichzeitig optimierter Erreichbarkeit eines stabilen Narkoselevels mit deutlich ausgeprägter frontaler α -Band-Power, andererseits werden postoperative, ungünstige Effekte auf die kognitiven Funktionen vermieden.

Insgesamt lässt sich auf Grundlage der bisherigen Studienergebnisse somit vermuten, dass das erhöhte POD-Risiko vor allem auf einer zerebralen Wirkung des Benzodiazepins in der postoperativen Phase zurückzuführen ist, während in der präoperativen und intraoperativen Phase, durch Vermeidung der Angst und Induktion einer stabileren Bewusstlosigkeit bei Narkoseeinleitung der Einfluss einer Benzodiazepin-Gabe vermutlich eher vorteilhaft für die älteren Patienten/-innen ist und hilfreich bei

der Vermeidung eines POD. Um diesen vermuteten Zusammenhang zu klären, wären weitere Studien notwendig, die den Einfluss auf die EEG-Aktivität im Aufwachraum und die Korrelation zu einem POD klären.

3.2. EEG Signaturen und ihre Bedeutung für das Aufwachdelir bei Kindern

Das AD bei Kindern ist die häufigste zerebrale Dysfunktion, die im Anschluss an eine Narkose auftritt. Und obwohl das AD einen selbstlimitierenden Verlauf hat, zeigen sich doch während des Aufenthaltes im Aufwachraum deutliche Schwierigkeiten bei der Versorgung der Kinder. So können Kinder mit AD sich selbstständig lebensnotwendige Zugänge, Verbände, Drainagen, etc. entfernen, was weitere Komplikationen im stationären Verlauf verursachen kann. Des Weiteren binden Kinder mit AD Personal und benötigen eine intensivere Betreuung von Seiten der Eltern. Es ist somit auch bei Kindern hilfreich, diejenigen frühzeitig prä- oder intraoperativ zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für ein AD zeigen, um die weitere Therapie intra- und postoperativ daraufhin auszurichten und das Auftreten eines AD möglichst zu verhindern.

Aufgrund von verschiedenen tierexperimentellen Studien wurde vermutet, dass eine erhöhte Gabe von Anästhetika einen ungünstigen Effekt auf zerebrale Funktionen hat (101). In Tierexperimenten zeigte sich, dass Anästhetika einen neurotoxischen Effekt auf sich entwickelnde Neurone in der Phase der Synaptogenese haben. Eine Exposition von Anästhetika im jungen Alter induziert neuronale Apoptose und Störungen in der Synaptogenese (102-104), was zu langanhaltenden Einschränkungen im kognitiven Bereich sowie im Verhaltensbereich führt (105, 106). In größeren, retrospektiven Kohortenstudien konnte bei jungen Kindern (< 3 Jahre) gezeigt werden, dass rezidivierende Applikationen einer Vollnarkose zu Einschränkungen im kognitiven Bereich und zu Verhaltensauffälligkeiten im späteren Kindes- und Jugendalter führt (107, 108). Allerdings ist ein direkter ursächlicher Zusammenhang diesbezüglich nicht nachgewiesen. Diese Ergebnisse führten zu einer allgemeinen Beunruhigung unter Anästhesisten.

Es lag somit auf der Hand zu untersuchen, ob eine vermeintliche Überdosierung mit Anästhetika einhergehend mit sehr niedrigen EEG-basierten Index-Werten unter Narkose mit dem Auftreten eines AD, als frühes Zeichen einer zerebralen Dysfunktion, einhergeht.

In einer Studie von Faulk und Kollegen bei 400 Kindern im Alter von 1-12 Jahren, die sich einer ambulanten Zahnoperation unterziehen mussten, fanden sich keine Hinweise, dass BIS-Index-Werte < 45 mit dem Auftreten eines AD korreliert ist (53). Weiterhin zeigte sich auch kein Zusammenhang mit

