

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss einer Prämedikation mit Midazolam auf das
intraoperative EEG

The influence of premedication with midazolam on the
intraoperative EEG

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Victoria Windmann

aus Lemgo

Datum der Promotion: 17. September 2021

Inhaltsverzeichnis

1.1. Abstract – Deutsch	3
1.2. Abstract – Englisch	5
2. Manteltext.....	7
2.1. Einleitung	7
2.2. Material und Methodik.....	10
2.2.1. <i>Patienteneinschluss</i>	10
2.2.2. <i>Klinische Daten</i>	11
2.2.3. <i>EEG-Analyse</i>	12
2.2.4. <i>Statistische Auswertung</i>	14
2.3. Ergebnisse	15
2.3.1. <i>Patientencharakteristika</i>	15
2.3.2. <i>Baseline EEG</i>	18
2.3.3. <i>Vor Narkoseeinleitung</i>	18
2.3.4. <i>Nach Narkoseeinleitung</i>	19
2.3.5. <i>Intraoperativ</i>	20
2.4. Diskussion	22
2.5. Aufstellung der selbst erbrachten Leistungen	27
2.6. Literaturverzeichnis.....	29
3. Eidesstattliche Versicherung.....	33
4. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	34
5. Auszug aus der Journal Summary List	35
6. Publikation	38
7. Lebenslauf	47
8. Publikationsliste	50
9. Danksagung.....	51

1.1. Abstract – Deutsch

Ziel

Das Benzodiazepin Midazolam wird häufig als Prämedikation vor einer Narkose verordnet. Sowohl Midazolam als auch das häufig zur Narkoseeinleitung verwendete Hypnotikum Propofol wirken als GABA_A-Agonisten, allerdings an unterschiedlichen Bindungsstellen des Rezeptors. Es wird vermutet, dass GABA_A-vermittelte Feedbackmechanismen für einen Anstieg der frontalen α -Power im EEG Spektrum unter Vollnarkose verantwortlich sind. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, wie eine Voraktivierung des GABA_A-Rezeptors durch Midazolam das EEG Spektrum bei älteren Patienten vor, während, und nach Narkoseeinleitung mit Propofol beeinflusst.

Methoden

Im Rahmen dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten im Alter von \geq 65 Jahren, die sich einer elektiven Operation mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten unterzogen, untersucht. Ein kontinuierliches prä- und intraoperatives frontales EEG wurde mittels des Sedline EEG Monitors (Masimo) bei Patienten, die eine Prämedikation mit Midazolam erhielten (Mid, n = 15), und bei Patienten ohne Prämedikation (noMid, n = 30) aufgezeichnet. Zur Validierung der Ergebnisse wurde zusätzlich ein am Tag vor der Operation aufgezeichnetes „Baseline“ EEG ohne den Einfluss von Midazolam oder Propofol ausgewertet. Für die Auswertung wurden die EEG-Signale der Elektrodenpositionen Fp1/2 und F7/8 gemittelt. Die absolute spektrale Power in den Frequenzbereichen Delta (0,5-4 Hz), Theta (4-8 Hz), Alpha (8-12 Hz) und Beta (12-25 Hz) wurde in 10 Sekunden langen EEG-Abschnitten vor Narkoseeinleitung, nach Narkoseeinleitung mit Propofol sowie während einer stabilen intraoperativen Narkosephase, die entweder mit Propofol oder volatilen Anästhetika aufrechterhalten wurde, untersucht.

Ergebnisse

Die α -Power während der Baseline EEGs unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen. Vor Narkoseeinleitung war die α -Power bei prämedizierten Patienten (Mid-Patienten) im Vergleich zu noMid-Patienten deutlich geringer (α -Power: Mid: -10,75 dB vs. noMid: -9,20 dB; $p = 0,036$). Während der Narkoseeinleitung zeigten Mid-Patienten einen signifikant stärkeren Anstieg der frontalen α -Power, was zu einer höheren absoluten α -Power führte (α -Power: Mid: - 3,56 dB vs. noMid: - 6,69 dB; $p = 0,004$). Die α -Power blieb auch intraoperativ signifikant höher im Vergleich zu nicht prämedizierten Patienten (α -Power: Mid: -2,12 dB vs. noMid: -6,10 dB; $p = 0,024$).

Zusammenfassung

Eine Prämedikation mit Midazolam verändert das intraoperative EEG-Spektrum bei älteren Patienten. Die Vor-Aktivierung des GABA_A-Rezeptors durch Midazolam führt zu einer höheren intraoperativen α -Power nach Propofol-Gabe. Diese Ergebnisse liefern weitere Hinweise darauf, dass der Anstieg der frontalen α -Power während einer Vollnarkose auf GABA-vermittelten Feedback-Mechanismen beruht.

1.2. Abstract – English

Objective

The benzodiazepine midazolam, a gamma amino butyric acid receptor A (GABA_A-) agonist, is frequently administered as premedication before surgery to reduce anxiety and agitation. However, its effects on electroencephalogram (EEG) dynamics at induction of anesthesia with propofol, a GABA_A-agonist as well, and during early phases of general anesthesia are still unknown.

This study aims to investigate the influence of premedication with midazolam on the pre-operative, frontal EEG and the impact of this GABA_A – receptor pre-activation on the intraoperative EEG spectrum after induction of anesthesia with propofol.

Methods

Within the framework of this prospective observational trial patients aged ≥ 65 years, undergoing elective surgery were examined. Patients who received premedication with midazolam (Mid, n=15) were compared to patients who did not (noMid, n=30). A continuous pre- and intraoperative frontal EEG was recorded with the Sedline monitor (Masimo). A pooled electrode that equally weighted the signals recorded at the electrode positions Fp1/2 and F7/8 was calculated to obtain estimates of frontal power spectra. Subsequently, absolute power within the delta (0.5-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-12Hz), and beta (12-25Hz) frequency-bands was analyzed in 10-second EEG-sections before (pre-induction), and after induction of anesthesia with propofol (post-induction), as well as during a stable intraoperative phase of anesthesia that was maintained with either propofol or volatile-anesthetics (intra-operative). Additionally, a “baseline” EEG recorded on the day before surgery, when patients were under no influence of midazolam or propofol, was analyzed in a post hoc approach to validate the results.

Results

There was no significant difference in α -power between Mid and noMid patients during the “baseline” EEG recordings. Pre-induction, α -power of Mid patients was lower compared with noMid-patients (α -power: Mid: -10.75 dB vs. noMid: -9.20 dB; $p=0.036$). After induction of anesthesia Mid-patients displayed a stronger increase of frontal α -power resulting in higher absolute α -power at post-induction state, (α -power: Mid -3.56 dB vs. noMid: -6.69 dB; $p=0.004$), which remained higher intraoperatively (α -power: Mid: -2.12 dB vs. noMid: -6.10 dB; $p=0.024$).

Conclusion

Midazolam premedication altered the intraoperative EEG-spectrum in elderly patients. Low-dose GABA_A activation in form of premedication with midazolam facilitated the activation of frontal α -power in response to induction of anesthesia with propofol. This finding provides further evidence for the role of GABAergic transmission in the appearance of frontal α - power at loss of consciousness and during general anesthesia.

2. Manteltext

2.1. Einleitung

Das Benzodiazepin Midazolam wird häufig als Prämedikation zur Beruhigung und Linderung von Angst vor einer Vollnarkose verordnet. Die routinemäßige Gabe von Benzodiazepinen als Prämedikation wird derzeit jedoch vor allem bei älteren Patienten kritisch hinterfragt, da es Hinweise gibt, dass die Verordnung von Benzodiazepinen als Prämedikation das Risiko erhöht postoperativ ein Delir zu entwickeln.(1, 2)

Ein Ansatz zur Verhinderung eines postoperativen Delirs stellt eine Verbesserung der Überwachung der Narkosetiefe mit Hilfe intraoperativen Neuromonitorings dar. So empfiehlt die European Society of Anaesthesiology in ihrer Guideline zur Verhinderung eines Delirs eine EEG-gestützte Überwachung der Narkosetiefe bei allen Patienten.(3)

Viele Forschungsansätze im Bereich des intraoperativen Neuromonitorings zielen darauf ab ein besseres Verständnis der neurophysiologischen Hintergründe einer Vollnarkose zu etablieren und das Erreichen einer adäquaten Narkosetiefe sowie die Überwachung dieser zu erleichtern.(4, 5) Dafür ist jedoch die richtige Interpretation der EEG-Signaturen von großer Wichtigkeit.(5) Schon seit den 90er Jahren werden EEG-Monitore zur Überwachung der Narkose eingesetzt, welche vom Roh-EEG ausgehend mittels spezieller Algorithmen Indices berechnen, die indirekt auf die Narkosetiefe schließen lassen.(6, 7) Allerdings ist die Aussagekraft dieser Indices limitiert. Zum einen werden sie aufgrund der Berechnungen einige Sekunden verzögert angezeigt und können somit nicht die aktuelle Narkosetiefe, sondern lediglich die vor einigen Sekunden oder Minuten gemessene abbilden. Zum anderen werden die Indices unabhängig vom Alter des Patienten oder des verabreichten Narkotikums berechnet, obwohl diese das Roh-EEG deutlich beeinflussen und somit ein Einfluss auf die Berechnung des hinterlegten Algorithmus sehr wahrscheinlich ist.(5, 8) Dies schränkt