Phasen einer tiefen Narkose und Verhaltensauffälligkeiten in der Woche nach der Operation (53). In einer randomisierten Studie bei Kindern im Alter von 2-8 Jahren, die sich einer Augen Operation unterziehen mussten, zeigte sich auch keine höhere Inzidenz eines AD, wenn die Kinder eine tiefere Narkose (BIS Level 40-45) erhielten, verglichen mit der Gruppe einer flacheren Narkose (BIS Level 55-60) (54). Beide Studien untersuchten die prozessierten EEG-Index-Level. Eine Untersuchung der Narkosetiefe anhand einer Auswertung der Roh-EEG Daten erfolgte nicht. Allerdings hatte Fritz (47, 48) bei älteren Erwachsenen zeigen können, dass vor allem mit der Dauer einer Burst-Suppression-Aktivität im EEG (Abbildung 1 – als Ausdruck einer sehr tiefen Narkoseführung) die Inzidenz eines POD ansteigt. Im Rahmen unserer NarcoKids-Studie haben wir die Roh-EEG-Daten bezüglich des Auftretens und der Dauer einer Burst-Suppression-Aktivität visuell ausgewertet. In unserer Studie bei insgesamt 152 Kindern im Alter von 0,5 - 8 Jahren zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Burst-Suppression-Phasen und dem Auftreten eines AD. Insgesamt zeigten 52% der Kinder eine Phase mit Burst-Suppression-Aktivität intraoperativ, wobei diese meist während der Narkoseeinleitung auftrat und überwiegend nach ca. 7min wieder beendet war. Verglichen mit einer Studie von Purdon 2015 liegt die Häufigkeit für das Auftreten einer Burst-Suppression-Aktivität deutlich niedriger, verglichen mit älteren Erwachsenen > 65 Jahre, die unter einer Propofol-Narkose in 80-100% der Patienten eine Burst-Suppression-Aktivität zeigen (23). Bei jüngeren Erwachsenen im Alter von 20 - 30 Jahren liegt die Inzidenz für eine Burst-Suppression-Aktivität unter Propofol-Narkose bei ca. 20 - 30% und damit unter der Inzidenz der Kinder in unserer Studie. Allerdings haben Purdon und Kollegen das intraoperative EEG erst *ca. 10min nach Ende der Narkoseeinleitung* in ihrer Studie ausgewertet. Zu dem Zeitpunkt war bei der überwiegenden Anzahl der Kinder in unserer Studie die Burst-Suppression-Aktivität schon wieder abgeklungen. Um abschließend eine genaue Einschätzung zu geben, wie sich die Häufigkeit einer Burst-Suppression-Aktivität bei Kindern im Verhältnis zu Erwachsenen und älteren Menschen verhält, wäre eine detailliertere Studie mit gleichem Aufbau notwendig. Pathophysiologisch ist eine Burst-Suppression-Aktivität mit einem maximal reduzierten Hirnmetabolismus assoziiert (3), der auf einer Reduktion der ATP-Spiegel basiert und den Membraneigenschaften von ATP-getriggerten Kaliumkanälen (26).

Der reduzierten Hirnaktivität bei Burst-Suppression-Aktivität steht eine gesteigerte Hirnerregbarkeit, die mit dem Auftreten von epileptiformen Potentialen im Ruhe-EEG einhergeht, gegenüber. Eine gesteigerte Hirnerregbarkeit ist auch ein Charakteristikum einiger Hirndysfunktionen wie Migräne, ADHS oder Autismus (18-20). Bei diesen Erkrankungen kann man im Ruhe-EEG der Kinder epileptiforme Potentiale nachweisen. Auch bei der Narkoseeinleitung mit Sevofluran wurde mehrfach, das Auftreten von epileptiformen Potentialen beschrieben (13-15). Diese Arbeiten bezogen sich alle auf die Maskeneinleitung mit Sevofluran, einem ultra-kurz wirksamen, volatilen Anästhetikum. Neben der Maskeneinleitung mit Sevofluran ist heutzutage auch eine i.v. Einleitung mit Propofol bei

Kindernarkosen sehr gebräuchlich. In unserer zweiten Studie konnten wir zeigen, dass es auch unter Narkoseeinleitung mit Propofol zum Auftreten von epileptiformen Potentialen kommt, wenn auch in einer deutlich geringeren Häufigkeit. Wir fanden bei 36% der Kinder unter Propofol i.v. Narkoseeinleitung epileptiforme Potentiale, gegenüber 67% in der Gruppe der Kinder, die eine Maskeneinleitung mit Sevofluran erhalten hatten. Die meisten Kinder zeigten ein oder zwei unterschiedliche Typen von epileptiformer Spike Aktivität. Es zeigte sich jedoch auch ein deutlicher Unterschied in der Verteilung bei den einzelnen Spike-Untertypen der beobachteten epileptiformen Potentiale. So waren unter Sevofluraneinleitung 58% der epileptiformen Potentiale der Gruppe der PED zu zuordnen (Abbildung 5), während diese Potentiale sich in der Propofol-Gruppe nur bei 3% (n=1) der Kinder zeigten. Im Gegensatz dazu zeigte sich beim Auftreten der SSP Potentiale (Abbildung 5) eine Häufung in der Propofol-Gruppe (71%) verglichen mit der Sevofluran-Gruppe (58%). Da SSP im Anschluss an eine isoelektrische Linie – EEG Suppression – auftreten, ist dies ein Hinweis, dass Propofol eine stärkere Reduktion des Hirnmetabolismus induziert verglichen mit Sevofluran. Propofol ist ein primärer GABA_A-Agonist, während Sevofluran neben einer GABA_A-Aktivierung auch über die Inhibition von Kalium und HCN Kanälen und am NMDA-Rezeptor wirkt (9).

Bei der abschließenden Auswertung unserer EEG-Daten bei Kindern zeigte sich, dass das Auftreten von epileptiformen Potentialen während der Narkoseeinleitung mit dem Auftreten eines AD vergesellschaftet ist. Diese Korrelation besteht allerdings nur für das Auftreten von interiktalen epileptiformen Potentialen (PED, PSR und DSP) unter der Narkoseeinleitung. Das Auftreten von SSP Potentialen korreliert nicht mit dem Auftreten eines AD. So zeigten Kinder mit AD in 33% der Fälle eine SSP-Aktivität unter Narkoseeinleitung und Kinder ohne AD in 34% der Fälle. Im Gegensatz dazu fanden sich interiktale epileptiforme Potentiale (IEP) bei 48% der Kinder mit AD und nur bei 14% der Kinder ohne AD. Wie schon oben dargestellt, ist das Auftreten von IEPs ein Hinweis auf eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit. Genau gegensätzlich ist das Auftreten von SSP Potentialen letztlich gebunden an eine deutliche Reduktion der zerebralen Erregbarkeit, im Sinne einer EEG Suppression, da SSP Potentiale ja definitionsgemäß nur im Verlauf von einer isoelektrischen EEG-Aktivität auftreten. Insgesamt zeigt sich somit, dass bei Kindern vor allem eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit mit dem Auftreten eines AD korreliert. Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen einer Studie von Martin und Kollegen (55). Bei dieser Studie wurden insgesamt 60 Kinder im Alter von 5-15 Jahren untersucht, und erhielten eine 64-Kanal-EEG-Messung über den Zeitpunkt des Erwachens aus der Narkose. Sieben der Kinder entwickelten ein AD, die vergleichende EEG Datenanalyse erfolgte in einer altersgematchten Gruppe. Kinder mit AD erwachten in einer als „indeterminate state“ charakterisierten EEG Phase, die vor allem durch das Auftreten höher frequenter EEG-Wellen (α - und β -EEG-Aktivität) charakterisiert ist, während Kinder ohne AD die Phase des „indeterminate state“ durchliefen, ohne zu erwachen und erst in einer Phase mit langsamen, hoch amplitudigen EEG-Wellen

- entsprechend einer EEG-Aktivität unter NREM Schlaf - erwachten. Weiterhin zeigte sich eine erhöhte funktionelle Konnektivität im frontalen Kortex der Kinder mit AD (55). Eine ausgeprägtere zerebrale, funktionelle Konnektivität erhöht die Möglichkeit auf interne und externe Stimuli zu reagieren und repräsentiert somit eine erhöhte kortikale Erregbarkeit. Kinder mit AD scheinen aufgrund der erhöhten zerebralen Erregbarkeit zu einem früheren Zeitpunkt in der Phase des „indeterminate state“ zu erwachen. Beide Befunde sind im Sinne einer gesteigerten zerebralen Aktivität von den Autoren interpretiert worden (55). Im Gegensatz zu der Studie von Martin et al. konnten wir zeigen, dass bei Kindern, die im Aufwachraum dann ein AD entwickeln schon zur Narkoseeinleitung eine gesteigerte zerebrale Erregbarkeit nachweisbar ist. Somit kann man postulieren, dass das Risiko, ein AD zu entwickeln, mit der grundlegenden zerebralen Aktivität der einzelnen Kinder korreliert. Ein AD tritt am häufigsten in der Altersgruppe zwischen 2-5 Jahren auf, ein Alter in dem Kinder zum Auftreten von febrilen Krampfanfällen neigen – ein Zeichen für eine Phase einer gesteigerten zerebralen Erregbarkeit in Abhängigkeit der zerebralen Entwicklung (10).

Andererseits kann auch das verabreichte Anästhetikum einen deutlichen Einfluss auf die zerebrale Erregbarkeit zeigen. Sevoflurane – ein inhalatives Anästhetikum – geht mit einem deutlich erhöhten Risiko der Kinder einher, postoperativ ein AD zu entwickeln (56). Andererseits treten unter Sevofluraneinleitung deutlich gehäuft epileptiforme Potentiale auf. Man kann somit folgern, dass das gehäufte Auftreten beider Ereignisse pathophysiologisch letztlich auf die durch Sevofluran induzierte gesteigerte zerebrale Erregbarkeit zurückzuführen ist.