den Einsatz der Indices zur Überwachung der Narkosetiefe ein. So zeigten Avidan und Kollegen, dass ein BIS Monitoring im Vergleich zu einer nach end-tidaler Gaskonzentration gesteuerten Narkose mit volatilen Anästhetika die Rate an intraoperativer Awareness nicht verringern konnte.(9) In der Folge wurden neuere EEG-Monitore entwickelt, welche zusätzlich zu Indices auch eine Interpretation des Roh-EEGs sowie des Spektrogramms ermöglichen. Bei dem Spektrogramm handelt es sich um eine bildliche Darstellung des Frequenzspektrums über die Zeit. Das Frequenzspektrum wiederum wird mit Hilfe der Fast-Fourier Transformation berechnet und gibt an, welche Frequenzen wie stark in dem jeweiligen EEG Signal vorhanden sind, angegeben in Leistung (in μV) beziehungsweise Power (μV^2).⁽¹⁰⁾ Für die Interpretation dieser intraoperativen Spektrogramme ist die Kenntnis der EEG Signaturen unter Vollnarkose essenziell. Es konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen gängigen Narkotika unterschiedliche EEG Signaturen aufweisen.⁽⁵⁾ So ist eine Propofol-induzierte Bewusstlosigkeit durch die Zunahme der spektralen Power im sub-delta / delta (δ) -Frequenzbereich (0,5-4 Hz) und das Auftreten einer kohärenten frontalen alpha (α) -Power (8-12 Hz) gekennzeichnet.^(5, 11, 12) Volatile Anästhetika wie Sevofluran und Desfluran zeigen neben dem Anstieg der Power im sub-delta / δ - und α -Frequenzbereich nach Narkoseeinleitung auch eine Erhöhung der Power im theta (θ) -Bereich (4-8 Hz).⁽¹¹⁾ Es wird angenommen, dass die Zunahme der frontalen α -Power unter Vollnarkose durch GABA-induzierte thalamokortikale Rückkopplungsmechanismen, die dazu führen, dass kortikale Pyramidenzellen synchron aktiv sind, vermittelt wird.⁽¹³⁾ Der Anstieg der frontalen α -Power nach Narkoseeinleitung zeigt eine klare Altersdynamik. So zeigen Säuglinge vor dem 1. Lebensjahr gar keine frontale α -Power unter Vollnarkose.⁽¹⁴⁾ Die höchste allgemeine Power im intraoperativen EEG ist bei Kindern um das 6. Lebensjahr zu finden. Danach sinkt sie kontinuierlich bis ins junge Erwachsenenalter (ca. 21. Lebensjahr) ab, in

diesem Alter ist die α -Bande am deutlichsten im intraoperativen EEG sichtbar.(14, 15) Bei älteren Patienten zeigt sich ein allgemeiner Abfall der EEG Power sowie eine reduzierte Aktivierung der frontalen α -Power unter Vollnarkose.(8, 16) Benzodiazepine wie Midazolam bewirken in denen zur Sedierung eingesetzten Dosen im EEG eine Leistungssteigerung im beta (β) – Frequenzbereich (12-25 Hz) und verminderte Aktivität im α -Frequenzbereich.(17, 18) Inwiefern eine Prämedikation mit Midazolam das EEG während einer Vollnarkose, also nach zusätzlicher Gabe eines Hypnotikums, beeinflusst ist allerdings bisher nicht gut untersucht.

Obwohl sowohl Midazolam als auch Propofol ihre Wirkung am $GABA_A$ -Rezeptor entfalten, belegen sie unterschiedliche Rezeptorbindungsstellen und wirken nachweislich synergistisch in Kombination, da niedrigere Propofol-Dosen erforderlich sind, um bei vorheriger Gabe von Midazolam zu Bewusstlosigkeit zu führen.(19, 20) Midazolam wirkt als positiver allosterischer Modulator am Gamma-Aminobuttersäure-A-Rezeptor ($GABA_A$)-Rezeptor.(17, 21, 22) Dieser $GABA$ erge Effekt führt klinisch zu Beruhigung und Sedierung. Jedoch können Benzodiazepine in niedriger Dosierung auch zu einer paradoxen Erregung führen – Patienten reagieren dann mit Unruhe und Angstzuständen.

Anders als Midazolam wirkt Propofol (2,6-Diisopropylphenol) als direkter $GABA_A$ -Agonist.(23) Propofol bindet an der β -Untereinheit des $GABA_A$ -Rezeptors, wodurch nicht nur die Kanalöffnungsfrequenz und die Bindungsaffinität für GABA erhöht wird, sondern der Rezeptor auch in Abwesenheit von endogenem GABA direkt aktiviert wird.(24-26)

Ein detailliertes Verständnis der Dynamik nach einer Voraktivierung des $GABA_A$ -Rezeptors durch Midazolam und der damit verbundenen EEG Veränderungen fehlt jedoch bisher.(4, 27)

Ziel dieser Studie war es daher, den Einfluss einer Prämedikation mit Midazolam auf das intraoperative EEG nach Narkoseeinleitung mit Propofol bei älteren Patienten zu untersuchen. Wir nehmen an, dass eine gleichzeitige Aktivierung des GABA_A-Rezeptors durch Midazolam und Propofol den Anstieg der frontalen α -Power während einer Vollnarkose verstärkt.

2.2. Material und Methodik

2.2.1. Patienteneinschluss

Die Daten dieser Promotion entstammen einem Subprojekt der klinischen prospektiven Beobachtungsstudie „BioCog“ (NCT02265263), welches im Zeitraum von Februar 2015 bis April 2017 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum durchgeführt wurde. Die Studie wurde im Einklang mit der Erklärung von Helsinki und nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité durchgeführt (EA2/092/14). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die 65 Jahre oder älter waren und sich einer elektiven Operation unter Vollnarkose mit einer erwarteten Operationszeit von mindestens 60 Minuten unterzogen. Ausschlusskriterien umfassten einen eingeschränkten Mini-Mental-Status-Test (MMST) < 24 Punkte, und neuropsychiatrische Vorerkrankungen, die die Durchführung neurokognitiver Tests einschränken könnten. Weitere Ausschlusskriterien waren Obdachlosigkeit oder andere Umstände, durch die der Patient während der Nachsorge telefonisch oder per Post nicht erreichbar wäre, sowie die Teilnahme an einer anderen prospektiven interventionellen klinischen Studie während des Krankenhausaufenthalts. Darüber hinaus wurden Patienten mit geplanter neurochirurgischer Operation, Operation im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich oder in Bauchlage nicht für diese EEG Substudie berücksichtigt, da die Platzierung der EEG Elektroden erschwert gewesen wäre und es zu einer Anhäufung von Artefakten im

EEG hätte kommen können. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurde von allen Patienten eingeholt.

2.2.2. Klinische Daten

Präoperativ am Tag des Einschlusses in die Studie wurden Patientencharakteristika im Rahmen einer ausführlichen Anamnese und Studie der Krankenakten erhoben. Diese umfassten unter anderem Vorerkrankungen und Dauermedikation. Aus diesen Daten wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) berechnet. Dieser Index dient zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität von Patienten anhand von 19 prognostisch relevanten Nebenerkrankungen, wie Herzinfarkt, kongestives Herzversagen, periphere arterielle Verschlusskrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Kollagenosen, Ulkusleiden, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus mit und ohne Endorganschäden, Hemiplegie, moderate bis schwere chronische Niereninsuffizienz, Malignome mit und ohne Metastasierung, Leukämie, Lymphom, sowie AIDS.(28) Darüber hinaus wurde präoperativ der MMST, eine Messung der Handkraft (HGS) mittels Handynamometer und der Timed up and go Test (TUG), der die Mobilität und körperliche Belastbarkeit der Patienten evaluieren sollte, durchgeführt.(29) Außerdem wurde bei den Patienten die Geriatrische Depressions-Skala (GDS), sowie der EQ-5D-5L Fragebogen erhoben, welcher der Beurteilung der Lebensqualität dient.(30) Für die Fragestellung des Papers und dieser Promotion war lediglich die Dimension Angst und Depression des EQ-5D-5L von Bedeutung, da Angst mit reduzierter α -Power assoziiert ist und somit unsere Ergebnisse beeinflusst haben könnte.(31) Daten bezüglich des ASA-Scores wurden den Protokollen der Prämedikationsvisiten entnommen und von dem Anästhesisten, der die präoperative Evaluation im Rahmen der klinischen Routine-Versorgung vornahm, erhoben.

Ob ein Patient präoperativ Midazolam erhielt, wurde nach klinischen Gesichtspunkten von dem prämedizierenden Anästhesisten festgelegt und war nicht Teil des Studienprotokolls. Dosierung und Verabreichungszeitpunkt (30 Minuten vor der Narkoseeinleitung) der Prämedikation entsprachen den Standardarbeitsanweisungen (SOPs) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operativer Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Die Medikamente und ihre jeweilige Dosierung für Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung waren, da es sich um eine Observationsstudie handelt, ebenfalls nicht Teil des Studienprotokolls und wurden daher nach klinischen Bedürfnissen der Patienten von den behandelnden Anästhesisten festgelegt.

2.2.3. EEG-Analyse

Ein kontinuierliches prä- und intraoperatives frontales EEG wurde mit dem Sedline Brain Function Monitor (Masimo Corporation, Irvine, Kalifornien) beginnend einige Minuten vor Narkoseeinleitung und dann kontinuierlich während der gesamten Operation aufgezeichnet. Nach Entfetten der Haut mit Alkohol wurden Elektroden gemäß der Standard Sedline Elektrodenanordnung an den Positionen Fp1, Fp2, F7 und F8 auf der Stirn der Patienten angebracht, wobei die Referenzelektrode bei Fpz und die Erdelektrode etwa 1 cm oberhalb von Fpz in der Mittellinie lagen. Die Elektrodenimpedanz betrug für jede Elektrode weniger als 5 k Ω . Die EEG-Daten wurden mit einer Abtastrate von 250 Hz aufgezeichnet. Während der Aufzeichnung vor Narkoseeinleitung wurden die noch wachen Patienten gebeten die Augen geschlossen zu halten.