Zusammenfassend zeigt sich, dass das Auftreten eines AD bei Kindern auf einer gesteigerten zerebralen Erregbarkeit basiert, die durch bestimmte Anästhetika induziert werden kann, die aber auch altersbedingt bei Kindern von 2-5 Jahren vorhanden ist, oder im Rahmen der interindividuellen Anlage der einzelnen Kinder vorhanden ist. Hilfreich wäre die Entwicklung eines individuellen Markers zum frühzeitigen Erkennen eines Kindes mit erhöhter Neigung ein AD zu entwickeln, sodass die intraoperative Medikation, das postoperative Vorgehen und die Betreuung im Aufwachraum entsprechend angepasst werden kann.

4. Zusammenfassung

Das postoperative Delir und das Aufwachdelir sind die häufigsten zerebralen Komplikationen im postoperativen Verlauf, die vor allem bei Erwachsenen im höheren Lebensalter und bei Kindern im Vorschulalter auftreten. Aufgrund der steigenden Optimierung des anästhesiologischen Vorgehens und chirurgischer Techniken nimmt die Wahrnehmung und Sensibilität bezogen auf das postoperative Wohlbefinden bei Patienten/-innen, Angehörigen und dem medizinischen Personal deutlich zu. Weiterhin ist das Auftreten eines POD mit schwerwiegenden weiteren Komplikationen vergesellschaftet, wie einer erhöhten Mortalität und langfristigen kognitiven Einschränkungen, die dazu führen können, dass die älteren Patienten/-innen postoperativ nicht mehr in der Lage sind alleine ihren Haushalt zu versorgen und selbstständig zu leben. Beim Aufwachdelir der Kinder kann die Unruhe der Kinder und ihre mangelnde Wahrnehmung der Umgebung zu schwerwiegenden Komplikationen führen, die das operative Ergebnis gefährden, wenn die Kinder sich notwendige Drainagen, Zugänge oder Verbände ziehen.

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Untersuchungen sind mit dem Ziel entstanden, charakteristische EEG-Signaturen zu identifizieren, die mit dem Auftreten eines POD bei älteren Erwachsenen oder eines AD bei Kindern einhergehen. Durch die Ableitung der zerebralen Hirnaktivität mittels EEG und die bisher schon bekannten pathophysiologischen Zusammenhänge der EEG Aktivität konnten wir auch pathophysiologische Zusammenhänge bzw. Unterschiede zwischen POD bei älteren Erwachsenen und AD bei Kindern beleuchten. Diese Einsichten sind für zukünftige Forschungsansätze und therapeutische Studie hilfreich, die aufgrund der unterschiedlichen pathophysiologischen Bedingungen unterschieden werden müssen. So ist ganz allgemein ein POD bei älteren Patienten/-innen vor allem Folge einer reduzierten zerebralen Aktivität, die durch die verabreichten Anästhetika gerade intraoperativ deutlich supprimiert wird. Andererseits scheinen ältere Patienten/-innen und auch Patienten/-innen mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten schon präoperativ eine erhöhte Vulnerabilität und ein erhöhtes Risiko mitzubringen intraoperativ Phasen einer Suppression zu zeigen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die orale Prämedikation mit Midazolam eine Stabilisierung der intraoperativen, charakteristischen frontalen α -Aktivität induziert, während zur Narkoseeinleitung reduzierte Dosen von Propofol (dem aktuell am häufigsten genutzten Anästhetikum) notwendig werden. Somit scheint eine Prämedikation mit Midazolam vor allem vor größeren Operation hilfreich zu sein, da es die Angst – ein Risikofaktor für POD – reduziert und die intraoperative EEG-Aktivität stabilisiert. Im Gegensatz dazu korreliert ein AD bei Kindern mit einer gesteigerten zerebralen Aktivität, die interindividuell unterschiedlich zu sein scheint und auch schon präoperativ vorhanden ist. Ganz allgemein ist die zerebrale Erregbarkeit im Alter zwischen 2-5 Jahren besonders hoch. Weiterhin schein

ein sehr gebräuchliches Anästhetikum (Sevofluran) eine gesteigerte zerebrale Aktivität zu induzieren, während das Anästhetikum Propofol die zerebrale Erregbarkeit weniger steigert.

Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeiten erbrachten Hinweise darauf, dass prä- und intraoperativ charakteristische Unterschiede in der EEG-Aktivität nachzuweisen sind. In Zukunft könnten mit Hilfe von „Maschine-Learning-Analysen“ der Roh-EEG Daten Delir-Marker entwickelt werden, die Patienten/-innen und Kindern mit einem erhöhten Risiko hinsichtlich einer postoperativ deliranten Entwicklung erkennen. Mit Hilfe dieser „Delir-Marker“ könnte individualisiert das weitere anästhesiologische Vorgehen entsprechend angepasst werden und auch im postoperativen Verlauf könnte frühzeitig das therapeutische Vorgehen daraufhin ausgerichtet werden.

Literaturangaben

1. Petermann H. [Is there any correlation between the increase of knowledge and specialisation in medicine? Looking back on anaesthesia]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2011;46(4):284-7.
2. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie.* 1929;87:527 - 70.
3. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2638-50.
4. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg.* 1995;80(4):780-5.
5. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(12):E1142-51.
6. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(52):22665-70.
7. Vijayan S, Ching S, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical mechanisms for the anteriorization of alpha rhythms during propofol-induced unconsciousness. *J Neurosci.* 2013;33(27):11070-5.
8. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, et al. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology.* 2014;121(5):990-8.
9. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science.* 2008;322(5903):876-80.
10. Schmitt Bernhard WG. EEG in der Neuropädiatrie. *Klinische Elektroenzephalographie.* 2012;3. Auflage:523 - 85.
11. Koch S, Stegherr AM, Morgeli R, Kramer S, Toubekis E, Lichtner G, et al. Electroencephalogram dynamics in children during different levels of anaesthetic depth. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(10):2014-21.
12. Akeju O, Pavone KJ, Thum JA, Firth PG, Westover MB, Puglia M, et al. Age-dependency of sevoflurane-induced electroencephalogram dynamics in children. *Br J Anaesth.* 2015;115 Suppl 1:i66-i76.
13. Schultz B, Otto C, Schultz A, Osthaus WA, Krauss T, Dieck T, et al. Incidence of epileptiform EEG activity in children during mask induction of anaesthesia with brief administration of 8% sevoflurane. *PLoS One.* 2012;7(7):e40903.
14. Kreuzer I, Osthaus WA, Schultz A, Schultz B. Influence of the sevoflurane concentration on the occurrence of epileptiform EEG patterns. *PLoS One.* 2014;9(2):e89191.
15. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sarkela M, Lindgren L, Mennander S, Korttila K, et al. Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(7):805-11.
16. Prabhakar H, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD009202.
17. Gibbs FA, Gibbs EL. Age Factor in Epilepsy. A Summary and Synthesis. *N Engl J Med.* 1963;269:1230-6.
18. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(7):731-6.
19. Papetti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. "Headache and epilepsy"--how are they connected? *Epilepsy Behav.* 2013;26(3):386-93.

20. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav.* 2006;8(1):267-71.
21. Scally B, Burke MR, Bunce D, Delvenne JF. Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging. *Neurobiol Aging.* 2018;71:149-55.
22. Schultz A, Grouven U, Zander I, Beger FA, Siedenberg M, Schultz B. Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(1):27-34.
23. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, et al. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015;115 Suppl 1:i46-i57.
24. Schultz B, Schultz A, Grouven U, Zander I, Pichlmayr I. [Changes with age in EEG during anaesthesia]. *Anaesthesist.* 1995;44(7):467-72.
25. Besch G, Liu N, Samain E, Pericard C, Boichut N, Mercier M, et al. Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2011;107(5):749-56.
26. Ching S, Purdon PL, Vijayan S, Kopell NJ, Brown EN. A neurophysiological-metabolic model for burst suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(8):3095-100.
27. Hulsdunker T, Mierau A, Struder HK. Higher Balance Task Demands are Associated with an Increase in Individual Alpha Peak Frequency. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:695.
28. van der Hiele K, Vein AA, Reijntjes RH, Westendorp RG, Bollen EL, van Buchem MA, et al. EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(9):1931-9.
29. Gianotti LR, Kunig G, Lehmann D, Faber PL, Pascual-Marqui RD, Kochi K, et al. Correlation between disease severity and brain electric LORETA tomography in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(1):186-96.
30. Gu Y, Chen J, Lu Y, Pan S. Integrative Frequency Power of EEG Correlates with Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Parkinson's Disease. *Clin EEG Neurosci.* 2016;47(2):113-7.
31. Koponen H, Partanen J, Paakkonen A, Mattila E, Riekkinen PJ. EEG spectral analysis in delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52(8):980-5.
32. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996;275(11):852-7.
33. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012;367(1):30-9.
34. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(4):443-51.
35. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(11):1092-7.
36. Raats JW, van Eijnsden WA, Crolla RM, Steyerberg EW, van der Laan L. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136071.
37. Kelly AM, Batke JN, Dea N, Hartig DP, Fisher CG, Street JT. Prospective analysis of adverse events in surgical treatment of degenerative spondylolisthesis. *Spine J.* 2014;14(12):2905-10.
38. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet.* 1981;2(8248):651-3.
39. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA.* 1994;271(2):134-9.
40. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement.* 2016;12(7):766-75.
41. Galyfos GC, Geropoulos GE, Sianou A, Sigala F, Filis K. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2017;66(3):937-46.

42. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(5):411-6.
43. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(6):394-403.
44. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2013;110 Suppl 1:i98-105.
45. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):33-42.
46. Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, et al. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg.* 2014;118(4):809-17.
47. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:61.
48. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, et al. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg.* 2016;122(1):234-42.
49. Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(3):309-15.
50. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2003;96(6):1625-30, table of contents.
51. Cravero J, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth.* 2000;10(4):419-24.
52. Kuratani N, Oi Y. Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2008;109(2):225-32.
53. Faulk DJ, Twite MD, Zuk J, Pan Z, Wallen B, Friesen RH. Hypnotic depth and the incidence of emergence agitation and negative postoperative behavioral changes. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(1):72-81.
54. Frederick HJ, Wofford K, de Lisle Dear G, Schulman SR. A Randomized Controlled Trial to Determine the Effect of Depth of Anesthesia on Emergence Agitation in Children. *Anesth Analg.* 2016;122(4):1141-6.
55. Martin JC, Liley DT, Harvey AS, Kuhlmann L, Sleight JW, Davidson AJ. Alterations in the functional connectivity of frontal lobe networks preceding emergence delirium in children. *Anesthesiology.* 2014;121(4):740-52.
56. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(9):CD007084.
57. Mierau A, Klimesch W, Lefebvre J. State-dependent alpha peak frequency shifts: Experimental evidence, potential mechanisms and functional implications. *Neuroscience.* 2017;360:146-54.
58. Giattino CM, Gardner JE, Sbahi FM, Roberts KC, Cooter M, Moretti E, et al. Intraoperative Frontal Alpha-Band Power Correlates with Preoperative Neurocognitive Function in Older Adults. *Front Syst Neurosci.* 2017;11:24.
59. C S. General intelligence, objectively determined and measured. *American Journal of Psychology.* 1904;15:201 - 92.
60. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4):737-52.

61. Mazon G, De Dea F, Cattaruzza T, Manganotti P, Monti F, Accardo A. Memorization Test and Resting State EEG Components in Mild and Subjective Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(9):809-19.
62. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J, Locniskar A, Scavone JM, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;45(4):356-65.
63. Bai D, Pennefather PS, MacDonald JF, Orser BA. The general anesthetic propofol slows deactivation and desensitization of GABA(A) receptors. *J Neurosci.* 1999;19(24):10635-46.
64. Downing SS, Lee YT, Farb DH, Gibbs TT. Benzodiazepine modulation of partial agonist efficacy and spontaneously active GABA(A) receptors supports an allosteric model of modulation. *Br J Pharmacol.* 2005;145(7):894-906.
65. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *Br J Pharmacol.* 2006;148(7):984-90.
66. Hales TG, Lambert JJ. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *Br J Pharmacol.* 1991;104(3):619-28.
67. Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology.* 1993;79(4):781-8.
68. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J.* 2003;17(2):250-2.
69. McAdam LC, MacDonald JF, Orser BA. Isobolographic analysis of the interactions between midazolam and propofol at GABA(A) receptors in embryonic mouse neurons. *Anesthesiology.* 1998;89(6):1444-54.
70. Gugino LD, Chabot RJ, Prichep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS. Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane. *Br J Anaesth.* 2001;87(3):421-8.
71. Feshchenko VA, Veselis RA, Reinsel RA. Propofol-induced alpha rhythm. *Neuropsychobiology.* 2004;50(3):257-66.
72. Cimenser A, Purdon PL, Pierce ET, Walsh JL, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, et al. Tracking brain states under general anesthesia by using global coherence analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(21):8832-7.
73. Akeju O, Brown EN. Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distinct from sleep. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:178-85.
74. Hight D, Voss LJ, Garcia PS, Sleigh J. Changes in Alpha Frequency and Power of the Electroencephalogram during Volatile-Based General Anesthesia. *Front Syst Neurosci.* 2017;11:36.
75. Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth.* 1991;67(5):539-45.
76. Martlew RA, Meakin G, Wadsworth R, Sharples A, Baker RD. Dose of propofol for laryngeal mask airway insertion in children: effect of premedication with midazolam. *Br J Anaesth.* 1996;76(2):308-9.
77. Olmos M, Ballester JA, Vidarte MA, Elizalde JL, Escobar A. The combined effect of age and premedication on the propofol requirements for induction by target-controlled infusion. *Anesth Analg.* 2000;90(5):1157-61.
78. Wilder-Smith OH, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B. Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anaesth.* 2001;48(5):439-45.
79. Messina AG, Wang M, Ward MJ, Wilker CC, Smith BB, Vezina DP, et al. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD007272.
80. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104(1):21-6.

81. Card E, Pandharipande P, Tomes C, Lee C, Wood J, Nelson D, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth.* 2015;115(3):411-7.
82. Weber F, Hollnberger H, Gruber M, Frank B, Taeger K. The correlation of the Narcotrend Index with endtidal sevoflurane concentrations and hemodynamic parameters in children. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(9):727-32.
83. Weber F, Pohl F, Hollnberger H, Taeger K. Impact of the Narcotrend Index on propofol consumption and emergence times during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl in children: a clinical utility study. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(10):741-7.
84. Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. *Science.* 1987;237(4811):157-64.
85. Samra SK, Sneyd JR, Ross DA, Henry TR. Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *Anesthesiology.* 1995;82(4):843-51.
86. Tully I, Draper ES, Lamming CR, Mattison D, Thomas C, Martland T, et al. Admissions to paediatric intensive care units (PICU) with refractory convulsive status epilepticus (RCSE): A two-year multi-centre study. *Seizure.* 2015;29:153-61.
87. Farrant M, Kaila K. The cellular, molecular and ionic basis of GABA(A) receptor signalling. *Prog Brain Res.* 2007;160:59-87.
88. Gibert S, Sabourdin N, Louvet N, Moutard ML, Piat V, Guye ML, et al. Epileptogenic effect of sevoflurane: determination of the minimal alveolar concentration of sevoflurane associated with major epileptoid signs in children. *Anesthesiology.* 2012;117(6):1253-61.
89. Koch S, Rupp L, Prager C, Morgeli R, Kramer S, Wernecke KD, et al. Incidence of epileptiform discharges in children during induction of anaesthesia using Propofol versus Sevoflurane. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(8):1642-8.
90. Dube CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci.* 2007;30(10):490-6.
91. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214.
92. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1306-16.
93. Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med.* 2007;167(13):1406-13.
94. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(11):1021-7.
95. Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, Rudolph JL, Javedan H, Huang CC, et al. Poor Performance on a Preoperative Cognitive Screening Test Predicts Postoperative Complications in Older Orthopedic Surgical Patients. *Anesthesiology.* 2017;127(5):765-74.
96. Cheng CH, Niddam DM, Hsu SC, Liu CY, Tsai SY. Resting GABA concentration predicts inhibitory control during an auditory Go-Nogo task. *Exp Brain Res.* 2017;235(12):3833-41.
97. Quetscher C, Yildiz A, Dharmadhikari S, Glaubitz B, Schmidt-Wilcke T, Dydak U, et al. Striatal GABA-MRS predicts response inhibition performance and its cortical electrophysiological correlates. *Brain Struct Funct.* 2015;220(6):3555-64.
98. Lepouse C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth.* 2006;96(6):747-53.
99. Verbny YI, Merriam EB, Banks MI. Modulation of gamma-aminobutyric acid type A receptor-mediated spontaneous inhibitory postsynaptic currents in auditory cortex by midazolam and isoflurane. *Anesthesiology.* 2005;102(5):962-9.
100. Goo EK, Jung CH, Kim HH, So YM, Na HS, Park HP, et al. Effect of midazolam premedication on the onset of propofol and rocuronium during propofol target-controlled infusion. *Korean J Anesthesiol.* 2009;57(4):434-7.