In einem post-hoc-Ansatz wurden zusätzlich auch am Tag vor der Operation aufgezeichnete Baseline-EEGs, während derer die Patienten ohne Einfluss von Midazolam- oder Propofol-Medikation waren, analysiert, um die Validität unserer

Ergebnisse beurteilen zu können. Diese EEGs wurden unter Verwendung mittels Silber/Silberchlorid Elektroden und einer 10/20 Elektrodenmontage mit Referenzelektrode auf dem Mastoid aufgezeichnet. Nur die frontalen Kanäle (Fp1 / 2 und F7 / 8) wurden hier für die weiteren Analysen berücksichtigt.

Im Rahmen der EEG-Vorverarbeitung wurden Bandpassfilter (0,5-40 Hz) angewendet. Anschließend wurden die EEGs visuell inspiziert und 10-Sekunden dauernde Artefakt freie Zeitfenster manuell aus der Zeit vor Einleitung der Anästhesie (vor Narkoseeinleitung) und aus einer Zeit nach Verabreichung des Propofols (nach Narkoseeinleitung), sowie 30 Minuten nach Narkoseeinleitung, während eines stabilen intraoperativen Zustands (intraoperativ), ausgewählt. Die Zeitfenster wurden von einem für die Midazolam-Gabe verblindeten Prüfer und unter Aufsicht einer in Neurophysiologie und EEG-Analyse geschulten Neurologin (S.K.) gewählt.

Die EEG-Spektralanalyse wurde mit Hilfe der Chronux Toolbox für Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) unter Verwendung eines benutzerdefinierten Matlab-Codes (Copyright 2015 The General Hospital Corporation, verfasst von Seong-Eun Kim, Ph.D.) in Anlehnung an ein von Cornelissen und Kollegen publiziertes Matlab Skript durchgeführt. (15, 32) Wir haben eine gepoolte Elektrode berechnet, die die von Fp1, Fp2, F7 und F8 aufgezeichneten Signale gleich gewichtet. Leistungsspektren, die die Power im EEG quantifizieren, wurden unter Verwendung einer Multitaper-Methode mit 2-Sekunden dauernden Zeitfenstern mit 1,9 s Überlappung, Zeit-Bandbreiten-Produkt $TW = 3$, Anzahl der Verjüngungen $K = 5$ und spektraler Auflösung von $2 W = 3$ Hz berechnet. Die resultierenden Daten wurden in eine Dezibel-Skala transformiert: $[Power (dB) = 10\log_{10} (Power (\mu V))]$.

Gruppen-Spektrogramme, die die Power in verschiedenen Frequenzbereichen im Zeitverlauf anzeigen, wurden berechnet, indem der Median über alle Patienten der jeweiligen Gruppe berechnet wurde.

2.2.4. Statistische Auswertung

Patienten, die vor der Narkoseeinleitung eine orale Prämedikation mit Midazolam erhalten hatten (Mid-Patienten) wurden mit einer gleichaltrigen Gruppe von Patienten verglichen, die keine orale Prämedikation erhalten hatten (noMid-Patienten). Für jeden Patienten der Mid-Gruppe wurden zwei gleichaltrige Patienten ohne Prämedikation für die noMid-Gruppe ausgewählt. Es gab kein Eins-zu-Eins-Matching, sondern nur ein Matching auf Gruppenebene. Dementsprechend wurde ein Altersunterschied (± 2 Jahre) toleriert, wenn das Durchschnittsalter in beiden Gruppen gleichblieb.

Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere absolute Power innerhalb des α -Bandes (8-12 Hz) in der Mid- und noMid-Gruppe zu den oben genannten unterschiedlichen Zeitpunkten vor beziehungsweise während der Vollnarkose. Sekundäre Endpunkte umfassten die Power von 0,5-4 Hz für δ , 4-8 Hz für θ und 12-25 Hz für β -Band-Power in jeder Gruppe.

Numerische Berechnungen wurden mit SPSS, Version 24 (Copyright SPSS, Inc., Chicago, IL 60606, USA) und dem benutzerdefinierten Matlab-Code (MathWorks Inc.) durchgeführt. Signifikanzen wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests für nicht verbundene Stichproben, und des Wilcoxon-Vorzeichenrang-Tests für verbundene Stichproben berechnet. Für nominale Daten wurde eine statistische Analyse mit dem Chi-Quadrat-Test von Pearson durchgeführt. Die Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung, Median mit 25. Und 75. Perzentile oder als Häufigkeiten (%) angegeben. Werte wurden als signifikant angesehen, wenn p kleiner als 0,05 war. Für die EEG Power Daten wurde zusätzlich das 95% - Konfidenzintervall (CI) der Medianen-Differenz bei jeder Frequenz berechnet, um die statistische Signifikanz für die Differenz der Leistungsspektren in verschiedenen Frequenzbändern mithilfe eines frequenzdomänenbasierten Bootstrapping-Algorithmus ($n = 500$) zu

bestimmen, der die Fourier-Koeffizienten erneut abtastet ¹⁵. Werte wurden nur dann als signifikant angesehen, wenn das 95% CI für aufeinanderfolgende Frequenzen von ≥ 2 W innerhalb der einzelnen Frequenzbänder keine 0 enthielt.

In bivariaten Korrelationen analysierten wir einen Zusammenhang zwischen Patientencharakteristika (Alter, Anästhetikum, präoperativer MMST, CCI) und frontaler α -Power. Zusätzlich wurde eine Regressionsanalyse für mögliche Einflussfaktoren (Alter, Anästhetikum, präoperativer MMST, CCI und Midazolam) der frontalen α -Power durchgeführt. Es wurden keine Korrekturen für multiples Testen vorgenommen.

2.3. Ergebnisse

2.3.1. Patientencharakteristika

In Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 70 Roh-EEGs aufgezeichnet und manuell auf Artefakte untersucht. Wir haben Patienten, bei denen die EEG Elektroden fehlerhaft geklebt worden waren, Aufzeichnungen mit spektralen Artefakten ($n = 6$) und Patienten, bei denen kein EEG unmittelbar vor Narkoseeinleitung aufgezeichnet wurde ($n = 5$), von weiteren Analysen ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Patienten, die Midazolam nicht oral, sondern intravenös unmittelbar vor Narkoseeinleitung erhielten, nicht in die Analysen einbezogen, da die kürzere Wirkdauer der Prämedikation unsere Ergebnisse hätte beeinflussen können ($n = 2$). Zusätzlich wurden Patienten, die ein anderes Hypnotikum als Propofol zur Narkoseeinleitung erhielten, von den Analysen für diese Studie ausgeschlossen ($n = 4$). Von den verbleibenden 53 Patienten wurden 15 mit Midazolam prämediziert und 30 Patienten mit gleichem Alter ausgewählt, um die Kontrollgruppe zu bilden. Insgesamt wurden somit 45 Patienten in die Endanalyse einbezogen (Mid: Durchschnittsalter 71 Jahre ($\pm 3,57$) vs. noMid: Durchschnittsalter 71 Jahre ($\pm 3,80$)). Figure 1 des Papers zeigt das Studieneinschlussdiagramm.(33)

Baseline EEGs am Tag vor der Operation wurden bei insgesamt 30 der in dieser Substudie untersuchten Patienten aufgezeichnet.

Präoperativ wurden zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede im ASA-Score, MMST, GDS, HGS, TUG oder CCI in den univariaten Analysen beobachtet. Auch wurde in einer logistischen Regressionsanalyse keine Korrelation zwischen der Gabe von Midazolam und Alter, präoperativem MMSE, oder CCI gefunden.

Keiner der in diese Studie eingeschlossenen Patienten erhielt Benzodiazepine als Dauermedikation vor der Operation beziehungsweise vor dem Einschluss in die Studie. Bei keinem der Patienten wurde vor dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Demenz diagnostiziert. Drei Patienten in der noMid-Gruppe hatten eine TIA oder einen Apoplex in der Anamnese. Sie wiesen jedoch keine Residuen, die ihre Mobilität oder ihre Sprache und somit die Teilnahme an der Studie beeinträchtigt hätten, auf. Das Restless-Legs-Syndrom trat bei einem Mid- und zwei NoMid-Patienten auf. Zwischen beiden Gruppen bestand im EQ-5D-5L-Fragebogen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Angst und Depression.

Die durchgeführten operativen Eingriffe bestanden aus abdominalen (33,33 %), thorakalen (3,33 %) und muskuloskeletalen Operationen (63,34 %).

Patienten, die eine Prämedikation mit Midazolam erhielten, benötigten tendenziell niedrigere Propofol-Dosen pro kg Körpergewicht zur Einleitung der Narkose (Mid: 2,16 ($\pm 0,52$) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Körpergewicht vs. noMid: 2,53 ($\pm 0,93$) $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Körpergewicht; $p = 0,301$). Zur Analgesie bei Narkoseeinleitung erhielten die Patienten entweder Fentanyl ($n=30$) oder Remifentanyl ($n=16$). Verabreichte Muskelrelaxantien umfassten Rocuronium ($n=17$), Cis-Atracurium ($n=14$), Mivacurium ($n=1$) und Succinylcholin ($n=1$). Die Dosierung der einzelnen Analgetika und Muskelrelaxantien zur Narkoseeinleitung unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Die Narkose wurde entweder intravenös mit Propofol (n = 15) oder mit volatilen Anästhetika (Sevofluran (n = 23) oder Desfluran (n = 7)) aufrechterhalten. Intraoperativ verabreichte Analgetika umfassten Fentanyl (n = 28) und / oder Remifentanyl (n = 18). Insgesamt beobachteten wir keine signifikanten Dosisunterschiede der intraoperativen Medikation zwischen Mid- und NoMid-Patienten. Eine ausführliche tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 1.(33)

Tabelle 1³³: Patientencharakteristika

	NoMid (n=30)	Mid (n=15)	p-Wert
Alter (Jahre)	71 (4,05)	71 (3,57)	0,837
Weibliches Geschlecht (%)	46,7	46,7	>0,999
BMI (kg*m ⁻²)	26,63 (3,37)	26,49 (3,67)	0,819
ASA	2 [2;3]	2 [1;3]	0,239
MMST	29 [27;30]	29 [24;30]	0,140
Handkraft (kg)	30,75 (10,33)	26,67 (9,61)	0,588
TUG (s)	8 [4;15]	9 [4;13]	0,106
CCI	0 [0;3]	0 [0;4]	0,157
Midazolam Prämedikation (mg*kg ⁻¹)		0,07 (0,02) (n=15)	
<i>OP-Typ</i>			
Abdominell (%)	33,33	33,33	>0,999
Intrathorakal (%)	3,33	3,33	>0,999
Muskuloskeletal (%)	63,34	63,34	>0,999
<i>Medikation zur Narkoseeinleitung</i>			
Propofol (mg*kg ⁻¹)	2,53 (0,93) (n=30)	2,16 (0,52) (n=15)	0,159
Fentanyl (µg*kg ⁻¹)	2,86 (0,82) (n=20)	3,39 (1,03) (n=10)	0,477
Remifentanyl (µg*kg ⁻¹ *min ⁻¹)	0,19 (0,05) (n=10)	0,22 (0,12) (n=6)	0,611
<i>Muskelrelaxanzien</i>			
Rocuronium (mg*kg ⁻¹)	0,52 (0,06) (n=10)	0,55 (0,14) (n=7)	0,333
Cistatracurium (mg*kg ⁻¹)	0,11 (0,02) (n=10)	0,10 (0,02) (n=4)	0,557
Succinylcholin (mg*kg ⁻¹)	-	1,01 (n=1)	
Mivacurium (mg*kg ⁻¹)	-	0,22 (n=2)	
<i>Medikation zur Aufrechterhaltung der Narkose</i>			
Propofol (mg*kg ⁻¹ *min ⁻¹)	5,65 (0,94) (n=11)	6,33 (0,71) (n=4)	0,441

Sevofluran (Vol%)	1,53 (0,31) (n=14)	1,56 (0,13) (n=9)	0,877
Desfluran (Vol%)	4,80 (0,86) (n=5)	5,17 (1,19) (n=2)	0,786
Fentanyl ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)†	3,80 (1,47) (n=19)	3,09 (0,67) (n=9)	0,349
Remifentanyl ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)††	0,15 (0,07) (n=10)	0,19 (0,09) (n=8)	0,211

Die Daten sind dargestellt als Mittelwert (Standardabweichung), Median mit Perzentilen (25.;75.) oder als Häufigkeit in Prozent.
†Kumulative Dosis bis zum Ende des intraoperativen EEG Segments
††Mittlere Laufrate während des intraoperativen EEG Segments
BMI: Body Mass Index, ASA: American Society of Anesthesiology Score, MMST: Mini Mental Status Test, TUG: Timed up and Go Test, CCI: Charlson Comorbidity Index

2.3.2. Baseline EEG

Während der Baseline EEG Messung am Vortag der geplanten Operation (keine Prämedikation bisher erfolgt) unterschied sich die Power innerhalb des α -Bandes nicht signifikant zwischen Mid (n = 11) und noMid (n = 19) Patienten (Mid: 6,07 [5,20 - 7,62] dB vs. noMid 5,12 [1,04 - 12,02] dB; p = 0,230, 95% CI der Differenz: -1,31 - 4,04).

2.3.3. Vor Narkoseeinleitung

Vor Beginn der Narkoseeinleitung zeigte sich eine signifikant geringere frontale α -Power in der Mid-Gruppe (Mid: -10,75 [-13,12 - -9,39] dB vs. noMid: -9,20 [-10,94 - -7,25] dB; p = 0,036; 95% CI der Differenz: -4,24 - -0,27) (Abbildung 1, 2, 3 (33)). Midazolam war die einzige unabhängige Variable, die in der logistischen Regression, in welche Alter (Jahre), präoperativer MMST, CCI und Midazolam-Gabe (kategoriale Variable) eingeschlossen wurden, signifikant mit der α -Power vor Narkoseeinleitung assoziiert war (p = 0,020) (Tabelle 2 des Papers (33)).

Vor Narkoseeinleitung bestand kein signifikanter Unterschied im β -, θ - oder δ -Frequenzbereich zwischen den beiden Gruppen (β -Power: Mid: -11,39 [-13,73 - -8,86] dB vs. noMid: -12,55 [-14,61 - -9,25] dB; p=0,828, 95% CI der Differenz: -1,82 – 2,29;

θ -Power: Mid -9,15 [-12,62 - -7,66] dB vs. noMid -7,88 [-9,28 - -6,35] dB, $p=0,102$, 95% CI der Differenz: -3,51- 0,40; δ -Power: Mid -2,85 [-4,21 - -0,77] dB vs. noMid -1,60 [-3,70 - 2,34] dB, $p=0,279$, 95% CI der Differenz: -3,01 - 1,28).

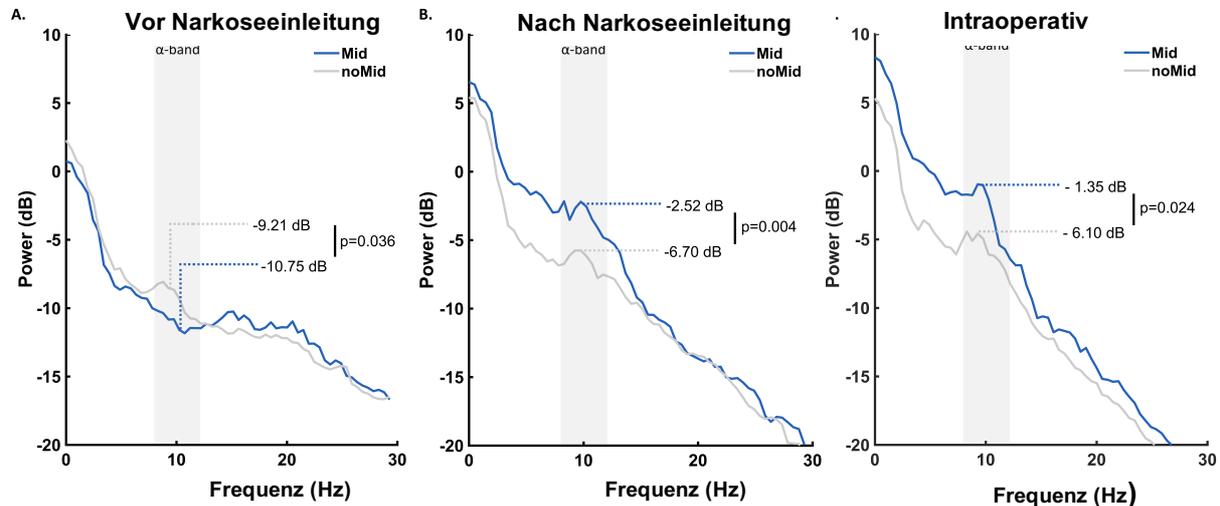


Abbildung 1³³: Leistungsspektren von noMid und Mid Patienten vor- und nach Narkoseeinleitung, sowie intraoperativ.

2.3.4. Nach Narkoseeinleitung

Nach Narkoseeinleitung stieg die frontale α -Power bei allen Patienten signifikant an ($p<0,001$). Mid-Patienten zeigten jedoch nach Einleitung eine deutlich höhere frontale α -Power als noMid-Patienten (Mid: -3,56 [-5,70 - -1,38] dB vs. noMid: -6,69 [-8,44 - -4,05] dB, $p = 0,004$, 95% CI der Differenz: 1,34 - 5,22) (Abbildung 1, 2, 3 (33)). In einer logistischen Regressionsanalyse, in die welche Alter (Jahre), Propofol Dosis ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Körpergewicht), präoperativer MMST und Midazolam-Gabe (kategoriale Variable) eingeschlossen wurde, war Midazolam der einzige signifikante Prädiktor für die α -Power nach Narkoseeinleitung ($p = 0,017$) (Tabelle 2 des Papers (33)).

Die β -Power unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen nach Narkoseeinleitung (Mid: -11,65 [-13,07 - -9,34] dB vs. noMid -12,65 [-14,76 - -10,77] dB, $p=0,211$, 95% CI der Differenz: -0,41 - 3,54). Die δ - und θ -Power stieg bei allen Patienten nach Narkoseeinleitung signifikant an (δ -Power: $p<0,001$; θ -Power: $p<0,001$). Die θ -Power war dabei bei Mid-Patienten signifikant höher als bei noMid-

Patienten (Mid: -1,63 [-4,18; -0,25] dB vs. noMid: -5,99 [-7,58 - -4,00] dB, $p=0,001$, 95% CI der Differenz: 1,76 – 5,74).

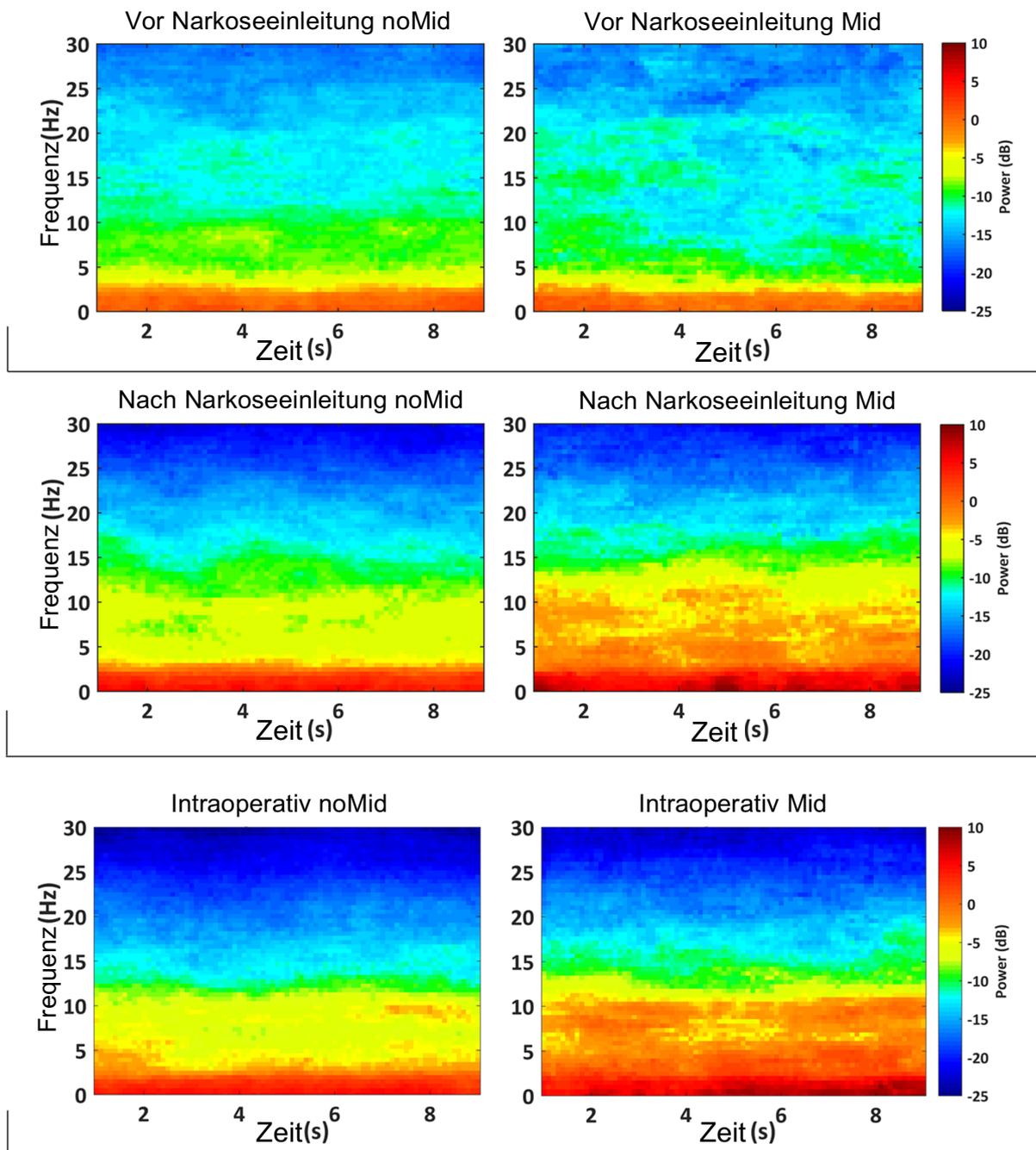


Abbildung 2³³: Gemittelte Power Spektrogramme in 10 sekundigen Zeitfenstern vor- und nach Narkoseeinleitung, sowie intraoperativ bei noMid und Mid Patienten

2.3.5. Intraoperativ

Das intraoperative EEG war dem EEG unmittelbar nach Narkoseeinleitung ähnlich. Bei allen Patienten war die frontale α -Power verglichen mit dem EEG vor

Narkoseeinleitung deutlich erhöht ($p < 0,001$). Mid-Patienten zeigten dabei genau wie unmittelbar nach Narkoseeinleitung eine höhere α -Power im Vergleich zu noMid-Patienten (Mid: -2,12 (-5,60- -0,51) dB vs. noMid: -6,10 [-10,49 - -1,60] dB, $p = 0,024$, 95% CI der Differenz: 0,95-5,35) (Abbildung 1, 2, 3 (33)). Die β -Power war im intraoperativen EEG über beide Gruppen signifikant niedriger als vor Narkoseeinleitung ($p = 0,015$). Die δ - und θ -Power dagegen war verglichen zum präoperativen Zustand bei allen Patienten signifikant erhöht (δ -Power: $p < 0,001$; θ -Power: $p < 0,001$). Genau wie direkt nach Narkoseeinleitung war die θ -Power bei Mid-Patienten auch intraoperativ signifikant höher als bei noMid-Patienten (Mid: -1,35 [-4,70 – 1,29] dB vs. noMid: -5,15 [-9,91 - -0,92] dB, $p = 0,032$, 95% CI der Differenz: 1,11 – 5,81).

Die intraoperative α -Power korrelierte mit Midazolam-Gabe (kategoriale Variable), dem während der Aufrechterhaltung der Narkose verabreichten Anästhetikum (kategoriale Variable: Propofol, Sevofluran oder Desfluran) und dem Alter (Jahre). In einer multivariaten logistischen Regression, die Midazolam-Gabe (kategoriale Variable), Alter (Jahre), zu Erhaltungszwecken verabreichtem Anästhetikum (kategoriale Variable: Propofol, Sevofluran oder Desfluran) und präoperativen MMST beinhaltete, blieben nur Alter, Anästhetikum und Midazolam-Gabe als unabhängige Prädiktoren für die intraoperative α -Power übrig ($R^2 = 0,36$, $p = 0,002$) (Tabelle 2 des Papers (33)).

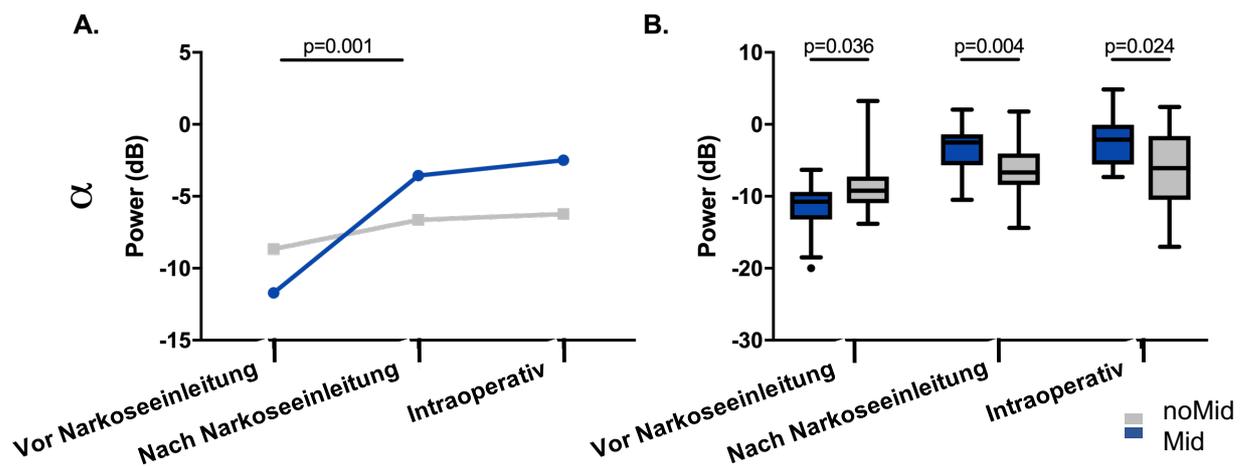


Abbildung 3³³: Alpha Power von noMid (grau) und Mid (blau) Patienten vor- und nach Narkoseeinleitung, sowie intraoperativ

2.4. Diskussion

Die intraoperative frontale α -Power war in unserer Studie nach oraler Gabe von Midazolam erhöht. Nach Gabe von Propofol zur Narkoseeinleitung zeigten unsere Patienten nach oraler Prämedikation mit Midazolam eine signifikant höhere frontale α -Power als Patienten ohne Prämedikation. Während der Aufrechterhaltung der Narkose blieb die α -Power bei prämedizierten Patienten höher. Dieser Befund stützt unsere Hypothese, dass die allosterische Voraktivierung des GABA_A-Rezeptors durch Midazolam die Narkoseeinleitung erleichtert, indem die Aktivierung einer kohärenten frontalen α -Power zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlusts unterstützt wird.(12, 34)

Eine orale Prämedikation mit Midazolam verursachte eine „paradoxe Erregung“ in den EEG-Aufzeichnungen vor Narkoseeinleitung, die durch eine Abnahme der α -Power und einer Tendenz zu einer höheren β -Power im EEG-Spektrum abgebildet wird. Dies steht im Einklang mit Daten früherer Studien, in denen festgestellt wurde, dass GABAerge Medikamente wie Midazolam, niedrig dosierte Anästhetika wie Propofol oder volatile Anästhetika eine Aktivierung hin zu schnellen EEG-Oszillationsfrequenzen induzieren. Es zeigt sich eine Beschleunigung der EEG-Oszillationsfrequenz trotz Sedierung und Schläfrigkeit der Patienten.(18, 35) Ein von

McCarthy und Kollegen veröffentlichtes mathematisches Modell schlägt vor, dass eine Wechselwirkung zwischen synaptischen GABA_A-Strömen und intrinsischen langsamen Kaliumströmen für diese paradoxe Erregung verantwortlich ist. Es wird angenommen, dass diese Ionenströme postsynaptische Neuronen in einen aktivierten Zustand versetzen, was zur Erzeugung von Asynchronität der β -Frequenz zwischen reziprok verbundenen kortikalen Interneuronen führt und Pyramidenzellen dazu veranlasst, ihr Spike-Verhalten gemäß dem β -Rhythmus des Interneurons zu strukturieren.(36)

Nach Einleitung der Vollnarkose mit Propofol, also einer hochdosierten GABA_A-Aktivierung, beobachteten wir bei allen Patienten einen Anstieg der frontalen α -Power, der θ -Power und der δ -Power, was mit Daten aus der Literatur übereinstimmt.(34) Bei höheren anästhetischen Dosen von Propofol dominiert die GABA-vermittelte postsynaptische Hemmung und ein frontaler α -Rhythmus wird induziert.(34) Diese kohärente frontale α -Power im EEG-Spektrum kennzeichnet einen stabilen Zustand der Bewusstlosigkeit unter Narkose und kann dem Anästhesisten in der klinischen Praxis als Marker für eine ausreichende Narkosetiefe dienen.(5) Ein von Ching und Kollegen publiziertes mathematisches Modell, das die Pathophysiologie dieses Phänomens untersucht hat, hebt die Rolle der GABAergen Übertragung hervor, die einen thalamokortikalen Rückkopplungsmechanismus auslöst, der zur synchronen Aktivität der frontalen Pyramidenzellen führt und somit den kohärenten α -Rhythmus erzeugt.(13) Unsere Daten stimmen mit diesem Modell überein und stützen den Zusammenhang zwischen der GABAergen Aktivierung und dem Auftreten von frontaler α -Power nach Einleitung der Anästhesie, da die GABA_A-Rezeptormodulation durch Gabe von Midazolam vor Narkoseeinleitung eine höhere α -Power verursachte. Die intraoperative frontale α -Power nimmt mit zunehmendem Alter ab.(8) Die Aufrechterhaltung der Vollnarkose mit volatilen Anästhetika führt zu einer etwas

höheren kohärenten frontalen α -Power im Vergleich zur Propofol-Anästhesie.(11) Diese Erkenntnisse stimmen mit unseren Daten überein, da wir eine Korrelation zwischen intraoperativer α -Power, Alter und Hypnotikum fanden. Wir konnten jedoch zusätzlich zeigen, dass eine Prämedikation mit Midazolam ebenfalls mit einer höheren intraoperativen frontalen α -Power assoziiert ist.

Obwohl sowohl Propofol als auch Midazolam primär GABA_A-evozierte Ströme potenzieren, wirken sie an unterschiedlichen Bindungsstellen des Rezeptors. Midazolam bindet vorwiegend an der α / γ -Grenzfläche und bewirkt eine positive allosterische Modulation durch Erhöhung der Bindungsaffinität für GABA.(37, 38) Propofol bindet an der β -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors, wodurch nicht nur die Kanalöffnungsfrequenz und die Bindungsaffinität für GABA erhöht, sondern der Rezeptor auch in Abwesenheit von endogenem GABA direkt aktiviert wird.(24-26) In embryonalen Hippocampus-Neuronen von Mäusen wurde gezeigt, dass Benzodiazepine und Propofol synergistisch auf den GABA_A-Rezeptor wirken. Bei kombinierter Verabreichung zeigten sie eine höhere Wirksamkeit als aufgrund der additiven Wirkung beider Arzneimittel zu erwarten gewesen wäre.(39) In unserer Studienkohorte zeigten prämedizierte Patienten einen Trend zu niedrigeren Propofol-Dosen zur Narkoseeinleitung im Vergleich zu Patienten ohne Prämedikation. Diese Beobachtung steht im Einklang mit in früheren Studien gesammelten Daten, in denen festgestellt wurde, dass nach einer Prämedikation mit Benzodiazepinen wie Midazolam geringere Propofol-Dosen zur Einleitung einer Narkose erforderlich waren, um zu Bewusstlosigkeit zu führen.(19, 20) Wir konnten zeigen, dass Propofol und Midazolam auch unter Vollnarkose einen synergistischen Effekt auf das EEG-Spektrum haben, da die intraoperative frontale α -Power bei Patienten, die beide Medikamente erhielten signifikant höher war. Ihre synergistische Wirkung bei der Untersuchung von Endpunkten wie Hypnose wurde zuvor auf die unterschiedlichen

Bindungsstellen am GABA_A-Rezeptor zurückgeführt.(40) Da Midazolam ein positiver allosterischer Modulator des GABA_A-Rezeptors ist, kann die beobachtete Wechselwirkung zwischen Midazolam und Propofol auch auf eine Potenzierung der Affinität des Rezeptors zum direkten Agonisten Propofol zurückzuführen sein (Abbildung 5(33)). Wir schlagen vor, dass die erhöhte intraoperative frontale α -Power bei prämedizierten Patienten mit einer allosterischen Modulation des GABA_A-Rezeptors zusammenhängt, die die GABAerge Wirkung von Propofol während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie erleichtert. Folglich liefern unsere Daten weitere Belege für eine Rolle von GABA-vermittelten Rückkopplungsmechanismen bei der Entstehung von frontaler α -Power unter Vollnarkose.

Die Ergebnisse dieser Studie bieten mehrere Anknüpfungspunkte für weitere Projekte. Da unsere Daten im Rahmen einer Beobachtungsstudie während der routinemäßigen Behandlung von Patienten erhoben wurden, wurden die Medikamentengaben und das Anästhesiemanagement nicht kontrolliert durchgeführt. Dies könnte unsere Ergebnisse verzerrt haben, obwohl keine signifikanten Unterschiede in der Dosierung von Opioiden und Muskelrelaxantien zwischen beiden Gruppen beobachtet wurden. Darüber hinaus wurde Midazolam nicht nach dem Zufallsprinzip, sondern nach klinischen Bedürfnissen der Patienten verabreicht. Benzodiazepine sind vor allem bei älteren Patienten mit beginnender oder leichter Demenz mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden und werden daher bei diesen Patienten zurückhaltend verordnet.(1, 2) Folglich haben diese Patienten unter Umständen seltener Midazolam erhalten. Der präoperative ASA-Score, MMSE, HGS, TUG und CCI unterschieden sich jedoch nicht zwischen beiden Gruppen oder korrelierten mit der Verabreichung von Midazolam oder α -Power. Wir nehmen daher an, dass beide Gruppen einen ähnlichen

präoperativen Gesundheitszustand, einen vergleichbaren präoperativen neurokognitiven Status und ein vergleichbares perioperatives Risiko hatten. Trotzdem konnten wir diesen Confounder im Rahmen dieser Beobachtungsstudie nicht vollständig ausschließen und es kann sein, dass dies unsere Ergebnisse verzerrt hat. Der Sedline EEG Neuromonitor ist einer der führenden Neuromonitore auf dem Markt und der Standardmonitor, der in unserer Klinik verwendet wird. Der EEG-Sensor wird von Masimo geliefert und das entsprechende Elektroden-Array verfügt über eine integrierte frontale Referenzelektrode. Da die Hirnregion, die in dieser Studie von Interesse war, ebenfalls frontal war, hätte eine Mastoidreferenz möglicherweise noch aussagekräftigere Ergebnisse liefern können. Nur in den Baseline-EEG-Aufzeichnungen wurde eine Mastoidreferenz verwendet. Die Power während dieser Aufzeichnungen war bei allen Patienten im Vergleich zu prä-, postinduktiven und intraoperativen EEG-Messungen deutlich höher. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die unterschiedliche Position der Referenzelektrode während dieser Aufnahmen zurückzuführen. Darüber hinaus sind unsere Daten in Bezug auf die geringe Stichprobengröße begrenzt, da nur 15 Patienten in unserer Kohorte präoperativ Midazolam erhielten. Dies hängt mit der allgemeinen klinischen Empfehlung für Anästhesisten zusammen, die Verabreichung von Benzodiazepinen bei älteren Patienten einzuschränken, da vermutet wird, dass eine Prämedikation das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Delirs erhöht.(1, 2) Da sich unsere Studie auf Patienten ab 65 Jahren konzentrierte und die EEG-Signaturen in hohem Maße mit dem Alter zusammenhängen, können die Beobachtungen nicht auf alle Altersgruppen angewendet werden.(8) Folglich sind größere Studien mit Patienten aller Altersgruppen erforderlich, in denen eine Prämedikation randomisiert kontrolliert erfolgt, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

Da in der klinischen Praxis trotz ihrer Limitationen noch vorwiegend Indices, wie der PSI oder BIS zur Einschätzung der Narkosetiefe verwendet werden, wäre es interessant zu untersuchen ob und inwiefern eine Prämedikation auch diese beeinflusst. Wir konnten zeigen, dass eine Prämedikation mit Midazolam einen signifikanten Einfluss auf die frontale α -Power hat. Gleichzeitig gelten Benzodiazepine wie Midazolam als Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs.(1) Ob es einen direkten Zusammenhang zwischen der intraoperativen α -Power und einem postoperativen Delir gibt, ist bisher nicht untersucht und bildet ebenfalls einen Ansatz für weitere Forschungsarbeiten, deren Ergebnisse es ermöglichen könnten Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Delirs schon während der Narkose anhand ihres EEGs zu identifizieren. Darüber hinaus ist der genaue zugrundeliegende pathophysiologische Zusammenhang zwischen Midazolam oder anderen Benzodiazepinen und dem Auftreten eines postoperativen Delirs bisher nicht gut beleuchtet und sollte in Zukunft besser untersucht werden.

Diese Studie zeigt eine signifikant stärkere Aktivierung der frontalen α -Power als Reaktion auf die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Anästhesie bei Patienten, die eine Prämedikation mit Midazolam erhielten. Diese Erkenntnis liefert weitere Belege für die Rolle der GABAergen Übertragung beim Auftreten einer kohärenten frontalen α -Aktivierung bei Bewusstseinsverlust, die durch Anästhetika vermittelt wird, und legt nahe, dass eine Prämedikation mit Midazolam die Aktivierung des GABA_A-Rezeptors aufgrund einer allosterischen Modulation des Rezeptors erleichtert.

2.5. Aufstellung der selbst erbrachten Leistungen

Im Rahmen dieser Doktorarbeit war ich zunächst gemeinsam mit anderen Doktoranden für das Screening und den Patienteneinschluss, sowie die Erhebung der

Patientencharakteristika verantwortlich. Anschließend habe ich erneut in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe die EEGs aufgezeichnet und diese später ausgewertet. Dies erfolgte mithilfe eines individuell für diese Studie angepassten Matlab Skripts, welches ich mit Hilfe der Co-Autoren (Gregor Lichtner und Devika Kishnan) auf Basis eines publizierten Skripts von Cornelissen und Kollegen angefertigt habe.(15) Die statistische Auswertung der Ergebnisse habe ich eigenständig vorgenommen. Die Auswahl der statistischen Methoden sowie die Einordnung der Ergebnisse und die Einschätzung deren Relevanz sowie Limitationen erfolgte in Zusammenarbeit mit der Letztautorin des Papers, Dr. med. Susanne Koch, und Prof. Dr. med. Claudia Spies. Vor dem Verfassen des Manuskripts habe ich eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. Darüber hinaus habe ich das gesamte Manuskript der Publikation inklusive aller Graphiken erstellt, die Änderungsvorschläge der Co-Autoren eingearbeitet und die Revision des Papers bearbeitet.

2.6. Literaturverzeichnis

1. 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 Jun;76(6):394-403. PubMed PMID: 20473252. Epub 2010/05/18.
2. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1):177-83. PubMed PMID: 19050611. Pubmed Central PMCID: PMC2700732. Epub 2008/12/04.
3. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Apr;34(4):192-214. PubMed PMID: 28187050. Epub 2017/02/12.
4. Palanca BJ, Mashour GA, Avidan MS. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Oct;22(5):553-9. PubMed PMID: 19652597. Epub 2009/08/05.
5. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015 Oct;123(4):937-60. PubMed PMID: 26275092. Pubmed Central PMCID: PMC4573341. Epub 2015/08/15.
6. Drover D, Ortega HR. Patient state index. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Mar;20(1):121-8. PubMed PMID: 16634419. Epub 2006/04/26.
7. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index. *British journal of anaesthesia.* 2003 Sep;91(3):329-35. PubMed PMID: 12925469. Epub 2003/08/20.
8. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, Zhou DW, Solt K, Brown EN. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *British journal of anaesthesia.* 2015 Jul;115 Suppl 1:i46-i57. PubMed PMID: 26174300. Pubmed Central PMCID: 4501918.
9. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *The New England journal of medicine.* 2008 Mar 13;358(11):1097-108. PubMed PMID: 18337600. Epub 2008/03/14.
10. Babadi B, Brown EN. A review of multitaper spectral analysis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014 May;61(5):1555-64. PubMed PMID: 24759284. Epub 2014/04/25.
11. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, Purdon PL. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology.* 2014 Nov;121(5):990-8. PubMed PMID: 25233374. Pubmed Central PMCID: 4206606.
12. 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. *British journal of anaesthesia.* 2001 Sep;87(3):421-8. PubMed PMID: 11517126. Epub 2001/08/23.
13. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010 Dec 28;107(52):22665-70. PubMed PMID: 21149695. Pubmed Central PMCID: 3012501.

14. Akeju O, Pavone KJ, Thum JA, Firth PG, Westover MB, Puglia M, Shank ES, Brown EN, Purdon PL. Age-dependency of sevoflurane-induced electroencephalogram dynamics in children. *British journal of anaesthesia*. 2015 Jul;115 Suppl 1:i66-i76. PubMed PMID: 26174303. Pubmed Central PMCID: PMC4501917. Epub 2015/07/16.
15. Cornelissen L, Kim SE, Purdon PL, Brown EN, Berde CB. Age-dependent electroencephalogram (EEG) patterns during sevoflurane general anesthesia in infants. *eLife*. 2015 Jun 23;4:e06513. PubMed PMID: 26102526. Pubmed Central PMCID: PMC4502759. Epub 2015/06/24.
16. Giattino CM, Gardner JE, Sbahi FM, Roberts KC, Cooter M, Moretti E, Browndyke JN, Mathew JP, Woldorff MG, Berger M, Investigators M-P. Intraoperative Frontal Alpha-Band Power Correlates with Preoperative Neurocognitive Function in Older Adults. *Front Syst Neurosci*. 2017;11:24. PubMed PMID: 28533746. Pubmed Central PMCID: PMC5420579. Epub 2017/05/24.
17. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Friedman H, Locniskar A, Shader RI. A large-sample study of diazepam pharmacokinetics. *Ther Drug Monit*. 1989 Nov;11(6):652-7. PubMed PMID: 2512694. Epub 1989/11/01.
18. Veselis RA, Reinsel R, Alagesan R, Heino R, Bedford RF. The EEG as a monitor of midazolam amnesia: changes in power and topography as a function of amnesic state. *Anesthesiology*. 1991 May;74(5):866-74. PubMed PMID: 2021203. Epub 1991/05/01.
19. Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *British journal of anaesthesia*. 1991 Nov;67(5):539-45. PubMed PMID: 1751266. Epub 1991/11/01.
20. 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 May;48(5):439-45. PubMed PMID: 11394510. Epub 2001/06/08.
21. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *Br J Pharmacol*. 2006 Aug;148(7):984-90. PubMed PMID: 16783415. Pubmed Central PMCID: PMC1751932. Epub 2006/06/20.
22. 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 Aug;145(7):894-906. PubMed PMID: 15912137. Pubmed Central PMCID: PMC1576208. Epub 2005/05/25.
23. Bai D, Pennefather PS, MacDonald JF, Orser BA. The general anesthetic propofol slows deactivation and desensitization of GABA(A) receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999 Dec 15;19(24):10635-46. PubMed PMID: 10594047. Epub 1999/12/14.
24. 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 Nov;104(3):619-28. PubMed PMID: 1665745. Pubmed Central PMCID: PMC1908220. Epub 1991/11/01.
25. Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology*. 1993 Oct;79(4):781-8. PubMed PMID: 8214758. Epub 1993/10/01.

26. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, Zaugg M, Vogt KE, Ledermann B, Antkowiak B, Rudolph U. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J.* 2003 Feb;17(2):250-2. PubMed PMID: 12475885. Epub 2002/12/12.
27. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science.* 2008 Nov 7;322(5903):876-80. PubMed PMID: 18988836. Pubmed Central PMCID: PMC2743249. Epub 2008/11/08.
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. PubMed PMID: 3558716. Epub 1987/01/01.
29. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Feb;39(2):142-8. PubMed PMID: 1991946. Epub 1991/02/01.
30. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonnel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011 Dec;20(10):1727-36. PubMed PMID: 21479777. Pubmed Central PMCID: PMC3220807. Epub 2011/04/12.
31. Siciliani O, Schiavon M, Tansella M. Anxiety and EEG alpha activity in neurotic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1975 Aug;52(2):116-31. PubMed PMID: 1096540. Epub 1975/08/01.
32. Bokil H, Andrews P, Kulkarni JE, Mehta S, Mitra PP. Chronux: a platform for analyzing neural signals. *Journal of neuroscience methods.* 2010 Sep 30;192(1):146-51. PubMed PMID: 20637804. Pubmed Central PMCID: PMC2934871. Epub 2010/07/20.
33. Windmann V, Spies C, Brown EN, Kishnan D, Lichtner G, Koch S, BioCog Study G. Influence of midazolam premedication on intraoperative EEG signatures in elderly patients. *Clin Neurophysiol.* 2019 Sep;130(9):1673-81. PubMed PMID: 31351371. Epub 2019/07/28.
34. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K, Merhar R, Brown EN. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2013 Mar 19;110(12):E1142-51. PubMed PMID: 23487781. Pubmed Central PMCID: PMC3607036. Epub 2013/03/15.
35. Feshchenko VA, Veselis RA, Reinsel RA. Comparison of the EEG effects of midazolam, thiopental, and propofol: the role of underlying oscillatory systems. *Neuropsychobiology.* 1997;35(4):211-20. PubMed PMID: 9246224. Epub 1997/01/01.
36. McCarthy MM, Brown EN, Kopell N. Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during propofol-induced paradoxical excitation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2008 Dec 10;28(50):13488-504. PubMed PMID: 19074022. Pubmed Central PMCID: PMC2717965. Epub 2008/12/17.
37. Berezhnoy D, Nyfeler Y, Gonthier A, Schwob H, Goeldner M, Sigel E. On the benzodiazepine binding pocket in GABAA receptors. *The Journal of biological chemistry.* 2004 Jan 30;279(5):3160-8. PubMed PMID: 14612433. Epub 2003/11/13.
38. Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, Seeburg PH. Importance of a novel GABAA receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature.* 1989 Apr 13;338(6216):582-5. PubMed PMID: 2538761. Epub 1989/04/13.

39. 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 Dec;89(6):1444-54. PubMed PMID: 9856719. Epub 1998/12/18.
40. Hendrickx JF, Eger EI, 2nd, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg*. 2008 Aug;107(2):494-506. PubMed PMID: 18633028. Epub 2008/07/18.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Victoria Windmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss einer Prämedikation mit Midazolam auf das intraoperative EEG“ / „The Influence of premedication with midazolam on the intraoperative EEG“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

14.04.2020

Unterschrift

4. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Victoria Windmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Windmann V**, Spies C, Brown EN, Kishnan D, Lichtner G, Koch S, BioCog Study G. Influence of midazolam premedication on intraoperative EEG signatures in elderly patients. Clin Neurophysiol. 2019

- Screening und Rekrutierung potentieller Studienpatienten, Erheben der Patientencharakteristika in Zusammenarbeit mit anderen Doktoranden der Studie
- Generieren der in der Publikation untersuchten Hypothesen in enger Zusammenarbeit mit Dr. med. Susanne Koch
- Aufzeichnung der EEGs prä- und intraoperativ
- Präprozessierung der EEGs und Auswahl der auszuwertenden Zeitfenster
- Erstellung des Matlab Skripts zur Auswertung der EEG-Daten
- Literaturrecherche zur Einordnung der Publikation in den wissenschaftlichen Kontext
- Statistische Auswertung der Daten
- Würdigung der Ergebnisse mit Identifikation der relevanten Aussagen sowie ihrer Limitationen
- Anfertigung des Manuskripts: Verfassen des gesamten Papers (Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion) sowie eigenständige Erstellung aller Graphiken und Tabellen, Einarbeiten von Kommentaren und Änderungsvorschlägen der Co-Autoren
- Bearbeitung der Revision des Papers, Umsetzung der Kommentare der Reviewer

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

5. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"NEUROSCIENCES"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 261 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	40,834	32.635	0.069940
2	NATURE NEUROSCIENCE	59,426	19.912	0.153710
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	18,783	15.872	0.041490
4	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	25,391	15.557	0.040790
5	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	8,900	15.071	0.010130
6	Annual Review of Neuroscience	13,320	14.675	0.016110
7	NEURON	89,410	14.318	0.216730
8	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	13,065	14.163	0.015550
9	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
10	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
11	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	9,079	11.613	0.008600
12	TRENDS IN NEUROSCIENCES	20,061	11.439	0.026860
13	BRAIN	52,061	10.840	0.075170
14	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,080	10.602	0.010720
15	ANNALS OF NEUROLOGY	37,251	10.244	0.053390
16	Translational Stroke Research	2,202	8.266	0.005260
17	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	24,279	8.037	0.048460
18	NEUROSCIENTIST	4,738	7.461	0.008730
19	NEURAL NETWORKS	10,086	7.197	0.015290
20	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	3,924	6.875	0.006040
21	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
22	CURRENT OPINION IN NEUROBIOLOGY	14,190	6.541	0.034670
23	Molecular Neurodegeneration	3,489	6.426	0.009850
24	CEREBRAL CORTEX	29,570	6.308	0.058970
25	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	12,583	6.306	0.026850
26	BRAIN PATHOLOGY	4,952	6.187	0.007750
27	Brain Stimulation	4,263	6.120	0.014510
28	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,654	6.059	0.006350
29	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,450	6.045	0.028280
30	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	176,157	5.970	0.265950
31	Molecular Autism	1,679	5.872	0.006320
31	Translational Neurodegeneration	589	5.872	0.002280
33	GLIA	13,417	5.846	0.020530
34	Neurotherapeutics	3,973	5.719	0.008980
35	PAIN	36,132	5.559	0.038000
36	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
37	Acta Neuropathologica Communications	2,326	5.414	0.011550
38	Multiple Sclerosis Journal	10,675	5.280	0.021890

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
39	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	16,259	5.227	0.031390
40	Journal of Neuroinflammation	9,761	5.193	0.024860
41	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,989	5.182	0.004700
42	Annual Review of Vision Science	227	5.140	0.001660
43	SLEEP	20,547	5.135	0.025870
44	MOLECULAR NEUROBIOLOGY	10,183	5.076	0.023310
45	NEUROENDOCRINOLOGY	4,670	5.024	0.005340
46	Alzheimers Research & Therapy	2,192	5.015	0.008470
47	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	14,508	5.002	0.021130
48	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
49	CORTEX	9,506	4.907	0.023240
50	NEUROPSYCHOLOGY REVIEW	2,996	4.894	0.004070
51	JOURNAL OF PAIN	9,264	4.859	0.016890
52	Developmental Cognitive Neuroscience	1,964	4.815	0.008170
53	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
54	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
55	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,377	4.649	0.006450
56	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,206	4.621	0.019350
57	JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY	37,022	4.609	0.030710
58	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	48,647	4.540	0.045010
59	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870
60	EXPERIMENTAL NEUROLOGY	20,806	4.483	0.027350
61	NEUROBIOLOGY OF AGING	21,914	4.454	0.044830
62	Frontiers in Cellular Neuroscience	7,825	4.300	0.031560
63	NEUROPHARMACOLOGY	19,698	4.249	0.037040
64	Brain Structure & Function	5,283	4.231	0.016860
65	ACS Chemical Neuroscience	4,336	4.211	0.013270
66	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
67	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
67	Neurophotonics	533	4.129	0.002070
69	Current Neuropharmacology	2,851	4.068	0.004520
70	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,344	4.010	0.010200
71	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,259	3.981	0.014550
72	HIPPOCAMPUS	8,831	3.966	0.015070
73	Journal of Neural Engineering	5,551	3.920	0.009750
74	Frontiers in Molecular Neuroscience	2,881	3.902	0.009790

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "NEUROSCIENCES"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
75	CELLULAR AND MOLECULAR NEUROBIOLOGY	4,181	3.895	0.005930
76	CEPHALALGIA	8,721	3.882	0.013940
77	Frontiers in Neuroscience	9,487	3.877	0.034530
78	Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	4,325	3.865	0.009120
79	NEUROINFORMATICS	1,104	3.852	0.002820
80	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	7,401	3.842	0.014960
81	Experimental Neurobiology	704	3.810	0.002320
82	Dialogues in Clinical Neuroscience	2,851	3.671	0.004850
83	Journal of Neuroimmune Pharmacology	2,439	3.664	0.005570
84	ACN Neuro	000	3.617	0.002520
85	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	18,399	3.614	0.023070
86	NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL	3,337	3.608	0.009940
87	Frontiers in Aging Neuroscience	4,995	3.582	0.016550
88	Frontiers in Neurology	4,272	3.508	0.015580
89	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,106	3.500	0.003410
89	Social Cognitive and Affective Neuroscience	6,443	3.500	0.020770
91	GENES BRAIN AND BEHAVIOR	3,477	3.496	0.005830
92	CNS Neuroscience & Therapeutics	2,992	3.495	0.007540
93	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,252	3.490	0.008680
94	Cognitive Computation	1,049	3.479	0.002360
95	Current Neurology and Neuroscience Reports	2,770	3.478	0.007410
96	JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE	17,628	3.476	0.040410
97	JOURNAL OF COGNITIVE NEUROSCIENCE	16,920	3.468	0.020380
98	Molecular Brain	2,155	3.449	0.006430
99	BRAIN RESEARCH BULLETIN	9,424	3.440	0.007350
100	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,092	3.433	0.007460
101	Cognitive Neuroscience	521	3.417	0.001600
102	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	2,624	3.403	0.005510
103	JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY	31,229	3.400	0.016630
104	JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY	5,766	3.392	0.007640
105	NEUROSCIENCE	45,498	3.382	0.052820
92	CNS Neuroscience & Therapeutics	2,992	3.495	0.007540
93	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,252	3.490	0.008680
94	Cognitive Computation	1,049	3.479	0.002360
95	Current Neurology and Neuroscience Reports	2,770	3.478	0.007410

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "NEUROSCIENCES"

6. Publikation

Windmann V, Spies C, Brown EN, Kishnan D, Lichtner G, Koch S, BioCog Study G. Influence of midazolam premedication on intraoperative EEG signatures in elderly patients. *Clin Neurophysiol.* 2019 Sep;130(9):1673-81. PubMed PMID: 31351371. Epub 2019/07/28.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.035>

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Publikationsliste

1. **Windmann V**, Spies C, Brown EN, Kishnan D, Lichtner G, Koch S, BioCog Study G. Influence of midazolam premedication on intraoperative EEG signatures in elderly patients. *Clin Neurophysiol.* 2019 Sep;130(9):1673-81. PubMed PMID: 31351371. Epub 2019/07/28.
2. **Windmann V**, Spies C, Knaak C, Wollersheim T, Piper SK, Vorderwulbecke G, Kurpanik M, Kuenz S, Lachmann G, Consortium B. Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Sep 3. PubMed PMID: 31486622. Epub 2019/09/06.
3. Lachmann G, Kant I, Lammers F, **Windmann V**, Spies C, Speidel S, Borchers F, Hadzidiakos D, Hendrikse J, Winterer G, de Bresser J, Consortium B. Cerebral microbleeds are not associated with postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in older individuals. *PloS one.* 2019;14(6):e0218411. PubMed PMID: 31199858. Pubmed Central PMCID: PMC6568413. Epub 2019/06/15.
4. Knaak C, Wollersheim T, Morgeli R, Spies C, Vorderwulbecke G, **Windmann V**, Kuenz S, Kurpanik M, Lachmann G. Risk Factors of Intraoperative Dysglycemia in Elderly Surgical Patients. *Int J Med Sci.* 2019;16(5):665-74. PubMed PMID: 31217734. Pubmed Central PMCID: PMC6566747. Epub 2019/06/21.
5. Lachmann G, Spies C, **Windmann V**, Wollersheim T, Engelhardt LJ, Winterer G, Kuehn S, Group BS. Impact of Intraoperative Hyperglycemia on Brain Structures and Volumes. *J Neuroimaging.* 2019 Mar;29(2):260-7. PubMed PMID: 30468268. Epub 2018/11/24.
6. Koch S, Feinkohl I, Chakravarty S, **Windmann V**, Lichtner G, Pischon T, Brown E, Spies C. Cognitive impairment is associated with absolute intraoperative frontal α -band power but not with baseline α -band power - a pilot study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* **Accepted** 2019/08/26.

9. Danksagung

Vielen Dank an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Charité- Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung dieses Forschungsthemas, die hilfreichen und kritischen Diskussionen, sowie die ermutigende Förderung.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Susanne Koch für die enge Betreuung während der Promotion und darüber hinaus bedanken. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche waren stets eine große Hilfe für mich und haben mich positiv beeinflusst und ermutigt.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei dem BioCog Studienteam für die gute Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Freunden, Studienkollegen und Julius Grunow, die mich auch in schwierigen Zeiten stets unterstützt haben. Dies war ein großer Rückhalt für mich, der zu einem großen Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen hat.

Ganz besonders danken möchte ich meinen Eltern, die mir durch ihre große Unterstützung und ihren bedingungslosen Rückhalt nicht nur das Anfertigen dieser Promotion, sondern meinen gesamten bisherigen Lebensweg ermöglicht haben.