101. Jevtovic-Todorovic V. Functional implications of an early exposure to general anesthesia: are we changing the behavior of our children? *Mol Neurobiol.* 2013;48(2):288-93.
102. Fredriksson A, Archer T, Alm H, Gordh T, Eriksson P. Neurofunctional deficits and potentiated apoptosis by neonatal NMDA antagonist administration. *Behav Brain Res.* 2004;153(2):367-76.
103. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol.* 2005;146(2):189-97.
104. Kodama M, Satoh Y, Otsubo Y, Araki Y, Yonamine R, Masui K, et al. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *Anesthesiology.* 2011;115(5):979-91.
105. Bercker S, Bert B, Bittigau P, Felderhoff-Muser U, Buhner C, Ikonomidou C, et al. Neurodegeneration in newborn rats following propofol and sevoflurane anesthesia. *Neurotox Res.* 2009;16(2):140-7.
106. Satomoto M, Satoh Y, Terui K, Miyao H, Takishima K, Ito M, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology.* 2009;110(3):628-37.
107. Hu D, Flick RP, Zaccariello MJ, Colligan RC, Katusic SK, Schroeder DR, et al. Association between Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia and Learning and Behavioral Outcomes in a Population-based Birth Cohort. *Anesthesiology.* 2017;127(2):227-40.
108. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009;110(4):796-804.

Abkürzungsverzeichnis

AD	Aufwachdelir
BS	Burst Suppression
DSP	Delta Wellen mit epileptiformen Potentialen (delta with spike)
EEG	Elektroenzephalogramm
IEP	Interiktale, epileptiforme Potentiale
GABA	Gamma Amino Buttersäure
KG	Körpergewicht
PED	periodische epileptiforme Potentiale
POD	Postoperatives Delir
PSR	polyrhythmische, epileptiforme Potentiale (polyrhythmic spikes)
SSP	Suppression mit epileptiformen Potential (suppression with spike)

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies, die mich dauerhaft über viele Jahre hinweg in meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit unterstützt und bestärkt hat. Selbst in schwierigen Lebensphasen, in Zeiten wo ich nur in Teilzeit arbeiten konnte hat sie mir Rückhalt gegeben. Dafür bin ich Ihr sehr dankbar! Ich betrachte es als großes Glück in Ihrer Abteilung forschen zu dürfen, was mir aufgrund meiner privaten Lebensumstände vermutlich in keiner anderen Universitätsklinik in Deutschland so möglich gewesen wäre! Insbesondere hat mich auch Ihr immenses Vertrauen in meine Arbeit immer wieder sehr bestärkt.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Weber-Carstens, Herrn Prof. Dr. Falke, und Frau Prof. Dr. Maria Deja bedanken, die zu Beginn meiner Forschung mir das notwendige Handwerkszeug gezeigt haben und mit denen ich meine ersten Schritte im Bereich der Forschung gehen durfte. Es ist mir eine sehr große Ehre mit Prof. Dr. Emery Brown, Prof. Dr. Patrick Purdon, Prof. Benjamin Blankertz und Prof. Dr. Jens Dreier bei der EEG Daten Auswertung zusammenarbeiten zu dürfen, über die offen und freundliche Kooperation bin ich sehr glücklich. Bei der Auswertung der Kinder EEG Daten war mir Frau Dr. Christine Prager eine große Hilfe. Prof. Dr. Wernecke konnte mit seinem statischem Know-how unsere Ergebnisse ins richtige Licht rücken. Des Weiteren gilt mein Dank allen Kollegen / -innen und Doktorand / -innen welche Beiträge zum Erfolg unserer EEG Studien geleistet haben. Insbesondere sind da zu nennen Leopold Rupp, Victoria Windmann, Rebecca Elsner, Gregor Lichtner, Falk von Dincklage, Simone Wolter, Cornelia Knaak, Gunnar Lachmann, Rebecca Elsner, Fatima Yürek, Rudolf Mörgeli, Friedrich Borchers und Insa Feinkohl. Ich finde es immer wieder bereichernd in so einem interessierten und einsatzbereiten Umfeld arbeiten und forsche zu dürfen.

Einen sehr großen Dank möchte ich an meine Familie richten. Meine Eltern Rudolf und Erika Koch haben schon früh kreatives Denken und Handeln bei mir gefördert und erste Forschungsarbeiten mit mir erstellt. Mein langjähriger Partner Bruno Demhartner hat einerseits immer an meine Forschungstätigkeit geglaubt und mich bestärkt weiterzuarbeiten, und andererseits hat er häufig auch spontan Zeit und Wege gefunden die Kinder zu betreuen, wenn ich im Auftrag der Forschung auf Kongressen eingebunden war.

Der aller, aller größte Dank gebührt meine beiden wunderbaren Kindern Toni-Leandra und Lukas-Konstantin, für Ihre Geduld und Ihr Verständnis für die vielen Computerstunden, die ich auch am Wochenende oder während gemeinsamer Urlaube für die Forschung eingelegt habe. Ihr seid wunderbar und mein ganzes Glück!

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift