

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

DISSERTATION

Peri- und intraoperative EEG-Signaturen bei Neugeborenen
und Säuglingen während einer Sevofluran-Narkose/
Peri- and intraoperative EEG signatures in newborns
and infants during sevoflurane anesthesia

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Helge Gertrud Nagelsmann
aus Stuttgart

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort

Mein Anteil beruht auf der Mitarbeit bei der Datenerhebung, der Prozessierung der EEG-Daten und der Erstellung der Datenbank der Retro-Baby-Studie. Nach Fertigstellung der Datenbank berechnete ich die Variablen und führte die statistische Auswertung durch. Auf Grundlage dieser Ergebnisse verfasste ich die vorliegende Dissertation.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Journal of Clinical Neurophysiology am 05.10.2021 publiziert.

Peri- and intraoperative EEG signatures in newborns and infants.

Markus M, Nagelsmann H, Schneider M, Rupp L, Spies C, Koch S.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als Poster auf dem 65. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) vom 10.–12.03.2021 im digitalen Format von Herr Dr. med. Markus vorgestellt.

Inhalt

Vorwort.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abstrakt.....	7
Abstract.....	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Allgemeinanästhesie mit Sevofluran bei Neugeborenen und Säuglingen im ersten Lebensjahr.....	11
1.2 Gehirnentwicklung im ersten Lebensjahr.....	13
1.3 Neurotoxizität durch Anästhetika?.....	13
1.4 Das Elektroenzephalogramm.....	14
1.5 Der Narcotrend®-Monitor.....	15
1.6 Intraoperative EEG-Charakteristika bei Neugeborenen und Säuglingen im ersten Lebensjahr.....	17
1.7 Anästhetika.....	18
1.7.1 Einführung.....	18
1.7.2 Sevofluran.....	18
1.7.2.1 Sevofluran-EEG bei Erwachsenen.....	20
1.7.3 Remifentanil.....	20
1.7.3.1 Remifentanil-EEG bei Erwachsenen.....	21
1.8 Fragestellung.....	22
2 Methoden.....	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Stichprobenauswahl.....	23
2.3 Erhebung der Patientendaten.....	24
2.3.1 Intraoperativ-Gruppe.....	24

2.3.2	Dynamik-Gruppe.....	25
2.4	Medikamentengabe.....	26
2.5	EEG-Aufzeichnung.....	26
2.6	EEG-Datenprozessierung.....	28
2.7	Durchführung der Alterskorrektur.....	30
2.8	EEG-Datenanalyse.....	30
2.8.1	Statistische Analyse.....	30
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Intraoperativ-Gruppe.....	33
3.1.1	Stichprobenbeschreibung.....	33
3.1.2	Medikamentengabe.....	34
3.1.3	Intraoperative EEG-Signatur.....	37
3.2	Dynamik-Gruppe.....	39
3.2.1	Stichprobenbeschreibung.....	39
3.2.2	Medikamentengabe.....	41
3.2.3	EEG-Dynamik über die Anästhesie.....	44
4	Diskussion.....	48
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	48
4.2	Einfluss der Anästhetika auf das EEG.....	49
4.3	Peri- und intraoperative EEG-Signatur von Neugeborenen und Säuglingen.....	49
4.3.1	Totale EEG-Power.....	49
4.3.2	Relative Bandleistungen und SEF95.....	50
4.4	Limitationen.....	55
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	56
5	Literaturverzeichnis.....	58
	Eidesstattliche Versicherung.....	65
	Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	67
	Lebenslauf.....	68

Publikationsliste	69
Danksagung	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Bandleistungen des Gesamtspektrums.	16
Abbildung 2: Berechnung des Powerspektrums.	17
Abbildung 3: Flussdiagramm der Patientendatenerhebung der Intraoperativ-Gruppe.	24
Abbildung 4: Flussdiagramm der Patientendatenerhebung der Dynamik-Gruppe..	26
Abbildung 5: Darstellung der Elektrodenpositionen.	27
Abbildung 6: Event-Marker der Dynamik-Gruppe.	28
Abbildung 7: EEG Viewer.	29
Abbildung 8: EEG-Parameter intraoperativ.....	39
Abbildung 9: Heatmap relative Bandleistungen.	46
Abbildung 10: EEG-Parameter des Leistungsspektrums.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Intraoperativ-Gruppe nach Altersgruppe....	34
Tabelle 2: Medikation der Intraoperativ-Gruppe.....	36
Tabelle 3: Parameter des EEG-Leistungsspektrums für die vier Altersgruppen intraoperativ.....	37
Tabelle 4: Patientencharakteristika der Dynamik-Gruppe nach Altersgruppen.....	41
Tabelle 5: Prämedikation und Medikamente der Dynamik-Gruppe zum Zeitpunkt Einleitung, LOC, OP und Extubation nach Altersgruppe.	43
Tabelle 6: Analgetika der Dynamik-Gruppe.	44
Tabelle 7: Parameter des EEG-Leistungsspektrums für die Altersgruppe 0–6 Monate	45
Tabelle 8: Parameter des EEG-Leistungsspektrums für die Altersgruppe 7–12 Monate	45

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
Base	Baseline
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	Englisch
Ex	Extubation
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LOC	loss of consciousness
M	Mittelwert
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
min	Minute
ml	Milliliter
µg	Mikrogramm
ns	nicht signifikant
OP	Operation
p	Signifikanzniveau
s.	siehe
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
SOP	Standard Operating Procedure
SSW	Schwangerschaftswoche
µV ²	Mikrovolt
Vol.-%	Volumenprozent

Abstrakt

Hintergrund

Bei Neugeborenen und Säuglingen (≤ 1 Jahr) ist das intraoperative Elektroenzephalogramm (EEG) unzureichend charakterisiert und eine valide Narkosetiefenüberwachung ist ausstehend.

Ziel dieser retrospektiven Beobachtungsstudie ist es, EEG-Signaturen bei Neugeborenen und Säuglingen während einer Allgemeinanästhesie mit Sevofluran zu charakterisieren.

Methoden

Frontale EEGs, aufgenommen in der Charité vom 01.05.2018 bis 30.06.2019, von 207 Kindern (≤ 1 Jahr), die eine Allgemeinanästhesie mit Sevofluran erhielten, konnten aus dem Narcotrend Monitor heruntergeladen werden.

Ein intraoperatives EEG wurde bei 115 Patienten ausgewertet: 0–3 Monate (n=27), 4–6 Monate (n=30), 7–9 Monate (n=29) und 10–12 Monate (n=29). Bei weiteren 20 Patienten, 0–6 Monate (n=10) und 7–12 Monate (n=10), waren perioperative EEG-Event-Marker vorhanden (präoperativer Wachzustand [Base], Bewusstseinsverlust, Op[eration] und Ex[tubation]), um die perioperative EEG-Dynamik zu analysieren.

Analysiert wurden die totale EEG-Power (μV^2), die relative β -, α -, θ - und δ -Power (%) sowie die Spektrale Eckfrequenz 95 (SEF95 in Hz). Alle Werte sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Ergebnisse

Intraoperativ ist über alle Altersgruppen (0–3, 4–6, 7–9, 10–12 Monate) die relative δ -Power das dominierende Frequenzband mit einem Abfall bei zunehmendem Alter (von 0–3 Monaten: Mittelwert [Standardabweichung]: 80,5 % [10,5 %] zu 4–6 Monaten: 61,8 % [17,2 %], $p < 0,006$ und von 4–6 Monaten: 61,8 % [17,2 %] zu 7–9 Monaten: 47 % [16,6 %], $p < 0,022$). Die θ -Power ist schon mit 0–3 Monaten vorhanden und zeigt sich über alle Altersgruppen relativ stabil. Für alle weiteren Parameter zeigt sich ein Anstieg der schnelleren Frequenzbänder und der totalen Power, vor allem zwischen 0–3 zu 4–6 Monaten (totale Power 228,8 zu 741,2 μV^2 [226,5 zu 483,1 μV^2], $p < 0,001$), β -Power (3,2 zu 10,9 % [2,9 zu 7,4 %], $p < 0,001$), α -Power (4,6 zu 14,4 % [4,5 zu 9,1 %], $p < 0,001$), SEF95 (5 zu 13,4 Hz [3,8 zu 4,6 Hz], $p < 0,006$).

Die perioperative EEG-Dynamik im Alter von 0–6 Monaten ist gering ausgeprägt. Sie zeigt eine hohe relative δ -Power (Mittel: ~84 %), die intraoperativ lediglich leicht abfällt (OP: 74 %). Die älteren Säuglinge (7–12 Monate) zeigen eine stärkere Dynamik mit einem Abfall der δ -Power von Base (84,8 % [7,1 %]) bis OP (54,5 % [17,7 %]) und einem Anstieg der schnelleren Frequenzen zur OP (α -Power: 18,1 [10,7%], β -Power: 11,8% [7,4%]) und Ex (α -Power: 8,5 % [8,1 %], β -Power: 22,4 % [20,1 %]). Die totale Power zeigt in beiden Altersgruppen zur Extubation eine deutliche Abnahme, wobei diese Dynamik mit 7–12 Monaten deutlich ausgeprägter ist.

Schlussfolgerung

Während einer Allgemeinanästhesie mit Sevofluran zeigt das EEG im ersten Lebensjahr charakteristische Veränderungen. Prospektive Studien sollten dies validieren, um zukünftig ein zuverlässiges EEG-Monitoring bei dieser vulnerablen Patientengruppe zu ermöglichen.

Abstract

Background

In newborns and infants (≤ 1 year) the intraoperative electroencephalogram (EEG) is insufficiently characterised and a valid monitoring of depth of anaesthesia is warranted. The aim of this retrospective observational study is to characterise the EEG signatures in newborns and infants during a general anaesthesia with sevoflurane.

Methods

Frontal EEGs from 207 children (≤ 1 year) who received general anaesthesia with sevoflurane recorded at the Charité from 01.05.2018 until 30.06.2019 could be downloaded from the Narcotrend monitor.

An intraoperative EEG of 115 patients was analysed: 0–3 months ($n=27$), 4–6 months ($n=30$), 7–9 months ($n=29$) and 10–12 months ($n=29$). In a further 20 patients, divided into 0–6 months ($n=10$) and 7–12 months ($n=10$), perioperative EEG event markers were available (base[line], loss of consciousness, OP[eration] and Ex[tubation]) to analyse the perioperative EEG dynamics.

The total EEG-power (μV^2), the relative β -, α -, θ - und δ -power (%), as well as the spectral edge frequency 95 (SEF95 in Hz) were analysed. All data are given as median and standard deviation.

Results

Intraoperatively the dominating frequency is the relative δ -power across all age groups (0–3, 4–6, 7–9, 10–12 months) with a decline at increasing age (from 0–3 months: median [standard deviation]: 80,5 % [10,5 %] to 4–6 months: 61,8 % [17,2 %], $p<0,006$ and from 4–6 months: 61,8 % [17,2 %] to 7–9 months: 47 % [16,6 %], $p<0,022$). The θ -power is already present at 0–3 months and proves relatively stable through all age groups. For all further parameters there is an increase of the faster frequencies and of the total power, especially between 0–3 to 4–6 months (total power (228,8 to 741,2 μV^2 [226,5 to 483,1 μV^2], $p<0,001$), β -power (3,2 to 10,9 % [2,9 to 7,4 %], $p<0,001$), α -power (4,6 to 14,4 % [4,5 to 9,1 %], $p<0,001$), SEF95 (5 to 13,4 Hz [3,8 to 4,6 Hz], $p<0,006$).

The perioperative EEG dynamic at 0–6 months is poorly modulated. It shows a high relative δ -power (mean: ~ 84 %), which merely declines slightly intraoperatively (OP: 74 %). The older infants (7–12 months), show a stronger dynamic with a decline of the

δ -power from base (84,8 % [7,1 %]) to OP (54,5 % [17,7 %]) and an increase of the faster frequencies to OP (α -power: 18,1 [10,7%], β -power: 11,8% [7,4%]) and Ex (α -power: 8,5 % [8,1 %], β -power: 22,4 % [20,1 %]). The total power shows a distinct decrease to extubation in both age groups while at 7–12 months this dynamic is considerably more pronounced.

Conclusion

During a general anaesthesia with sevoflurane in the first year of life, the EEG shows characteristic changes. Prospective studies should validate this to enable a reliable EEG monitoring in this vulnerable patient group in the future.

1 Einleitung

1.1 Allgemeinanästhesie mit Sevofluran bei Neugeborenen und Säuglingen im ersten Lebensjahr

Allgemeinanästhesie

In der Literatur lassen sich verschiedene Möglichkeiten finden, um eine Allgemeinanästhesie zu definieren.

Brown et al. beschreiben sie 2010 als einen durch Medikamente induzierten, reversiblen Zustand. Dieser neurophysiologische Status gehe mit dem Verlust des Bewusstseins, Amnesie, Analgesie und Immobilität einher, wobei die physiologische Stabilität erhalten bleibt. Zur Erreichung dieses Zustands müssen verschiedene Anästhetika im Rückenmark und Gehirn wirken (1-3).

Zunehmend deuten Untersuchungen darauf hin, dass hoch strukturierte Oszillationen, die während der Allgemeinanästhesie im Elektroenzephalogramm (EEG) von Erwachsenen auftreten, auf neurobiologischen Mechanismen beruhen, die durch Anästhetika im zentralen Nervensystem ausgelöst werden (4-7). Durch Interaktion der Medikamente an verschiedenen Rezeptoren und Schaltkreisen werden Informationsübertragungen unterbrochen, sodass eine Zustandsveränderung im Sinne einer Bewusstlosigkeit eintritt (2, 4-7). Welche Schaltkreise allerdings im Gehirn von Säuglingen durch Anästhetika beeinflusst werden, ist bisher nur fragmentarisch beschrieben (8-10). Des Weiteren weist auch die Forschung zu EEG-Frequenzen bei Säuglingen in Narkose große Lücken auf. Die internen Algorithmen von EEG-Geräten basieren in der Regel ausschließlich auf Daten von Erwachsenen und sind für Säuglinge nicht validiert (8-11).

Eine Vielzahl an Erkrankungen, wie beispielsweise angeborene urogenitale Fehlbildungen oder eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, machen indes eine Operation und damit die Durchführung einer Allgemeinanästhesie im ersten Lebensjahr notwendig. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Medikamentendosierung und -metabolisierung bei den jüngeren Patienten stark von denen Erwachsener unterscheiden (12, 13).

Überwachung in der Allgemeinanästhesie

Eine der zentralen Aufgaben während der Allgemeinanästhesie ist es, die richtige Medikamentendosierung abgestimmt auf die jeweiligen Patienten zu finden. Kinder stellen dabei eine besondere Herausforderung für viele Anästhesisten dar, da diese in der Regel häufiger mit erwachsenen Patienten konfrontiert sind und ihnen somit die Routine bei der Medikation jüngerer Altersklassen fehlt (13). Wird während einer Allgemeinanästhesie die Medikation zu niedrig dosiert, kann es zu intraoperativer Wahrnehmung von Geschehnissen oder Auftreten von Schmerzen kommen, der sogenannten „Awareness“ (engl.: Bewusstsein). Studien haben gezeigt, dass sie bei Klein- und Schulkindern 10-mal häufiger auftritt als bei Erwachsenen (14-17). Bei Neugeborenen und Säuglingen wird eine noch höhere Inzidenz vermutet, die durch fehlende Möglichkeit der Patientenbefragung nicht erkannt wird (18). Eine zu hohe Anästhetikadosis kann wiederum Komplikationen wie starke Blutdruckabfälle oder prolongierte Aufwachzeiten hervorrufen. Dies kann sich ebenfalls ökonomisch auswirken, durch einen verlängerten Aufenthalt im Operationssaal, oder führt, im schlimmeren Fall, zu einer erhöhten Morbidität.

Das Narkosegas Sevofluran wird häufig zur Maskeneinleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie in der Kinderanästhesie eingesetzt, da es durch seinen milden Geruch seltener als bei anderen volatilen Anästhetika zur Irritation der Atemwege kommt (12, 19, 20). Besonders Säuglinge, definiert als Kind im ersten Lebensjahr, und Kleinkinder reagieren auf die Einleitung mittels volatiler Anästhetika schneller mit kardiovaskulären Nebenwirkungen (12, 21). Aus diesen Gründen wird ein Patient während einer Allgemeinanästhesie streng überwacht. Dabei werden indirekte Parameter, wie Blutdruck, Temperatur, Herz- und Atemfrequenz des Patienten, sowie die Narkosegas-, Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidkonzentration gemessen.

Sieht man das Gehirn als Sitz des Bewusstseins an, stellt eine Darstellung der Hirnströme mittels EEG, im Gegensatz zu den zuvor genannten Vitalparametern, eine direkte Überwachung des aktuellen Bewusstseinsstatus der Patienten dar und bietet demnach eine zusätzliche Sicherheit bei der Beobachtung des Patientenstatus während der Allgemeinanästhesie. Hirnströme sicher interpretieren zu können, braucht allerdings viel Erfahrung und Zeit. EEG-Monitor-Technologien, die seit Ende der 90er-Jahre auf dem Markt sind, versuchen diese Interpretation zu erleichtern (22). Heutzutage ist die EEG-Überwachung bei erwachsenen Patienten während der Allgemeinanästhesie bereits gängige Praxis. Es wurde eine Vielzahl an Studien über

den Einsatz der EEG-Überwachung durchgeführt, um die Gültigkeit der Aussagekraft dieser Monitore zu gewährleisten und folglich eine zuverlässigere Einschätzung der Narkosetiefe bei Erwachsenen sicherzustellen. EEG-Muster in einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen sind vielfach beschrieben (4, 7, 23, 24). Bei Neugeborenen (Bezeichnung für ein Kind nach der Geburt bis zum vollendeten 28. Lebensjahr) und Säuglingen ist die EEG-Signatur in einer Allgemeinanästhesie hingegen fragmentarisch untersucht und eine Validität für EEG-Monitore fehlt (8-11, 25). Gerade bei diesen jungen Patienten nimmt die Diskussion über toxische Effekte der Anästhetika auf das sich entwickelnde Gehirn zu (8, 9, 26). Die fehlende Möglichkeit eine mit EEG-Monitor sichere Narkoseüberwachung bei diesen vulnerablen Patienten vorzunehmen, macht eine tiefergehende Charakterisierung der EEG-Signatur von Neugeborenen und Säuglingen in einer Allgemeinanästhesie dringend erforderlich.

1.2 Gehirnentwicklung im ersten Lebensjahr

Sicher ist, dass sich das Gehirn von Säuglingen im ersten Lebensjahr rasant entwickelt. Die Synaptogenese beginnt bereits in der Pränatalperiode (27) und nimmt bis zum Erreichen des Maximums mit 4–8 Jahren zu (28). Neuronale Verbindungen werden auf- und an anderer Stelle wieder abgebaut. Fundamentale thalamo-kortikale Bahnen, wie sie beim Erwachsenen bestehen, beginnen sich zu entwickeln (29).

Diese grundlegenden Unterschiede in der Neurophysiologie zwischen Neugeborenen, Säuglingen und Erwachsenen machen deutlich, dass die EEG-Signatur unter Anästhetikagabe von der Gehirnentwicklung im ersten Lebensjahr beeinflusst wird (8-11, 30).

1.3 Neurotoxizität durch Anästhetika?

Das Fehlen von grundlegenden Strategien zur Überwachung des Gehirns von Neugeborenen und Säuglingen, während einer Allgemeinanästhesie ist besonders beunruhigend im Hinblick auf die wachsende Sorge über die toxischen Effekte von Anästhetika auf das sich entwickelnde Gehirn (9, 26). Eine Vielzahl an Labor- und Humanstudien untersuchen diese Effekte. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang von „AIDN“, Anesthetic-induced developmental neurotoxicity (Anästhetika-induzierte Entwicklungsneurotoxizität) gesprochen.

Der Forschungsumfang hinsichtlich dieser Thematik nimmt rasant zu. In Tiermodellen konnten kognitive Beeinträchtigungen und neuronale Degeneration bei der Gehirnentwicklung unter Exposition von Anästhetika gezeigt werden (26, 31). In einigen mit Menschen durchgeführten Kohortenstudien wurde eine Assoziation von schlechteren kognitiven Leistungen bei Kindern nach Anästhetikaexposition beschrieben (32, 33). Bei Kindern <3 Jahre zeigten sich im Speziellen Lernschwierigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten im Kindes- und Jugendalter, wenn sie mehrfach eine Allgemeinanästhesie erhalten hatten (34, 35). Um diese potenziell schädlichen Effekte zu reduzieren, ist das Überwachen der Hirnströme mit validen EEG-Parametern der jüngeren Patienten während der Allgemeinanästhesie eine besonders wichtige Maßnahme. Im Rahmen dieses Monitorings könnte eine ausreichende Narkosetiefe sichergestellt und eine gefürchtete Überdosierung vermieden werden.

1.4 Das Elektroenzephalogramm

Überblick

Eine erste systematische Beschreibung des EEGs erfolgte vom Jenaer Neurologen Hans Berger 1929. In den folgenden Jahren beschrieben Gibbs und Gibbs EEG-Veränderungen unter Gabe von verschiedenen Medikamenten und stellten während einer Phenobarbital-Narkose eine Verlangsamung des EEGs fest (36). Der rasante Fortschritt in der Technik in den folgenden 50 Jahren verbesserte auch die Anwendung und Darstellung des EEGs, sodass es zunehmend als klinisches Überwachungsinstrument geschätzt wurde. Es ermöglicht sowohl die Sicherstellung einer ausreichenden Anästhesietiefe während eines chirurgischen Eingriffs als auch die Einschätzung einer leichteren Sedierung (22).

Elektrophysiologische Grundlagen

Durch das EEG werden elektrische Potenziale von der Hirnrinde über Elektroden abgeleitet und gemessen.

Früher nahm man an, dass es Aktionspotenziale der Neuronen sind; diese wären in ihrer elektrischen Stärke aber zu schwach, um sie an der Kopfoberfläche abzuleiten. Heute geht man davon aus, dass die Potenzienschwankungen ihren Ursprung in den postsynaptischen Dendriten der Pyramidenzellen im Kortex haben. Es entstehen Dipole, die ein elektrisches Feld erzeugen und im Folgenden zu Ionenströmen im

umliegenden Gewebe führen. Durch Verschaltung und Anordnung der Neuronen in großen Zellverbänden kommt es zu synchronen Potenzialschwankungen, die vom EEG aufsummiert und an der Kopfoberfläche abgeleitet werden (37, 38). Kommt es zu periodischen Wiederholungen dieser Synchronisationsvorgänge, treten die wellenartigen EEG-Signale mit hoher Amplitude auf. Kommt es hingegen in unregelmäßigen Zeitabständen zu einer synaptischen Aktivierung von einzelnen Neuronen, führt diese sogenannte desynchronisierte Aktivität zu einem niedrigamplitudigen EEG (39). Die EEG-Muster sind Ausdruck einer zum Teil noch unverstandenen Interaktion von Neuronenstrukturen auf kortikaler und subkortikaler Ebene (37).

1.5 Der Narcotrend®-Monitor

Überblick

Der Narcotrend®-Monitor (MonitorTechnik, Bad Bramstedt) ist einer von verschiedenen kommerziellen Monitorsystemen, die die Überwachung und Analyse des Narkose-EEGs erleichtern sollen. Entwickelt wurde er an der Medizinischen Hochschule Hannover. Das Roh-EEG wird mit handelsüblichen Klebeelektroden (EKG) abgeleitet. In der Regel erfolgt eine Ein-Kanal-Ableitung, wobei auch eine Zwei-Kanal-Ableitung möglich ist. Die Elektroden werden im Mindestabstand von 8 cm sowie einer Referenzelektrode auf der Stirn des Patienten platziert. Nach automatischer Filterung und Artefakterkennung wird das Roh-EEG im Rahmen der Spektralanalyse durch die Fourier-Transformation zerlegt und als sog. Leistungs- oder Powerspektrum dargestellt (Abb. 1 und 2). Mit einer multivariaten Analyse, also einem Algorithmus, der Muster erkennt, wird jedem EEG-Abschnitt ein Narkosestadium zugeordnet (40).

Errechnung der EEG-Parameter

Das Roh-EEG auszuwerten bedarf, wie anfangs erwähnt, viel Expertise und Zeit. Um eine praktikable und schnelle Interpretation des EEGs vorzunehmen, werden einzelne EEG-Parameter durch einige EEG-Monitore, wie dem Narcotrend, berechnet. Im Folgenden wird die Bedeutung der Parameter erläutert und deren Berechnung dargestellt.

Die Fourier-Analyse ist Teil der Spektralanalyse. Sie basiert auf der Annahme, dass sich jede Wellenform, somit auch ein Roh-EEG-Signal, als eine Überlagerung von

Sinuswellen verschiedener Amplituden und Frequenzen darstellen lässt. Folglich kann das Roh-EEG in seine einzelnen Wellen zerlegt werden und lässt sich dann als sogenanntes Leistungs- oder Powerspektrum darstellen (Abb. 1 und 2).

Betrachtet man das Leistungsspektrum, kann man auf der x-Achse die Frequenz (Hz) und die dazugehörige Leistung bzw. Power (μV^2) auf der y-Achse ablesen. Die Gesamtaktivität des EEG-Signals, also des Powerspektrums, entspricht somit der Fläche unter der Kurve. Um die Verteilung des Leistungsspektrums genauer zu beschreiben, werden die „Medianfrequenz“ (MEF) und die „Spektrale Eckfrequenz“ (SEF) als Begriffe verwendet. Die Medianfrequenz (MEF50) ist die Frequenz, die die Fläche unter der Kurve, also das Leistungsspektrum, in zwei gleich große Teile teilt. Die Spektrale Eckfrequenz 95 (SEF95) ist die Frequenz, unterhalb derer 95% der EEG-Aktivität liegt.

Zusätzlich werden die relativen Bandleistungen der einzelnen Frequenzbereiche am Gesamtspektrum berechnet (s. Abb. 1).

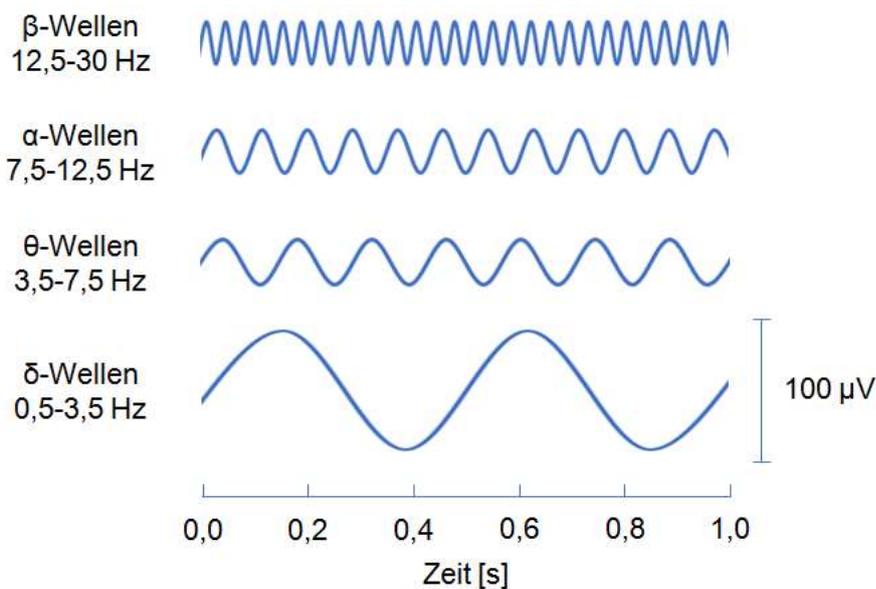
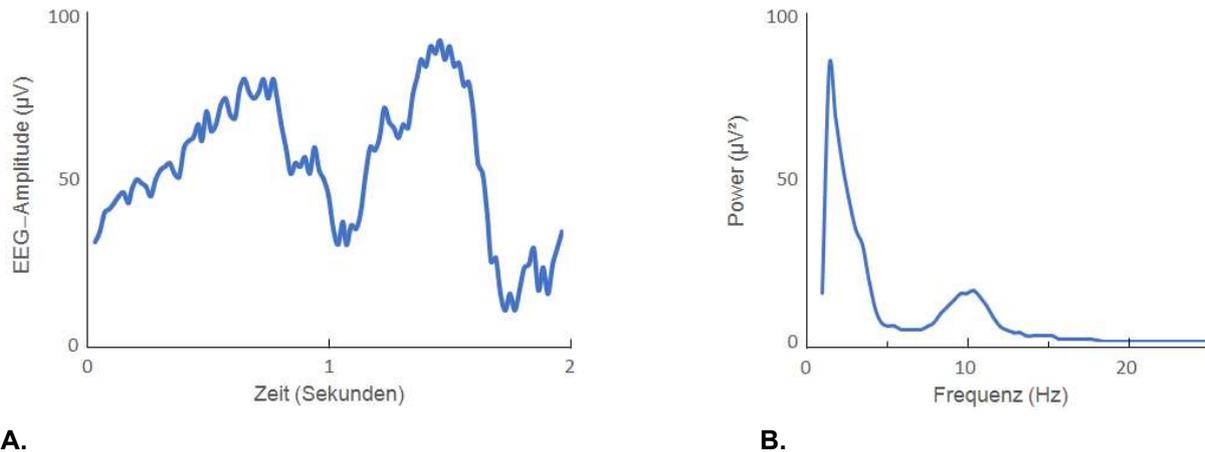


Abbildung 1: Relative Bandleistungen des Gesamtspektrums. β-, α-, θ- und δ-Wellen in Hertz (Hz) (Abb. eigene Darstellung der Autorin).

Die α-Bandleistung/α-Power beschreibt beispielsweise den Anteil der im α-Frequenzbereich (7,5–12,5 Hz) vorliegenden Power am Gesamtspektrum (40).



A.

B.

Abbildung 2: Berechnung des Powerspektrums. (A) Darstellung eines Roh-EEG-Segments eines bewusstlosen Probanden. Nach Analyse der zugrunde liegenden Sinuswellen des EEG-Segments mit FFT erfolgt eine Zerlegung in die einzelnen Frequenzen des Leistungsspektrums. (B) Darstellung des Leistungsspektrums mit hoher Aktivität im langsamen δ -Frequenzbereich und wenig Aktivität um 8 Hz (α -Frequenzbereich) (37) (Abb. eigene Darstellung der Autorin).

1.6 Intraoperative EEG-Charakteristika bei Neugeborenen und Säuglingen im ersten Lebensjahr

Wie in 1.2 beschrieben entwickelt sich das Gehirn im ersten Lebensjahr rasant. Diese Entwicklung der Hirnreifung ist auch im EEG zu beobachten. Deutlich beschrieben ist dies im Schlaf-EEG bei Kindern im ersten Lebensjahr, wobei sich hier Ähnlichkeiten zum Narkose-EEG zeigen (41).

In den ersten Lebensmonaten ist das EEG von zerebral gesunden und reifgeborenen Kindern geprägt durch langsame δ -Wellen (0,5–3,5 Hz) sowie Muster von Burst-Suppression, die mit steigender Anästhetikadosis zunehmen (41). Zu dem Auftreten von höherfrequenten EEG-Aktivitäten in Narkose im ersten Lebensjahr wird in der Literatur unterschiedlich berichtet. Schulz und Schulz beobachteten 2014, dass höherfrequente kontinuierliche Oszillationen im Allgemeinen erst mit etwa einem halben Jahr auftreten (41). Ähnliches beschrieben Hayashi et al., die einen Anstieg der SEF mit abnehmender Narkosedosis bei Kindern > 6 Monate bis 2 Jahre zeigten, nicht aber bei jüngeren Säuglingen (30). Konträr dazu berichteten Cornelissen et al. von einem Erscheinen von θ - (3,5–7,5 Hz) und α -Wellen im EEG (7,5–12,5 Hz) bei Säuglingen in Sevofluran-Narkose mit bereits 4–6 Monaten (9, 42) sowie von einer weiteren Zunahme der alpha-Power von 4 zu 10 Monaten (42). Akeju et al. wiederum beschrieben bei einer sehr kleinen Gruppe von Säuglingen (< 1 Jahr) in einer Allgemeinanästhesie mit Sevofluran vom Nichtvorhandensein von α -Oszillationen (8).

Diese unterschiedlichen Beobachtungen zum EEG in Allgemeinanästhesie bei Neugeborenen und Säuglingen machen deutlich, dass eine gezielte Untersuchung der einzelnen EEG-Parameter im ersten Lebensjahr dringend erforderlich ist.

1.7 Anästhetika

1.7.1 Einführung

Es wird angenommen, dass Anästhetika durch Wechselwirkung mit Rezeptoren und Ionenkanälen wirken, indem sie die synaptische Übertragung und das Membranpotenzial in Schlüsselregionen des Gehirns und des Rückenmarks regulieren. Diese Rezeptoren und Ionenkanäle sind gegenüber verschiedenen Anästhetika unterschiedlich empfindlich (43).

1.7.2 Sevofluran

Überblick

Das Inhalationsanästhetikum Sevofluran ist ein fluorierter Methylisoprophylether mit guter hypnotischer und geringer analgesierender und muskelrelaxierender Wirkung. Es wird zur Einleitung sowie zum Aufrechterhalten einer Vollnarkose verwendet. Durch seinen milden Geruch kommt es bei Sevofluran seltener als bei anderen volatilen Anästhetika zur Irritation der Atemwege, sodass es häufig zur Maskeneinleitung in der Kinderanästhesie eingesetzt wird (19, 20, 44).

MAC

Der MAC (Akronym für minimale alveoläre Konzentration) gibt die Wirkstärke eines Inhalationsanästhetikums an. Der MAC₅₀-Wert bezieht sich auf die alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der die Hälfte der Patienten auf einen definierten Schmerzreiz (Hautschnitt) keine Abwehrreaktion mehr zeigen (20). Ein kleiner MAC-Wert bedeutet eine hohe Wirkungspotenz. Der MAC von Sevofluran nimmt mit zunehmendem Alter ab. Bei Erwachsenen liegt der MAC₅₀-Wert bei etwa 1,7 Vol.-% in Sauerstoff (44). Bei Neugeborenen und Säuglingen sind höhere Werte, um 3,2 Vol.-%, notwendig (12, 20). Bei sehr hohen Sevofluran-Konzentrationen (8 Vol.-%) ist eine rasche Einleitung mit nur wenigen

Atemzügen und einem Bewusstseinsverlust, der innerhalb einer Minute eintritt, möglich (12).

Wirkungen und Nebenwirkungen

Der arterielle Blutdruck und der periphere Gefäßwiderstand werden durch Sevofluran dosisabhängig gesenkt. Darüber hinaus zeigt es eine Abnahme der Myokardkontraktilität (negativ inotrop) und eine zentrale Dämpfung des Sympatikonus (44). Eine konzentrationsabhängige Atemdepression lässt sich beobachten. Ein erhöhter Atemwegwiderstand bei obstruktiven Lungenerkrankungen kann durch den günstigen bronchodilatierenden Effekt von Sevofluran vermindert werden (20).

Bei Verdacht auf eine maligne Hyperthermie sind volatile Anästhetika wie Sevofluran und weitere Triggersubstanzen wie Succinylcholin kontraindiziert (20, 44).

Pharmakokinetik

Sevofluran ist im Blut relativ schlecht löslich. Aufgrund des niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten kommt es zu einem zügigen Konzentrationsanstieg in Alveolen, Blut und Gehirn. Dementsprechend rasch verläuft die Narkoseeinleitung. Nicht selten kommt es in diesem Rahmen zu unkontrollierten Bewegungen mit einer Zunahme des Muskeltonus und Anstieg der Herzfrequenz; diese sogenannten Exzitationen treten kurzzeitig auf. Zur Vermeidung eines Laryngospasmus sollte unmittelbar nach Einleitung mit Sevofluran noch keine Stimulation stattfinden (12). Zur Einleitung wird daher häufig auch das Hypnotikum Propofol verwendet, da es den pharyngealen und laryngealen Reflex unterdrückt. Hierdurch treten gefürchtete Atemwegskomplikationen in der Einleitung bei Kindern unter Propofol im Vergleich zu Sevofluran seltener auf (45).

Neurophysiologische Wirkung

Das Narkosegas Sevofluran bindet an verschiedene Ziele im zentralen Nervensystem. Dazu gehören GABA_A-Rezeptoren, deren Bindung fördert die GABAerge Inhibition sowie die Blockade von Kaliumkanälen mit zwei Porendomänen und HCN-Kanälen (engl.: hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel). Des Weiteren bindet es an

N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren), dies hat eine Blockierung der Glutamatfreisetzung zur Folge (20, 43, 46).

1.7.2.1 Sevofluran-EEG bei Erwachsenen

Kuizenga et al. beschrieben einen biphasischen Effekt beim Verlust des Bewusstseins während einer Narkoseeinleitung. Ein biphasischer Effekt ist beschrieben als ein initialer Anstieg der schnelleren Frequenzen, gefolgt von deren Abnahme bei steigenden Anästhetikadosen. So zeigt sich bei einer Sevofluran-Einleitung ein kurzfristiger Anstieg im schnellen β - und α -Frequenzbereich bei niedrigeren Narkosegaskonzentrationen. Mit steigender Anästhetikadosis kam es zur Abnahme der schnelleren Oszillationen mit einer EEG-Verlangsamung in den δ -Frequenzbereich (24).

In einer stabilen Allgemeinanästhesie mit Sevofluran sind ,ähnlich wie bei Propofol, frontale α - und δ -Oszillationen zu beobachten, zusätzlich treten θ -Oszillationen in Erscheinung (4, 7). Mit Reduktion der Dosis in der Ausleitungsphase verschwinden die Oszillationen in umgekehrter Reihenfolge und schnellere Frequenzen, wie die β -Wellen, sind zu beobachten (7).

1.7.3 Remifentanil

Überblick

Remifentanil ist ein i.v. Opioid, mit einer 200-fach stärkeren Wirkung als Morphin. Es wirkt am μ -Opioidrezeptor als Agonist und zeigt darüber hinaus eine geringe Bindung am κ -, ω - und δ - Rezeptor.

Mit einer Wirkdauer von wenigen Minuten lässt sich das Opioid hervorragend steuern und findet somit Anwendung zur Analgesie während einer Allgemeinanästhesie.

Eine kontinuierliche Infusion von 0,1–0,5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ wird für Kinder zur Narkose empfohlen. Auf eine Bolusgabe sollte wegen erhöhter Gefahr für Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, Bradykardie und Muskelrigidität verzichtet werden.

Die Metabolisierung von Remifentanil erfolgt über Hydrolyse unspezifischer Esterasen im Blutplasma und Gewebe. Mit Beenden der Infusion ist die analgetische Wirkung rasch verschwunden, durch fehlende Kumulation kann es so nicht zu einem Überhang und einer damit verbundenen Atemdepression kommen.

Um postoperative Schmerzen zu verhindern, werden vor Narkoseausleitung Analgetika wie Metamizol oder Piritramid verabreicht, wenn möglich können auch regionalanästhetische Verfahren angewandt werden (47).

1.7.3.1 Remifentanil-EEG bei Erwachsenen

Graversen et al. beschrieben eine Korrelation zwischen EEG-Veränderungen und den analgetischen Effekten von Remifentanil. Sie beobachteten eine Zunahme der frontalen δ -Power und einen Abfall der frontalen θ -Power sowie vor allem zentral eine Abnahme der α -Bandleistung (48). Eine Beschreibung des θ -Bandes in weiteren EEG-Studien mit Opioiden ist selten, dabei wurde vom Anstieg und Abnahme der Frequenz berichtet (49). Weiter wird eine dosisabhängige Abnahme der Spektralen Eckfrequenz (SEF) unter Remifentanil beobachtet. Eine maximale kortikale Suppression oder Burst-Suppression treten jedoch selbst bei Höchstdosen nicht auf, eine stabile δ -Aktivität bleibt erhalten (47).

1.8 Fragestellung

Entstehung der Hypothesen

An dieser Stelle soll kurz auf die Entstehung der Haupt- und Nebenhypothese eingegangen werden. Genauere Ausführungen sind dann dem Methodenteil zu entnehmen.

Bei dem Großteil der in dieser Studie ausgewerteten EEG-Daten konnte ein Zeitpunkt intraoperativ untersucht werden, die sog. Intraoperativ-Gruppe. Sie bildet die Basis für die Haupthypothese. Ein kleiner Teil der EEG-Daten enthielt Event-Marker im EEG. Bei diesen EEGs konnte eine Untersuchung der Dynamik der EEG-Parameter über die Anästhesie erfolgen, die sog. Dynamik-Gruppe. Auf dieser Gruppe basiert die Nebenhypothese.

Hypothesen

Ziel der vorliegenden Studie ist es, EEG-Signaturen von Neugeborenen und Säuglingen während einer Sevofluran-Narkose zu charakterisieren. Da sich das EEG, wie wir vermuten, im ersten Lebensjahr maßgeblich verändert, ergeben sich zur differenzierten Untersuchung die folgenden Hypothesen:

1. Haupthypothese (Intraoperativ-Gruppe)

Das intraoperative EEG zeigt in Abhängigkeit vom Lebensmonat (0–3 Monate, 4–6 Monate, 7–9 Monate, 10–12 Monate) während einer Sevofluran-Narkose charakteristische Unterschiede in der totalen Power, der relativen β -, α -, θ - und δ -Power sowie der SEF95.

2. Nebenhypothese (Dynamik-Gruppe):

0–6 und 7–12 Monate alte Säuglinge zeigen über die Anästhesie zu den vier Zeitpunkten (Baseline, LOC (loss of consciousness), OP, Extubation) deutliche Unterschiede in der Dynamik der einzelnen EEG-Parameter.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie mit dem Namen „RetroBaby“ (NCT04093661) handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. In dieser wurde die EEG-Signatur von Neugeborenen und Säuglingen ≤ 1 Jahr, die in der Kinderchirurgie im Campus Virchow-Klinikum (CVK) eine Allgemeinanästhesie mit Sevofluran erhielten, ausgewertet. Sie erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin und unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis (EA2/115/19). Ausgewählt wurden klinische Daten, die im Zeitraum vom 01.05.2018 bis 30.06.2019 aufgezeichnet wurden. Ihre Erhebung und Datenprozessierung erfolgte von Juni bis Oktober 2019 über einen Zeitraum von fünf Monaten.

Die Erfassung und Analyse der Daten erfolgte des Weiteren unter Beachtung der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Die Einteilung in die verschiedenen Altersgruppen erfolgte orientierend an Ergebnissen zu Unterschieden im EEG-Grundrhythmus bei gesunden, nicht sedierten Neugeborenen und Säuglingen. Der Grundrhythmus verändert sich im ersten Lebensjahr mit einem Anstieg der Frequenz von 2–3/s mit 2 Monaten (50) auf 3–4/s mit 4 Monaten, 5/s mit 5 Monaten und 6–7/s im Alter von 12 Monaten (51).

2.2 Stichprobenauswahl

Eingeschlossen wurden Patienten ≤ 1 Jahr, die zwischen dem 01.05.2018 und dem 30.06.2019 eine elektive Operation in Allgemeinanästhesie mit Sevofluran erhielten. Bei Patienten, die in diesem Zeitraum mehrfach eine Operation erhielten, wurde jeweils nur die erste Operation eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Neugeborene und Säuglinge mit neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen, neurochirurgischem Eingriff sowie Patienten, die eine Narkose mit Propofol erhielten.

2.3 Erhebung der Patientendaten

2.3.1 Intraoperativ-Gruppe

Es konnten 207 EEGs von Neugeborenen und Säuglingen ≤ 1 Jahr aus dem EEG-Monitor im Kinder-Operationssaal im CVK identifiziert und heruntergeladen werden. Mit dem Computerprogramm EEG Viewer Version 6.1 erfolgte die visuelle Prüfung der EEGs auf Artefakte bzw. auf Vollständigkeit der Aufzeichnung. Einundachtzig EEGs wurden hierbei von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Diese hohe Anzahl an EEGs ist hauptsächlich auf Artefakte und unvollständige EEG-Aufzeichnungen zurückzuführen, die aus unkontrollierten Bewegungen resultieren. Bei allen verwendbaren EEGs wurde das Narkoseprotokoll jedes Patienten im Krankenhausdokumentationssystem Copra 6.2 auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft. Es verblieben 115 Patienten, welche die genannten Kriterien erfüllten. Sie wurden in vier Subgruppen nach Lebensmonaten eingeteilt (Abb. 2):

- 1. Gruppe: 0–3 Monate (n=27)
- 2. Gruppe: 4–6 Monate (n=30)
- 3. Gruppe: 7–9 Monate (n=29)
- 4. Gruppe: 10–12 Monate (n=29)

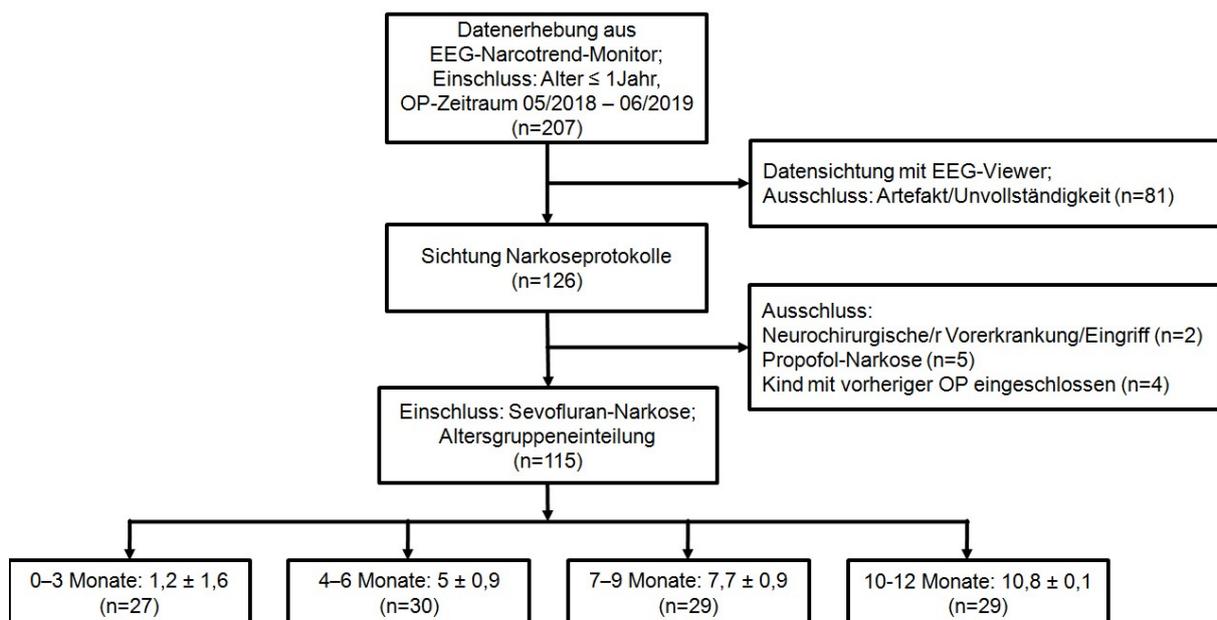


Abbildung 3: Flussdiagramm der Patientendatenerhebung der Intraoperativ-Gruppe. Altersangabe zusätzlich als Mittelwert \pm Standardabweichung.

2.3.2 Dynamik-Gruppe

Wie in der Einleitung (s. 1.8 Entstehung der Hypothesen) beschrieben, war es bei einigen Säuglingen möglich, ein EEG auszuwerten, bei dem zu vier Zeitpunkten Event-Marker gesetzt wurden. Diese Patientendaten ergaben sich auf zwei Wegen (Abb. 3). Zum einen erfolgte der Zugriff auf die im Vorfeld angelegte Datenbank der „NarcoKids“-Studie (02481999), welche im Zeitraum September 2015 bis Mai 2016 durchgeführt wurde. Hierbei handelt es sich um 189 junge Patienten, die ein EEG in der Kinderchirurgie des Campus Virchow-Klinikum (CVK) erhielten. Fünfzehn Säuglinge waren ≤ 1 Jahr alt und entsprachen den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse. Fünf Säuglinge wurden aufgrund von unvollständigen EEGs oder Artefakten ausgeschlossen, sodass 10 Patienten verblieben.

Zum anderen wurden im Juni 2019 in der Kinderchirurgie des Campus Virchow Klinikum (CVK), im Rahmen einer Hausarbeit, EEG-Daten mit Event-Markern erhoben. Hier mussten von den 15 identifizierten Patienten 3 aufgrund eines neurochirurgischen Eingriffs ausgeschlossen werden, bei 2 weiteren war das EEG aufgrund technischer Probleme nicht verwertbar, sodass 10 Patienten in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossen werden konnten.

Aus der „NarcoKids“-Studie und der durchgeführten Hausarbeit ergeben sich somit 20 EEGs mit Event-Markern. Diese 20 Patienten wurden in zwei Untergruppen eingeteilt. In der Gruppe der Jüngeren waren die Neugeborenen und Säuglinge 0–6 Monate und in der Gruppe der Älteren waren die Säuglinge 7–12 Monate alt.

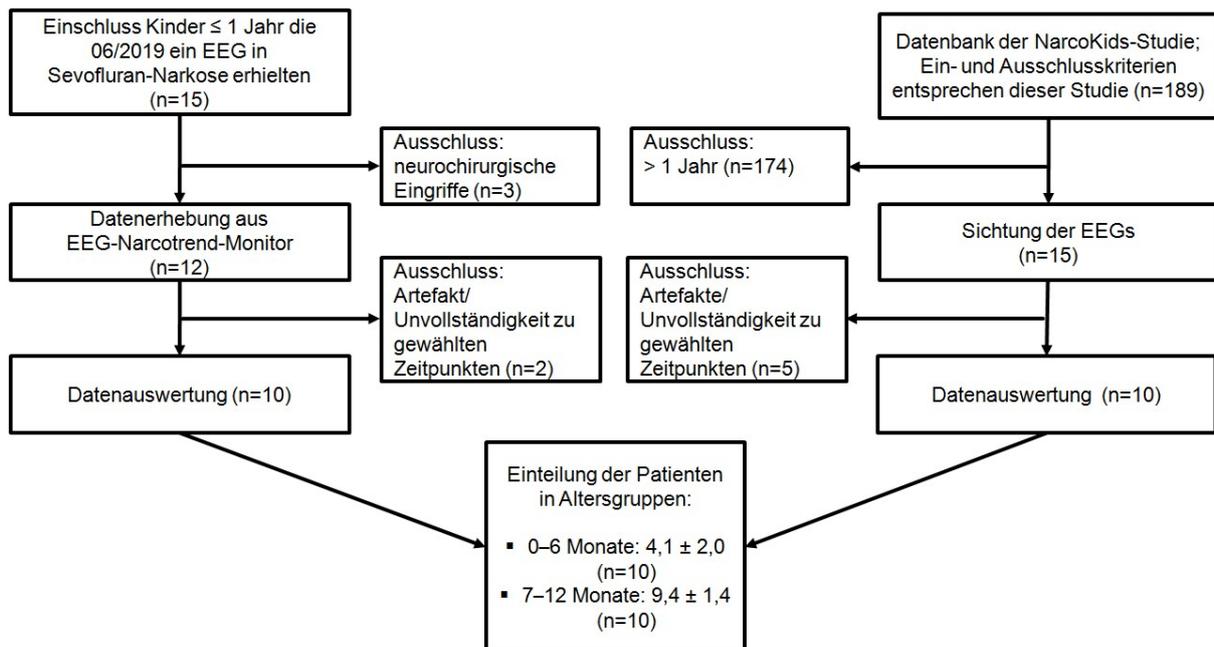


Abbildung 4: Flussdiagramm der Patientendatenerhebung der Dynamik-Gruppe. Altersangabe zusätzlich als Mittelwert \pm Standardabweichung.

2.4 Medikamentengabe

Prämedikation

Eine Prämedikation mit dem Benzodiazepin Midazolam erfolgte nach Übereinstimmung mit unserer standardisierten Vorgehensweise (engl.: „Standard Operating Procedures“ = SOP) der Klinik (Tab. 2 und 5). Eine Medikamentengabe zur Angstminderung (Anxiolyse) ist in der Regel erst bei Kindern > 6 Monate notwendig, da nur wenige Säuglinge vor dem zweiten Lebenshalbjahr „fremdeln“ (12).

Medikamentengabe während Allgemeinanästhesie

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten zur Einleitung entweder Sevofluran oder Propofol oder eine Kombination aus beiden Medikamenten. Die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie erfolgte ausschließlich mit dem Narkosegas Sevofluran. Die Gabe von Muskelrelaxanzien, Opioiden und weiteren Analgetika erfolgten nach den SOPs der Klinik (Tab. 2, 5, 6 und 7).

2.5 EEG-Aufzeichnung

Das intraoperative, frontale EEG wurde während des gesamten Anästhesieverlaufs aufgezeichnet. Die EEG-Aufnahmen erfolgten mit dem Narcotrend-Monitor (MT Monitor-Technik GmbH und Co. KG, Bad Bramstedt, Deutschland; Software 4.0).

Dazu wurden selbstklebende Ambu® BlueSensor Messelektroden (Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) im Wachzustand auf Position Fp1, Fp2 und eine Referenzelektrode auf Fz (Ein-Kanal-Ableitung) bzw. Fz, F7, F8 und eine Referenzelektrode auf Fp2 (Zwei-Kanal-Ableitung) angebracht. Die haarfreie Stirnhaut wurde zuvor mit Cutasept Hautdesinfektion (Bode Chemie, Hamburg, Deutschland) und Arbo-Prep Präparationspaste (Tyco Healthcare GmbH, Neustedt) vorbereitet.

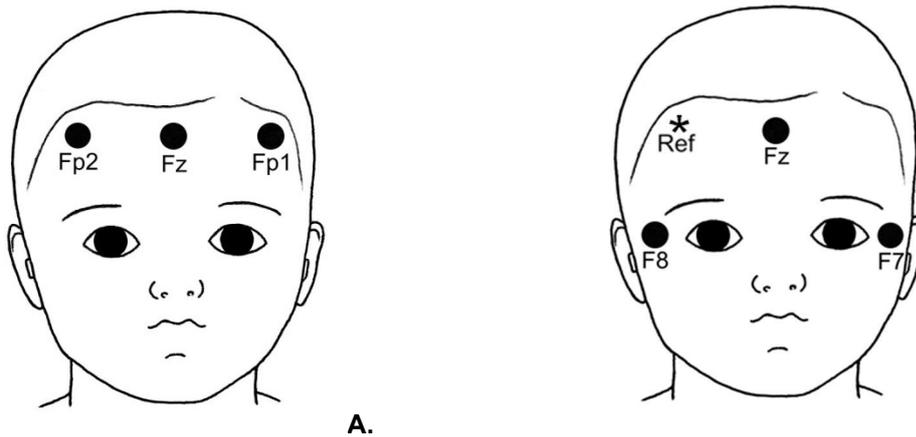


Abbildung 5: Darstellung der Elektrodenpositionen. A. Ein-Kanal-Ableitung B. Zwei-Kanal-Ableitung. Die *Ref=Referenzelektrode kann beliebig im Stirnbereich positioniert werden (52). Die Elektrodenpositionen entsprechen den darunterliegenden Hirnregionen. Fp1 und Fp2 = frontopolar, Fz = frontozentral, F7 und F8 = frontotemporal (38) (Abb. eigene Darstellung der Autorin).

Eine Impedanzprüfung wurde vor Beginn jeder Messung durchgeführt. Eine Aufzeichnung wurde erst vorgenommen, wenn die Impedanzen aller Elektroden $< 5 \text{ k}\Omega$ und die Differenz zwischen beiden Ableitungen $< 3,5 \text{ k}\Omega$ waren. Die Verwendung eines Bandpassfilters ermöglichte das Erheben von Werten im Frequenzbereich zwischen 0,5 Hz bis 45 Hz mit einer Aufzeichnungsrate von 128 pro Sekunde.

Die absolute EEG-Power (μV^2) war definiert als die Fläche unter der Kurve bei einem Leistungsspektrum von 0,5–45 Hz. Die relative δ - (0,5–3,5 Hz), θ - (3,5–7,5 Hz), α - (7,5–12,5 Hz) und β - Bandleistung (12,5–30 Hz) wurde unter Anwendung der Fast-Fourier-Transformation (FFT) aus dem Roh-EEG berechnet. Die SEF95 wurde vom Narcotrend Monitor automatisch ausgegeben, sie ist definiert als diejenige Frequenz, unterhalb derer 95 % der EEG-Frequenzen liegen.

Die Event-Marker im EEG der Dynamik-Gruppe befanden sich zu definierten Zeitpunkten im Verlauf der Anästhesie. Der erste Marker „Base“ wurde im präoperativen Wachzustand/Baseline gesetzt. Zu diesem Zeitpunkt hatte ein Teil der

Säuglinge bereits Midazolam als Prämedikation erhalten (s. Tab. 2 und 5). Als Nächstes wurde der Marker „LOC“ (engl.: loss of consciousness = Verlust des Bewusstseins) gesetzt. Dieser Zeitpunkt wurde von einer erfahrenen Kinderanästhesistin bestimmt. Zur Beurteilung wurden ein Reaktionsverlust auf Manipulation während unterstützender Beatmung sowie ein Muskeltonusverlust und eine sinkende Herzfrequenz als Parameter miteinbezogen. Fünfzehn Minuten nach Hautschnitt wurde der Marker „OP“ gesetzt. Der letzte Event-Marker „Ex“ wurde zum Zeitpunkt der Extubation gesetzt. Alle Säuglinge wurden zu einem tief sedierten Zeitpunkt extubiert.

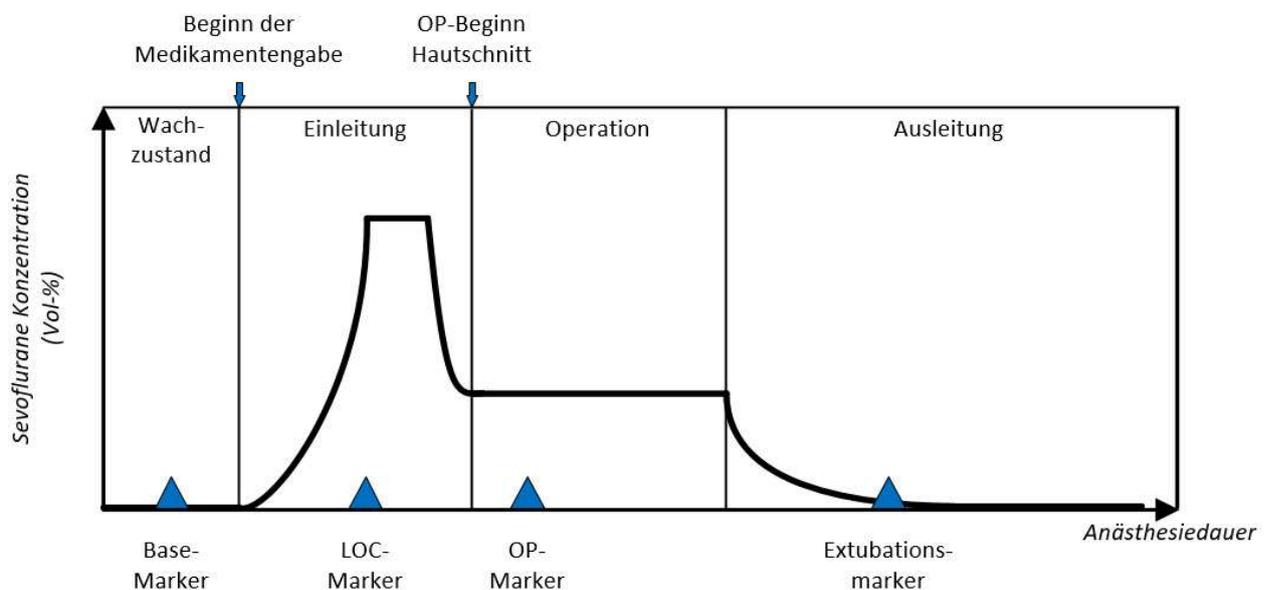


Abbildung 6: Event-Marker der Dynamik-Gruppe. Zu den vier Zeitpunkten „Base“ (Baseline/präoperativer Wachzustand), „LOC“ (engl. loss of consciousness = Verlust des Bewusstseins), „OP“ (15 min nach Hautschnitt) und „Ex“ (Extubation) über die Dauer der Anästhesie. Schematische Darstellung der Sevofluran-Konzentration (Vol-%) über Wachzustand, Einleitung, Operation und Ausleitung (Abb. eigene Darstellung der Autorin).

2.6 EEG-Datenprozessierung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden ab Juni 2019 alle EEG-Daten von Säuglingen ≤ 1 Jahr aus dem „Narcotrend-Compact M“-Monitor im Kinderoperationssaal des CVK auf einem USB-Stick heruntergeladen. Mit dem Programm EEG Viewer™ (Version 6.1, MT MonitorTechnik GmbH & Co. KG, Bad Bramstedt, Deutschland) wurden die Daten entpackt und die EEGs visuell auf Artefakte bzw. Vollständigkeit der Aufzeichnung hin überprüft. Alle intakten EEGs wurden anschließend als Excel-Datei (Microsoft Excel® 2019, Microsoft Corporation, Redmond, USA) gespeichert.

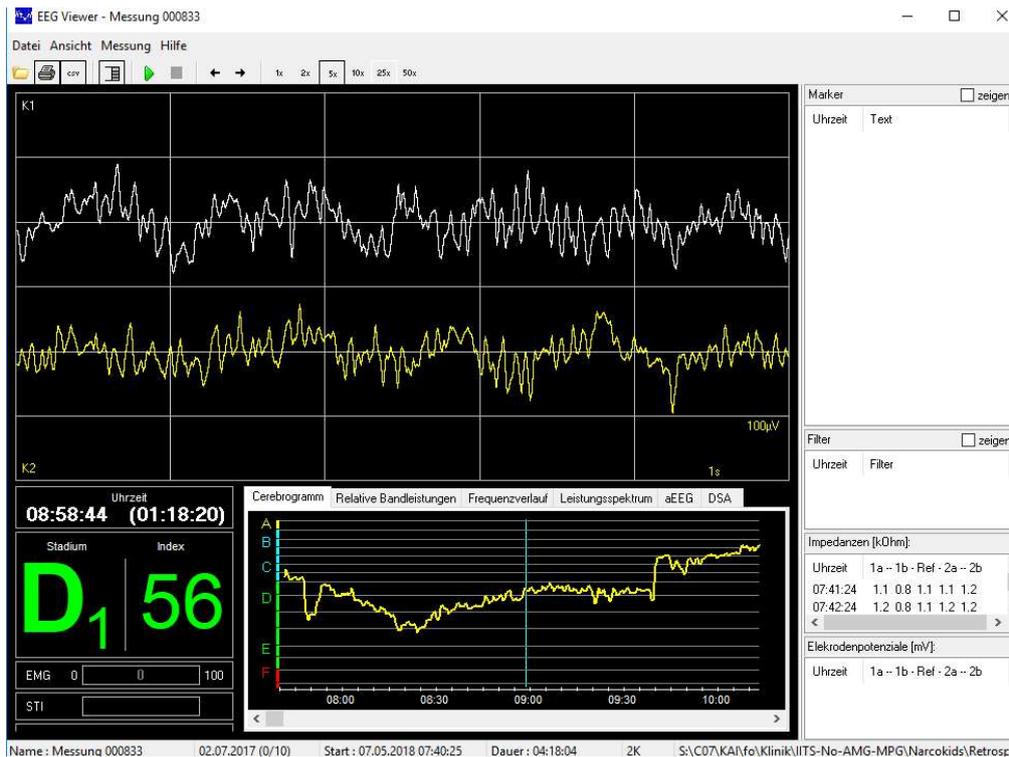


Abbildung 7: EEG Viewer. Ansicht der EEG-Daten eines Patienten zur Untersuchung auf Artefakte oder Unvollständigkeit des EEGs. Im oberen großen Kasten ist das Roh-EEG des Patienten dargestellt. Links unten wird die gerade betrachtete Uhrzeit (Gesamtoperationsdauer) angegeben sowie darunter das Narkosestadium D_1 = „Allgemeinanästhesie“ und ein Index von 56 (Index von 100 = wach bis 0 = elektrische Stille). Rechts unten lassen sich verschiedene Ansichten wählen. Zu sehen ist das sog. Cerebrogramm, das die Narkosestadien über die OP hinweg darstellt.

In der Excel-Datei sind die aufgezeichneten Werte des EEGs, die totale Power (μV^2), die relative β -, α -, θ -, δ -Power (%) sowie die SEF95 (Hz), welche alle 5 Sekunden aufgezeichnet wurden, zu finden. Bei der Intraoperativ-Gruppe wurde ein artefaktfreier 2-Minuten-Ausschnitt im Zeitfenster 15–30 min nach Hautschnitt aus der Excel-Datei ausgewählt. Zu diesem Zeitpunkt kann man bei allen Neugeborenen und Säuglingen von einer ausreichend tiefen Narkose ausgehen.

Bei der Dynamik-Gruppe wurde zum Zeitpunkt jedes Event-Markers (Base, LOC, OP, Ex) ein artefaktfreies 30-Sekunden-Fenster ausgewählt. Der Ausschnitt wurde hier kürzer gewählt, da die Aufzeichnung im präoperativen Wachzustand (Base) meist sehr kurz war und für eine Vergleichbarkeit der Daten gleich große Zeitfenster ausgewählt wurden. Für jeden Zeitfensterausschnitt wurde der Mittelwert über die Zeit für jeden EEG-Parameter berechnet.

Bei der späteren Analyse wurden demographische Daten (Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht), anamnestische Daten (Begleitdiagnosen, Geburtstermin und die Schwangerschaftswoche [SSW] der Frühgeburten) sowie Aufnahme- und Diagnose,

ASA-Status (ASA: engl.: American Society of Anesthesiologists), Beginn der Anästhesie, Anästhesiedauer, Zeitpunkt des Hautschnitts und verabreichte Prämedikation, Anästhetika, Schmerzmedikamente und Muskelrelaxanzien aus dem digitalen Narkoseprotokolls Copra 6.2 entnommen und mittels SPSS ausgewertet.

2.7 Durchführung der Alterskorrektur

Bei den eingeschlossenen Patienten, die als Frühgeburt ($\leq 36+6$ SSW) zur Welt kamen, wurde im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse das korrigierte Alter errechnet.

Frühgeburten zeigen einen gewissen Entwicklungsrückstand gegenüber Reifgeborenen. Um sie dennoch körperlich und geistig mit Reifgeborenen (40. SSW) vergleichen zu können, findet eine Alterskorrektur statt (53). Dabei geht man davon aus, dass das Kind nach der Geburt die gleiche Entwicklung vollzieht, wie dies intrauterin der Fall gewesen wäre.

Das korrigierte Alter lässt sich rechnerisch bestimmen, indem von dem Lebensalter des Säuglings (chronologisches Alter) die Zeitspanne abgezogen wird, die das Neugeborene zu früh geboren wurde. Zur Vermeidung von Rechenfehlern wurde die Alterskorrektur mit Excel programmiert und bei jeder Frühgeburt angewandt.

2.8 EEG-Datenanalyse

2.8.1 Statistische Analyse

Die Dateneingabe sowie deren statistische Auswertung erfolgten mit dem Programm IBM SPSS (Version 25, Chicago, Illinois, USA). In Abhängigkeit der Haupt- und Nebenhypothesen (s. 1.8 Hypothesen) sowie der relevanten Variablen kamen deskriptive statistische Verfahren und verschiedene statistische Tests zur Anwendung. Sie werden im Folgenden für jede Gruppe dargestellt und erläutert.

Für die Patientencharakteristika sowie die Medikamentenangaben der Intraoperativ- und der Dynamik-Gruppe wurden für die kategorialen Merkmale die absoluten und relativen Häufigkeiten bzw. für stetige Merkmale der Mittelwert (M) und die Standardabweichung (SD) berechnet. Für die Parameter des EEG-Leistungsspektrums totale Power (μV^2), relative β -, α -, θ -, δ -Power (%) sowie die SEF95 (Hz) wurden für jede Altersgruppe ebenfalls der Mittelwert und die

Standartabweichung berechnet. Aufgrund der großen Streuung der SEF95 in der Intraoperativ-Gruppe wurden ferner der Median und das 25 %- und 75 %-Perzentil berechnet. Die Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte mittels Schiefe und Kurtosis.

Das Signifikanzniveau (α) wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt und ein Ergebnis bei $p<0,05$ als signifikant angesehen. Es erfolgte keine globale Korrektur für multiples Testen, da es sich um eine explorative Analyse handelt.

Intraoperativ-Gruppe

Die Intraoperativ-Gruppe wurde in vier Subgruppen nach Lebensmonaten unterteilt (0-3, 4-6, 7-9, 10-12 Monate) und in den EEG-Parametern zu einem definierten Zeitpunkt, nämlich 15-30 min nach Hautschnitt, miteinander verglichen. Die Berechnung des Unterschieds der einzelnen EEG-Parameter zwischen den Altersgruppen erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test als nicht parametrischer Test für unabhängige Stichproben.

Bei jedem EEG-Parameter, der im Kruskal-Wallis-Test einen signifikanten Unterschied zeigte, erfolgte eine Subgruppenanalyse. Hierbei wurden die vier Alterssubgruppen paarweise miteinander verglichen, um zu untersuchen, zwischen welchen Subgruppen genau der Unterschied lag. Damit es dabei nicht zu einer α -Fehler-Kumulierung durch multiples Testen kommt, nimmt SPSS unter Anwendung der Bonferroni-Korrektur automatisch eine p-Wert-Adjustierung vor. Diese explorativen p-Werte halten das lokale Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ ein.

Zur Visualisierung wurden Boxplots für alle EEG-Parameter nach Altersgruppe erstellt (Abb. 7).

Dynamik-Gruppe

Die Dynamik-Gruppe wurde in zwei Untergruppen (0-6 und 7-12 Monate) aufgeteilt. Die Messung der beiden Untergruppen erfolgte zu vier verschiedenen Zeitpunkten (Base, LOC, OP, Ex).

Für die Berechnung der Unterschiede über die Zeitpunkte innerhalb einer Untergruppe wurde der Friedman-Test als nichtparametrischer Test für abhängige Stichproben verwendet. Die Bestimmung der Unterschiede zwischen den Untergruppen in den einzelnen EEG-Parametern erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

Die graphische Darstellung der einzelnen EEG-Parameter zu den vier Zeitpunkten nach Altersgruppe wurde mit Boxplots illustriert. Mit MATLAB (MathWorks, Massachusetts, Version: R2020a) wurde eine Heatmap programmiert, welche die relativen Bandleistungen der beiden Altersgruppen zu den vier Zeitpunkten darstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Intraoperativ-Gruppe

3.1.1 Stichprobenbeschreibung

Die Intraoperativ-Gruppe setzt sich aus den in 2.3.1 beschriebenen Patientendaten zusammen. In der ersten Gruppe war das Durchschnittsalter der Neugeborenen und Säuglinge in Monaten $1,2 \pm 1,6$ ($M \pm SD$). In dieser Gruppe war der Anteil zu früh geborener Säuglinge mit 10 (37 %) Frühgeburten, im Vergleich zu den anderen Altersgruppen, am höchsten. Die zweite Gruppe hatte mit 3 (10 %) und die dritte Gruppe mit 5 (17 %) Frühgeborenen einen kleineren Anteil. In der vierten Gruppe befanden sich nur reifgeborene Säuglinge.

Aufgrund des großen Anteils urologischer Eingriffe bei Hydrozele oder im Rahmen einer Orchidopexie lag der Anteil männlicher Säuglinge in allen Altersgruppen über 50 %. Die Art der Operation war in den vier Altersgruppen ähnlich verteilt. Den größten Anteil machten in allen Gruppen intraabdominelle Eingriffe aus. In Bezug auf die ASA-Klassifikation und die Anästhesiedauer zeigten alle Subgruppen eine ähnliche Verteilung bzw. Dauer. Dies lässt sich der nachfolgenden Tabelle entnehmen (Tab. 1).

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Intraoperativ-Gruppe nach Altersgruppe. Datenangabe der Patientenanzahl = n (Prozent) bzw. Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD); Schwangerschaftswoche (SSW). * Bei Frühgeborenen (< 37. SSW) werden vom chronologischen Alter die Wochen abgezogen, die sie zu früh, also vor dem errechneten Geburtstermin, geboren sind. So ergibt sich das korrigierte Alter (53). Das korrigierte Alter kann daher, wenn das Frühgeborene wenige Tage nach Geburt operiert wurde, negative Werte annehmen. LKGS = Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. ASA = American Society of Anesthesiologists, Klassifikationssystem zur Abschätzung des physischen Allgemeinzustands vor einer Operation zur Einschätzung des perioperativen Risikos (Risikogruppe 1–6) (54).

	0–3 Monate (n=27)	4–6 Monate (n=30)	7–9 Monate (n=29)	10–12 Monate (n=29)
Alter				
Monate (M ± SD)	1,2 ± 1,6*	5 ± 0,9	7,7 ± 0,9	10,8 ± 0,1
Anteil Frühgeburt				
≤ 36+6 SSW, n (%)	10 (37)	3 (10)	5 (17)	0 (0)
Gewicht				
kg (M ± SD)	5,3 ± 2	7,6 ± 1,3	8,5 ± 1,0	9,5 ± 1,6
Geschlecht				
männlich, n (%)	23 (85,2)	22 (73)	18 (62,1)	22 (75,9)
weiblich, n (%)	4 (14,8)	8 (26)	11 (37,9)	7 (24,1)
OP-Art				
LKGS/oral/Hals, n (%)	4 (14,8)	4 (13,3)	5 (17,2)	10 (34,5)
Intraabdominell/langer Eingriff (> 60 min), n (%)	12 (44,4)	17 (56,7)	15 (51,7)	13 (44,8)
Inguinalhernie/Zystoskopie/Orchidopexie/Hydrozele, n (%)	9 (33,3)	7 (23,3)	6 (20,7)	2 (6,9)
Periphere Extremitäten/ kurze OP (< 60 min), n (%)	2 (7,4)	2 (6,7)	3 (10,3)	4 (13,8)
ASA				
1 n (%)	8 (29,6)	7 (23,3)	8 (27,6)	11 (37,9)
2 n (%)	12 (44,4)	16 (53,3)	15 (51,7)	10 (34,5)
3 n (%)	5 (18,5)	5 (16,7)	6 (20,7)	7 (24,1)
4 n (%)	2 (7,4)	2 (6,7)	0 (0)	1 (3,4)
Anästhesiedauer				
min (M ± SD)	165,7 ± 97,6	189 ± 102	174,3 ± 85,5	190,7 ± 133,3

3.1.2 Medikamentengabe

Die Anzahl der Säuglinge, die eine Prämedikation erhielten, nahm mit steigendem Alter zu. In der ersten Gruppe erhielt kein Neugeborenes oder Säugling Midazolam, und in der vierten Gruppe waren es 25 Säuglinge (86,2 %), die eine Prämedikation

erhielten. Die Einleitung erfolgte bei allen Säuglingen mit Sevofluran oder Propofol bzw. einer Kombination aus beiden Narkotika. Zur Analgesie während der Einleitung und des gesamten Operationszeitraums erhielten alle Säuglinge Remifentanil. Lediglich 3 (11,1 %) Kinder aus der ersten Gruppe erhielten das Opioid Fentanyl. Zum Zeitpunkt des EEG-Ausschnitts erhielten alle Patienten eine reine Sevofluran-Narkose sowie Remifentanil bzw. Fentanyl zur Analgesie. Rückenmarksnahe Verfahren zur Lokalanästhesie zum Zeitpunkt des EEGs erhielt aus jeder Altersgruppe ein Säugling, bis auf die zweite Gruppe. In dieser Gruppe erfolgte keine Gabe zum Zeitpunkt des EEG-Ausschnitts (Tab. 2). Die Gabe weiterer Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika zur postoperativen Schmerzprophylaxe erfolgte in der Regel am Ende der Operation, also nach dem ausgewählten EEG-Ausschnitt.

Tabelle 2: Medikation der Intraoperativ-Gruppe. Prämedikation, Medikamente zur Einleitung und zum Zeitpunkt des EEG-Ausschnitts (15–30 min nach Hautschnitt) der vier Altersgruppen. Datenangabe der Patientenanzahl = n (Prozentwert) bzw. des Mittelwerts (M) ± Standardabweichung (SD). Bei Bupivacain und Ropivacain handelt es sich um Lokalanästhetika.

	0–3 Monate (n=27)	4–6 Monate (n=30)	7–9 Monate (n=29)	10–12 Monate (n=29)
Prämedikation				
Midazolam, n (%)	0 (0)	8 (26,7)	19 (65,5)	25 (86,2)
Midazolam, mg/kg KG (M ± SD)	0 ± 0	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2
Einleitung				
Narkotika				
Sevofluran und Propofol, n (%)	8 (30)	6 (20)	15 (51,7)	15 (51,7)
Propofol, n (%)	9 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Propofol, mg/kg KG (M ± SD)	5,4 ± 2,3	4,4 ± 1,1	4,66 ± 1,5	5,3 ± 1,4
Sevofluran, n (%)	10 (37)	24 (80)	14 (48,3)	14 (48,3)
Sevofluran, exVol.-% (M ± SD)	3,0 ± 1,7	3,9 ± 2,1	4,4 ± 2,3	3,2 ± 2,2
Muskelrelaxans				
Cisatracurium, n (%)	11 (40,7)	18 (60)	18 (62,1)	19 (65,5)
Cisatracurium, mg/kg KG (M ± SD)	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0
Analgesie				
Remifentanil, n (%)	24 (88,9)	30 (100)	29 (100)	28 (96,6)
Remifentanil, µg/kgKG/min (M ± SD)	0,1 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,0
Fentanyl, n (%)	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fentanyl, ml/kgKG/h (M ± SD)	0,8 ± 0,4	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Fentanyl, n (%)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fentanyl, µg/kgKG (M ± SD)	1,4 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Zeitpunkt EEG				
Narkotika				
Sevofluran, n (%)	27 (100)	30 (100)	29 (100)	29 (100)
Sevofluran, exVol.-% (M ± SD)	2,1 ± 0,8	2,3 ± 0,4	2,2 ± 0,4	2,2 ± 0,6
Analgesie				
Remifentanil, n (%)	23 (85,2)	29 (96,7)	26 (89,7)	29 (100)
Remifentanil, µg/kg/min (M ± SD)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Fentanyl, n (%)	3 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fentanyl, ml/kgKG/h (M ± SD)	1,0 ± 0,9	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Bupivacain + Epinephrin				
n (%)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)
ml/kgKG/h (M ± SD)	0,6 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	1,3 ± 0
Ropivacain				
Bolus, n (%)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ml/kgKG (M ± SD)	1,1 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Ropivacain				
Perfusor, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,4)	0 (0)
ml/kgKG/h (M ± SD)	0 ± 0	0 ± 0	0,2 ± 0	0 ± 0

3.1.3 Intraoperative EEG-Signatur

Überblick

Zum Zeitpunkt 15–30 min nach Hautschnitt konnte eine frontale EEG-Analyse erfolgen. Tabelle 3 veranschaulicht, aufgeschlüsselt nach den Altersgruppen, die berechnete totale EEG-Power (μV^2), die relative β -, α -, θ -, δ -Power (%) sowie die SEF95 (Hz).

Es zeigte sich ein Unterschied in der totalen Power (μV^2), der relativen β -, α - und δ -Power (%) sowie der SEF95 (Hz) zwischen den Altersgruppen. Bezüglich der relativen θ -Power (%) zeigte sich hingegen kein Unterschied zwischen den Subgruppen.

Tabelle 3: Parameter des EEG-Leistungsspektrums für die vier Altersgruppen intraoperativ (Zeitpunkt 15-30 min. nach Hautschnitt). Datenangabe als Mittelwert (Standardabweichung) oder als Median (Perzentil 25 %/75 %). Berechnung der Signifikanz über die Altersgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test, * signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$).

	1. Gruppe: 0–3 Monate (n=27)	2. Gruppe: 4–6 Monate (n=30)	3. Gruppe: 7–9 Monate (n=29)	4. Gruppe: 10–12 Monate (n=29)	p
Totale Power (μV^2)	228,8 (226,5)	741,2 (483,1)	736,8 (475,1)	1070,7 (1019,4)	<0,001*
Relative Beta-Power (%)	3,2 (2,9)	10,9 (7,4)	18,4 (13,9)	16,6 (8,2)	<0,001*
Relative Alpha-Power (%)	4,6 (4,5)	14,4 (9,1)	21,3 (9,7)	22,7 (8,4)	<0,001*
Relative Theta-Power (%)	11,4 (5,5)	12,4 (4,9)	13,1 (4,1)	12,8 (3,3)	<0,294
Relative Delta-Power (%)	80,5 (10,5)	61,8 (17,2)	47,0 (16,6)	47,5 (13,5)	<0,001*
Spektrale Eckfrequenz (Hz)	5,0 (3,8)	13,4 (4,6)	17,5 (3,7)	17,0 (5,1)	<0,001*
Median 25./ 75. Perzentil	4,6 2,1/6,5	14,9 11,1/17,2	17,1 16,3/20,0	17,9 15,8/19,5	<0,001*

Durch die Anwendung eines paarweisen Vergleichs wurde berechnet, zwischen welchen der vier Altersgruppen der Unterschied lag. Diese Ergebnisse sollen im Folgenden dargestellt werden.

Totale Power

Im Verlauf des ersten Lebensjahres (0–3 bis 10–12 Monate) nahm die EEG-Gesamtleistung um das 4,7-Fache zu.

War die totale Power mit 0–3 Monaten im Mittel noch bei niedrigen $228,8 \mu V^2$, stieg sie mit 4–6 Monaten bereits um das 3,2-Fache an. Ein zweiter Sprung der totalen

Power zeigte sich bei den ältesten Säuglingen (10–12 Monate) im Vergleich zu den jüngeren Säuglingen, wobei dieser Unterschied aufgrund der großen Streuung nicht signifikant war (Abb. 7).

Relative Bandleistungen und SEF95

Die langsamen Frequenzen waren intraoperativ in allen Altersgruppen vorhanden, wobei die relative δ -Power (0,5–3,5 Hz) das dominierende Frequenzband für alle Neugeborenen und Säuglinge darstellte. Bei den 0–3 zu den 4–6 Monate alten Säuglingen kam es zu einem deutlichen Abfall der δ -Power um das 1,3-Fache. Diese Abnahme setzte sich mit 4–6 zu 7–9 Monaten weiter fort. Bei den 10–12 Monate alten Säuglingen hielt sich die δ -Power auf einem ähnlichen Niveau wie dem der Patientengruppe der 7–9 Monate alten Säuglinge (Abb. 7).

Die relative θ -Bandleistung (3,5–7,5 Hz) zeigte sich schon bei Neugeborenen und Säuglingen mit 0–3 Monaten im Mittel mit 11,4 (SD: 5,5) %. Mit zunehmendem Alter blieb die θ -Power auf diesem relativ stabilen Niveau (Abb. 7).

Die schnelleren Frequenzbänder zeigten mit zunehmendem Lebensalter einen deutlichen Anstieg, wobei sich die Sprünge vor allem von den 0–3 zu den 4–6 Monate alten Säuglingen darstellten.

Die relative α -Bandleistung (7,5–12,5 Hz) nahm von 0–3 zu 4–6 Monaten um das 3,1-Fache zu. Ein weiterer deutlicher Anstieg der relativen α -Power erfolgte um das 1,6-Fache von 4–6 zu 10–12 Monaten (Abb. 7).

Die relative β -Bandleistung (12,5–30 Hz) wies von den 0–3 zu den 4–6 Monate alten Säuglingen ebenfalls einen starken Anstieg um das 3,4-Fache, auf.

Die Zunahme in den schnelleren Frequenzen mit steigendem Alter wurde ebenfalls deutlich in der SEF95 (Hz), die von 0–3 zu 4–6 Monaten um das 2,7-Fache anstieg. Eine weitere Zunahme der SEF95, um das 1,3-Fache, stellte sich von den 4–6 zu den 7–9 Monate alten Säuglingen dar.

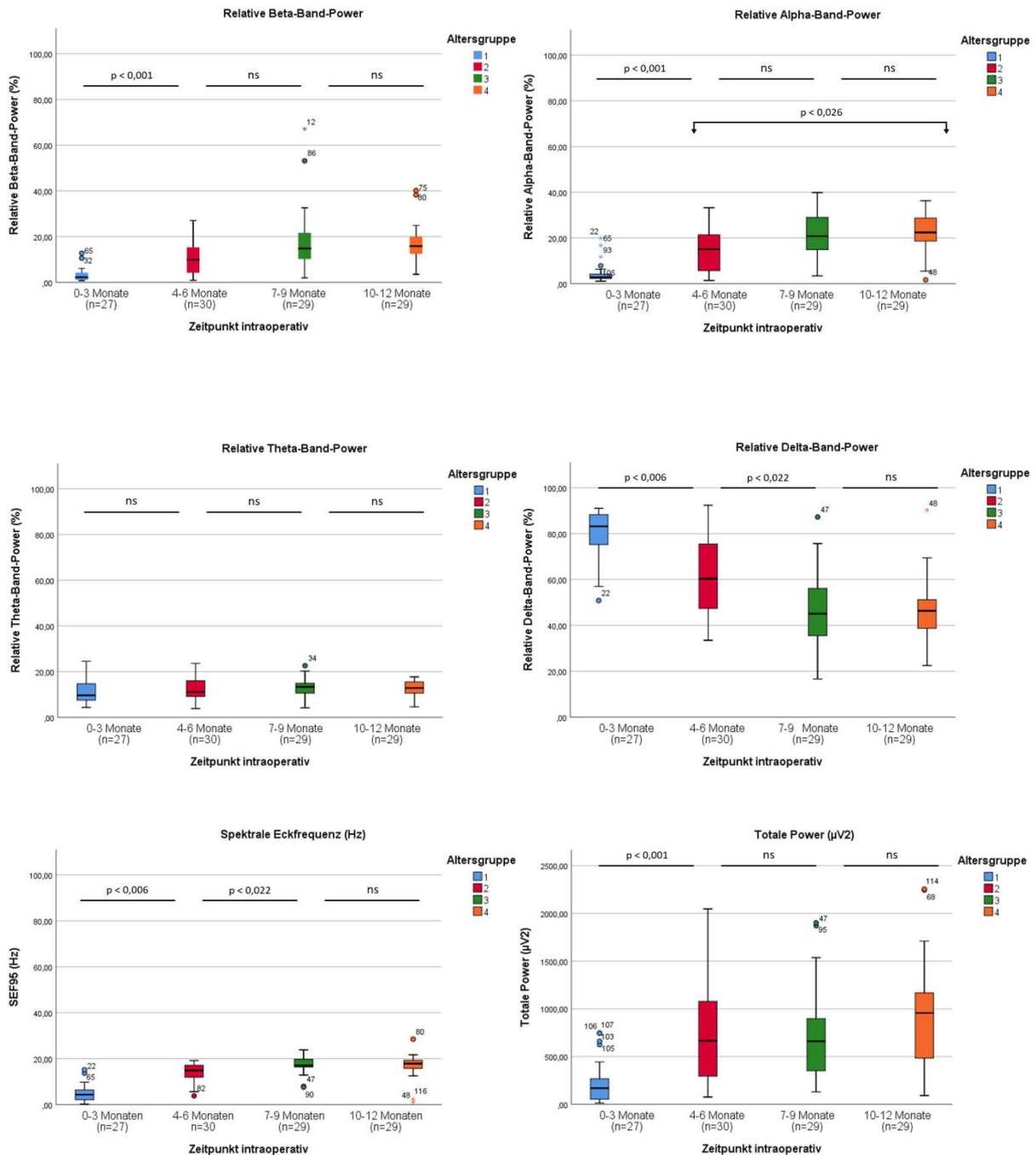


Abbildung 8: EEG-Parameter intraoperativ. Darstellung der vier Altersgruppen (15–30 min nach Hautschnitt). Unterschiede zwischen den Altersgruppen sind signifikant bei $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Test mit anschließendem paarweisem Vergleich mit Bonferroni-Korrektur). Nicht signifikant (ns). (Abbildung der relativen Delta-Power und Totalen Power nach Figure 1 und 2 in (55)).

3.2 Dynamik-Gruppe

3.2.1 Stichprobenbeschreibung

Die Dynamik-Gruppe setzt sich aus den in 2.3.2 beschriebenen Patienten zusammen. Die Gruppe der Jüngeren bestand aus Patienten im Alter von 0-6 Monaten ($n=10$) mit

einem durchschnittlichen Alter von $4,1 \pm 2$ Monaten ($M \pm SD$). Die Gruppe der Älteren setzte sich aus Patienten im Alter von 7–12 Monaten ($n=10$) mit einem Durchschnittsalter von $9,4 \pm 1,4$ ($M \pm SD$) zusammen. In der Dynamik-Gruppe war kein Patient eine Frühgeburt. In der Gruppe der Jüngeren (0–6 Monate) war der Anteil der männlichen Säuglinge etwas höher ($n=7$ [70 %]), wohingegen in der Gruppe der 7–12 Monate alten Patienten weibliche Säuglinge etwas häufiger ($n=6$ [60 %]) vertreten waren. In der Operationsart zeigten die beiden Altersgruppen keine größeren Unterschiede. Am häufigsten war in beiden Altersgruppen die Operation einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (LKGS). In der ASA-Risikoklassifizierung zeigt sich ein auffallender Unterschied zwischen den Subgruppen. In der Gruppe der 0–6 Monate alten Patienten wurden $n=6$ (60 %) Neugeborene und Säuglinge ASA 2 zugeordnet. Ein Patient (10 %) erhielt ASA 3, und 3 (30 %) Patienten wurden ASA 1 zugeordnet. In der Gruppe der 7–12 Monate alten Säuglinge wurde die Mehrheit von 8 Patienten (80 %) ASA 1 zugeordnet, nur 2 (20 %) Patienten aus dieser Gruppe erhielten ASA 2. Die Anästhesiedauer war in beiden Altersgruppen ähnlich (Tab. 4).

Tabelle 4: Patientencharakteristika der Dynamik-Gruppe nach Altersgruppen. Die Daten sind angegeben als Absolutwert (Prozentwert) bzw. Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD). LKGS = Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. ASA-Klassifikationssystem zur Abschätzung des physischen Allgemeinzustands vor einer Operation zur Einschätzung des perioperativen Risikos (Risikogruppe 1–6) (54).

	0–6 Monate (n=10)	7–12 Monate (n=10)
Alter		
Monate (M ± SD)	4,1 ± 2,0	9,4 ± 1,4
Gewicht		
kg (M ± SD)	6,3 ± 1,8	7,9 ± 1,0
Geschlecht		
männlich, n (%)	7 (70)	4 (40)
weiblich, n (%)	3 (30)	6 (60)
OP-Art		
LKGS, n (%)	5 (50)	5 (50)
Chirurgische Abtragung, n (%)	2 (20)	1 (10)
Stoma-Rückverlagerung/ Hypospadie/ Eingriff >60 min, n (%)	2 (20)	2 (20)
Zystoskopie, n (%)	1 (10)	1 (10)
ASA		
1 n (%)	3 (30)	8 (80)
2 n (%)	6 (60)	2 (20)
3 n (%)	1 (10)	0 (0)
Anästhesiedauer		
min (M ± SD)	202 ± 112	209,2 ± 104

3.2.2 Medikamentengabe

In der Gruppe der älteren Säuglinge (7–12 Monate) erhielten alle Patienten eine Prämedikation mit Midazolam. In der Gruppe der 0–6 Monate alten Säuglinge wurde nur bei 3 (30 %) Patienten eine Prämedikation verabreicht. Zur Narkoseeinleitung erhielten dann 8 (80 %) der 7–12 Monate alten Säuglinge neben dem Narkosegas Sevofluran zusätzlich Propofol, in der Gruppe der 0–6 Monate alten Säuglinge waren es nur 3 (30 %), die beide Narkotika erhielten. Aufrechterhalten wurde die Allgemeinanästhesie in beiden Gruppen mit Sevofluran und Remifentanyl. Zum Zeitpunkt der Extubation erhielten aus der Gruppe der 0–6 Monate alten Säuglinge 4 (40 %) einen Propofol-Bolus, in der Gruppe der 7–12 Monate alten Säuglinge war es nur 1 (10 %) Säugling (Tab. 5). Weitere Medikamente wie

Muskelrelaxanzien, Opioide und Nicht-Opioide-Analgetika, mit dem jeweiligen Zeitpunkt der Verabreichung, sind Tabelle 5 und 6 zu entnehmen. Bei der Analgetikagabe über die Anästhesie zeigten sich keine größeren Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

Tabelle 5: Prämedikation und Medikamente der Dynamik-Gruppe zum Zeitpunkt Einleitung, LOC, OP und Extubation nach Altersgruppe. Die Datenangabe erfolgt als Absolutwert (Prozentwert) bzw. Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD).

	0–6 Monate (n=10)	7–12 Monate (n=10)
Prämedikation		
Midazolam, n (%) / nicht erhalten, n (%)	3 (30) / 7 (70)	10 (10) / 0 (0)
Midazolam, mg/kg KG (M ± SD)	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,1
Einleitung		
Narkotika		
Sevofluran und Propofol, n (%)	3 (30)	8 (80)
Sevofluran, n (%)	7 (70)	2 (20)
Sevofluran, exVol.-% (M ± SD)	5,3 ± 2,0	3,6 ± 2,2
Propofol, mg/kgKG (M ± SD)	6,5 ± 1,0	5,8 ± 2,1
Cisatracurium		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	9 (90) / 1 (10)	9 (90) / 1 (10)
mg/kgKG (M ± SD)	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0
Remifentanil		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	8 (80) / 2 (20)	10 (100) / 0 (0)
µg/kgKG/min (M ± SD)	0,17 ± 0,0	0,13 ± 0,0
Zeitpunkt LOC		
Narkotika		
Sevofluran, n (%)	10 (100)	10 (100)
Sevofluran, exVol.-% (M ± SD)	4,5 ± 2,1	3,3 ± 2,2
Remifentanil		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	10 (100) / 0 (0)	10 (100) / 0 (0)
µg/kgKG/min (M ± SD)	0,18 ± 0,0	0,15 ± 0,0
Zeitpunkt OP		
Narkotika		
Sevofluran, n (%)	10 (100) / 0 (0)	10 (100) / 0 (0)
Sevofluran, exVol.-% (M ± SD)	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,3
Remifentanil		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	10 (100) / 0 (0)	10 (100) / 0 (0)
µg/kgKG/min (M ± SD)	0,18 ± 0,0	0,16 ± 0,1
Propofol-Bolus vor Extubation		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	4 (40) / 6 (60)	1 (10) / 9 (90)
µg/kgKG/min (M ± SD)	1,5 ± 0,7	1,7 ± 0,0

Tabelle 6: Analgetika der Dynamik-Gruppe. Gabe nach dem EEG-Zeitpunkt OP zur postoperativen Schmerzprophylaxe. Die Datenangabe erfolgt als Absolutwert (Prozentwert) bzw. Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD).

	0–6 Monate (n=10)	7–12 Monate (n=10)
Piritramid		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	8 (80) / 2 (20)	9 (90) / 1 (10)
mg/kg/KG (M ± SD)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Fentanyl		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	1 (10) / 9 (90)	0 (0) / 10 (100)
µg/kg/KG (M ± SD)	2,1 ± 0	0 ± 0
Paracetamol		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	5 (50) / 5 (50)	6 (60) / 4 (40)
mg/kg/KG (M ± SD)	8,8 ± 1,6	8,0 ± 1,7
Metamizol		
erhalten, n (%) / nicht erhalten, n (%)	4 (40) / 6 (60)	3 (30) / 7 (70)
mg/kg/KG (M ± SD)	16,2 ± 3,8	17,2 ± 4,1

3.2.3 EEG-Dynamik über die Anästhesie

Überblick

Zum Zeitpunkt der Extubation fehlen aufgrund technischer Störungen EEG-Werte bei zwei der 0–6 Monate alten Säuglinge und bei einem 7–12 Monate alten Säugling.

Zu allen vier Zeitpunkten (Base, LOC, OP und Ex) konnte ein frontales EEG hinsichtlich der totalen EEG-Power (μV^2), relative β -, α -, θ -, δ -Power (%) sowie die SEF95 (Hz) erfasst und ausgewertet werden. Die ermittelten Daten wurden als Mittelwert (SD) für die Altersgruppe 0–6 und 7–12 Monate in den untenstehenden Tabellen dargestellt (Tab. 8 und 9).

Die 0–6 Monate alten Patienten zeigten eine signifikante Dynamik in den EEG-Parametern über die Zeitpunkte in der totalen Power (μV^2) sowie der relativen α -, θ -, δ -Power (%). In der relativen β -Power (%) und der SEF95 (Hz) lassen sich über die Zeitpunkte keine Unterschiede feststellen. Die 7–12 Monate alten Säuglinge zeigten hingegen in allen EEG-Parametern eine signifikante Dynamik über die Zeitpunkte.

Tabelle 7: Parameter des EEG-Leistungsspektrums für die Altersgruppe 0–6 Monate (n=10). Zum Zeitpunkt Baseline (Base), Loss of consciousness (LOC), Operation (OP), Extubation (Ex). Die Datenangabe erfolgt als Mittelwert (Standardabweichung). Berechnung der Signifikanz über die Zeitpunkte mit dem Friedman-Test, * signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$).

	Base	LOC	OP	Ex	p
Totale Power (μV^2)	1642,1 (1083,0)	2929,7 (4680,5)	912,1 (479,7)	231,7 (169,5)	0,027*
Relative Beta-Power (%)	5,0 (4,5)	2,0 (2,0)	4,2 (4,1)	3,3 (3,0)	0,466
Relative Alpha-Power (%)	1,6 (0,9)	1,7 (1,8)	8,9 (10,1)	1,8 (0,9)	0,008*
Relative Theta-Power (%)	6,1 (2,9)	6,2 (5,2)	12,2 (5,6)	8,5 (7,1)	0,018*
Relative Delta-Power (%)	86,8 (7,5)	89,6 (8,3)	74,0 (17,3)	86,0 (9,7)	0,019*
Spektrale Eckfrequenz (Hz)	3,3 (3,9)	2,2 (2,1)	5,3 (4,9)	2,3 (2,1)	0,424

Tabelle 8: Parameter des EEG-Leistungsspektrums für die Altersgruppe 7–12 Monate (n=10). Zum Zeitpunkt Baseline (Base), Loss of consciousness (LOC), Operation (OP), Extubation (Ex). Die Datenangabe erfolgt als Mittelwert (Standardabweichung). Berechnung der Signifikanz über die Zeitpunkte mit dem Friedman-Test, * signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$).

	Base	LOC	OP	Ex	p
Totale Power (μV^2)	4472,8 (5265,8)	5432,0 (4959,3)	1305,2 (981,8)	1426,2 (3027,0)	0,024*
Relative Beta-Power (%)	4,4 (2,5)	2,7 (1,9)	11,8 (7,4)	22,4 (20,1)	0,004*
Relative Alpha-Power (%)	1,7 (1,1)	2,4 (1,7)	18,1 (10,7)	8,5 (8,1)	0,035*
Relative Theta-Power (%)	6,7 (4,2)	5,0 (3,8)	14,4 (3,8)	8,3 (3,9)	0,012*
Relative Delta-Power (%)	84,8 (7,1)	89,2 (7,1)	54,5 (17,7)	59,6 (26,6)	0,003*
Spektrale Eckfrequenz (Hz)	4,9 (5,4)	2,7 (1,8)	11,9 (5,9)	10,7 (8,4)	0,005*

Relative Bandleistungen und SEF95

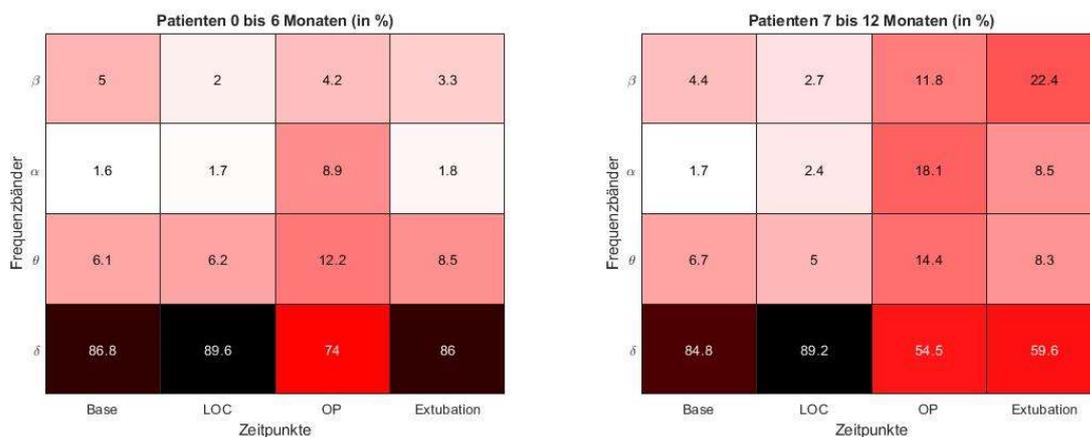
Beim Betrachten der Heatmap wird deutlich, dass die langsamen Frequenzen, im Speziellen die δ -Bandleistung (0,5–3,5 Hz), zu jedem Zeitpunkt der Anästhesie die dominierende Frequenz in beiden Altersgruppen (0–6 und 7–12 Monate) darstellt (Abb. 8).

Bei den 0–6 Monate alten Säuglingen liegt die relative δ -Bandleistung zum Zeitpunkt Base, LOC und Ex um 87 %. Intraoperativ fällt die δ -Power leicht ab und es kommt zu einem Anstieg der θ - und α -Bandleistung (Abb. 8A).

Im Vergleich zu den Jüngeren mit 0–6 Monaten stellt sich mit 7–12 Monaten eine zunehmende Dynamisierung der relativen Bandleistungen dar.

Die relative δ -Power ist auch bei den älteren Säuglingen (7–12 Monate) über alle Zeitpunkte am stärksten vorhanden. Zum Zeitpunkt Baseline und LOC liegt sie im Mittel bei 87 %. Zum Zeitpunkt OP sowie Extubation fällt die δ -Power bei den 7–12 Monate alten Säuglingen im Vergleich zu den 0–6 Monate alten Säuglingen jedoch stark ab (Abb. 9). Die 7–12 Monate alten Säuglinge zeigen dabei einen deutlichen Anstieg der θ - und α -Bandleistung zum OP-Zeitpunkt (Abb. 8B). Darüber hinaus stellt sich bei den Älteren (7–12 Monate) eine Aktivierung der β -Power zur OP und weiter zur Extubation, im Vergleich zu den Jüngeren (0–6 Monate), dar.

Entsprechend findet sich in der Altersgruppe der 7–12 Monate alten Säuglinge gegenüber den jüngeren Säuglingen (0–6 Monate) auch ein deutlicher Anstieg der SEF95 zum Zeitpunkt OP und Extubation (Abb. 9).



A **Abbildung 9:** Heatmap relative Bandleistungen. (A) Säuglinge (0–6 Monate) über die 4 Zeitpunkte. Sevofluran-Konzentration (exVol.-%) zu LOC $4,5 \pm 2,1$ und OP $2,2 \pm 0,4$ (M \pm SD). Zum Zeitpunkt OP zeigt sich nur ein minimaler Anstieg der schnelleren Frequenzen. (B) Säuglinge (7–12 Monate) über die vier Zeitpunkte. Sevofluran-Konzentration (exVol.-%) zu LOC $3,3 \pm 2,2$ und OP $2,3 \pm 0,3$ (M \pm SD). Zum Zeitpunkt OP und Extubation zeigt sich ein deutlicher Anstieg der schnelleren Frequenzen. (Nach Figure 3 (55)).

Totale Power

Die totale Power liegt bei beiden Altersgruppen während des präoperativen Wachzustands (Baseline) in einem vergleichbaren Bereich.

Bei den 0–6 Monate alten Säuglingen bleibt die totale Power von der Baseline bis zur OP relativ konstant, um zum Zeitpunkt Extubation deutlich abzusinken.

Die 7–12 Monate alten Säuglinge zeigen hingegen eine größere Dynamik in der totalen Power. Zum Zeitpunkt Baseline ist sie bereits hoch und nimmt zum Zeitpunkt LOC ihren höchsten Wert an, um dann vom Zeitpunkt LOC zu OP um das 4,1-Fache abzufallen. Zum Zeitpunkt Extubation bleibt die totale Power bei den 7–12 Monate

alten Säuglingen auf dem Niveau wie zum Zeitpunkt OP und unterscheidet sich so stark von den Jüngeren, die eine 6-fach geringere totale Power zum Zeitpunkt Extubation zeigen.

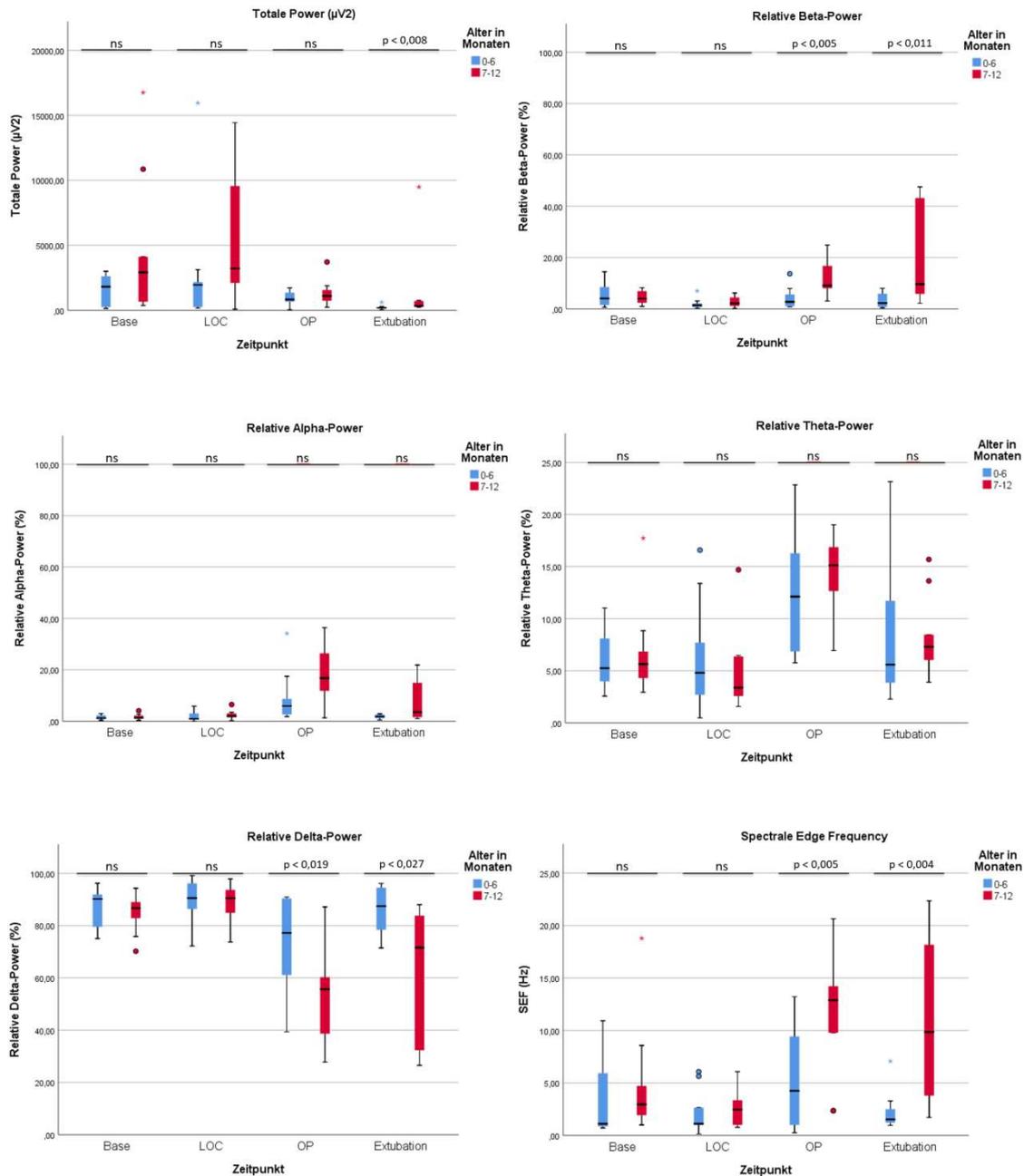


Abbildung 10: EEG-Parameter des Leistungsspektrums. Dargestellt beide Altersgruppen in Abhängigkeit von den vier Zeitpunkten. Berechnung der Unterschiede zwischen den Altersgruppen, zu den jeweiligen Zeitpunkten mit dem Mann-Whitney-U-Test. Signifikante Ergebnisse (p<0,05). Nicht signifikantes Ergebnis (ns).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie konnten wir charakteristische EEG-Signaturen bei Neugeborenen und Säuglingen (≤ 1 Jahr) in einer stabilen Allgemeinanästhesie mit Sevofluran zeigen.

Die relative δ -Power stellte die dominierende Frequenz in allen Altersgruppen und zu jedem Zeitpunkt der Anästhesie dar. Bei den 4–6 Monate alten Säuglingen zeigte die relative δ -Power intraoperativ eine Abnahme, die sich bei 7–9 Monate alten Säuglingen weiter fortsetzte. Korrespondierend dazu kam es bei den Säuglingen mit 4–6 Monaten zu einem signifikanten Anstieg der schnelleren α - und β -Frequenzen. Mit 10–12 Monaten erfolgte eine weitere Zunahme der relativen α -Power. Die SEF zeigte entsprechend einen intraoperativen Anstieg bei 4–6 Monaten und weitergehend bei 7–9 Monaten.

Die relative θ -Power war intraoperativ schon im Alter von 0–3 Monaten vorhanden und blieb mit zunehmenden Lebensmonaten relativ stabil.

Die totale Power nahm im intraoperativen EEG mit 4–6 Monaten stark zu. Über den Verlauf einer Allgemeinanästhesie (Base, LOC, OP, Ex) konnten wir eine zunehmende Dynamisierung der untersuchten EEG-Parameter darstellen. Diese zeigte sich deutlich in der totalen Power. Ältere Säuglinge (7–12 Monate) wiesen eine ausgeprägte Dynamik mit einer sehr hohen totalen Power zum Zeitpunkt LOC auf, die zum Zeitpunkt OP und Extubation abnahm. Bei den Jüngeren (0–6 Monate) zeigte sich eine geringere Dynamik über die Anästhesie. Auffallend bei ihnen war ein ausgeprägter Abfall der totalen Power zur Extubation, die im Vergleich zu den Älteren (7–12 Monate) 6-fach niedriger war.

Säuglinge im Alter von 0–6 Monaten zeigten zum Zeitpunkt OP eine leichte Abnahme der δ -Power und eine Aktivierung des θ - und α -Frequenzbands, bei den 7–12 Monate alten Säuglingen war dieser Effekt noch ausgeprägter. Die β -Power nahm bei den älteren Säuglingen (7–12 Monate) zum Zeitpunkt OP und weiter zur Extubation, gegenüber den Jüngeren (0–6 Monate), signifikant zu. Dies zeigte sich ebenfalls bei der SEF. Die δ -Power nahm korrespondierend dazu bei den 7–12 Monate alten Säuglingen im Vergleich zu den Jüngeren stärker ab.

4.2 Einfluss der Anästhetika auf das EEG

Aufgrund der häufigen Beschreibungen, dass Anästhetika einen Einfluss auf das EEG nehmen (7, 23, 24, 36, 47, 48), betrachten wir im Folgenden kurz diese mögliche Einwirkung.

In beiden Untersuchungsgruppen erhielten ältere Säuglinge, entsprechend den SOP unserer Klinik, häufiger eine Prämedikation. Die Gabe erfolgte 20–30 Minuten vor der Narkose.

In der Intraoperativ-Gruppe erfolgte die Analyse des EEG-Ausschnitts 15–30 min nach Hautschnitt. Es wurde angenommen, dass zu diesem Zeitpunkt die hohen Dosen von Propofol und Sevofluran zur Einleitung der Narkose abgebaut waren und dass sich mittels Erhaltungsdosis ein sog. "Steady-State"-Zustand eingestellt hat.

Die Sevofluran-Konzentrationen zum Zeitpunkt des EEG liegen bei den vier Altersgruppen (0–3, 4–6, 7–9, 10–12 Monate) im sehr ähnlichen Bereich und verbessern dadurch die Vergleichbarkeit des intraoperativen EEGs. Dies lässt darauf schließen, dass die Unterschiede im EEG zwischen den Altersgruppen der Intraoperativ-Gruppe vor allem durch das Alter und die zugrundeliegende unterschiedliche Hirnentwicklung verursacht wurde und nicht durch leicht variierende Medikamentendosierung.

4.3 Peri- und intraoperative EEG-Signatur von Neugeborenen und Säuglingen

4.3.1 Totale EEG-Power

Akeju et al. untersuchten die EEG-Power bei Patienten von 0–28 Jahren in Sevofluran-Narkose, wobei die Gruppe der < 1 Jahr alten Kinder nur aus vier Patienten bestand. Sie zeigten eine Zunahme der Power mit steigendem Alter bis zu einem Peak mit 4-8 Jahren (8). Cornelissen et al., die ein komplettes EEG bei 30 Säuglingen (0-6 Monate) über eine Sevofluran-Narkose untersuchten, berichteten von einer schwachen Power über alle Frequenzbänder bei 0–3 Monate alten Säuglingen im Vergleich zu 4–6 Monate alten Säuglingen (9).

Diese Ergebnisse konnten wir bestätigen, indem wir zeigten, dass im intraoperativen EEG die totale Power mit 4–6 Monaten deutlich ausgeprägter ist verglichen mit der jüngsten Patientengruppe von 0–3 Monaten (Intraoperativ-Gruppe).

Erweitern können wir die Ergebnisse zur totalen EEG-Power mit Blick auf die EEG-Dynamik während der Anästhesie. Hier zeigt sich eine gering modulierte Dynamik über den beobachteten Zeitverlauf von Baseline über intraoperativ bis zur Extubation in der jüngeren Altersgruppe von 0–6 Monaten, verglichen mit den 7-12 Monate alten Säuglingen. Diese Ergebnisse ähneln einer Studie von Davidson et al. aus dem Jahre 2008. Die Autoren beobachteten eine fehlende Dynamik der totalen Power von der intraoperativen Situation bis zum Aufwachen bei 0–6 Monate alten Säuglingen im Gegensatz zu älteren Säuglingen von 6–24 Monaten und bei 2-12 Jahre alten Kindern (10).

Es wird angenommen, dass die physiologische Grundlage der altersabhängigen Zunahme der totalen Power in der Entwicklung des menschlichen Gehirns liegt. Die pränatale Periode sowie das erste Lebensjahr sind geprägt von einer Zunahme synaptischer Kontakte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten in unterschiedlichen Hirnregionen erfolgt. Mit 3 Monaten zeigt der temporale auditorische Kortex die höchste Synapsendichte und der präfrontale Kortex hat die Hälfte seines Maximums erreicht (27, 28).

4.3.2 Relative Bandleistungen und SEF95

Relative δ - Power

Dass langsame Frequenzen, wie die relative δ -Power, die vorherrschenden Frequenzen im Säuglingsalter in Narkose sind, wurde bereits in Studien beschrieben (9, 41). Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Ergebnissen aus unseren Untersuchungen überein.

Die langsame δ -Power stellt in der vorliegenden Studie den größten Anteil der relativen Bandleistungen in allen Altersgruppen und zu jedem untersuchten Zeitpunkt dar. Ergänzend zu den bisherigen Studienergebnissen konnten wir zeigen, dass bei intraoperativen EEG-Ableitungen die δ -Power auch in der Altersspanne von 4–6 und weiter mit 7–9 Monaten abfällt.

Darüber hinaus war über die Allgemeinanästhesie (Base, LOC, OP, Extubation) in beiden Altersgruppen eine Dynamik der δ -Power nachweisbar, die sich bei den älteren Säuglingen (7–12 Monate) ausgeprägter darstellte. Zum Zeitpunkt Baseline und LOC zeigte die δ -Power in beiden Altersgruppen (0–6 und 7–12 Monate) eine ähnlich hohe Power. Zum Zeitpunkt OP sank die δ -Power in beiden Altersgruppen dann, wobei sie bei den 7–12 Monate alten Säuglingen, im Vergleich zu den Jüngeren, signifikant

niedriger war. Zur Extubation unterschieden sich die älteren weiter signifikant von den jüngeren Säuglingen mit einer niedrigeren δ -Power.

Es wird angenommen, dass die Wirkung von Anästhetika an GABAergen Synapsen die exzitatorischen Erregungseingänge des Thalamus und Hirnstamms zum Kortex hemmt. Dies verstärkt die Hyperpolarisation der Pyramidenzellen der Großhirnrinde (7, 56). Dieser Effekt begünstigt das Erscheinen von langsamen und δ -Oszillationen im EEG. Klinisch stellt sich dies in einem Bewusstseinsverlust dar (7, 56). Lewis et al. beobachteten in einer humanen intrakraniellen Studie zu Propofol-induzierter Bewusstlosigkeit, dass langsame Oszillationen asynchron über den Kortex erschienen und funktionale Verbindungen zwischen kortikalen Arealen stören (6). Diese Beobachtung legt nahe, dass die reduzierten funktionalen kortikalen Verbindungen ein Mechanismus für Anästhetika induzierte Bewusstlosigkeit darstellen können.

Relative α -Power

Akeju et al. beschrieben ein Fehlen der frontalen α -Power bei einer sehr kleinen Gruppe von Säuglingen < 1 Jahr in Sevofluran-Narkose (8). Konträr dazu berichteten Cornelissen et al. von einem Anstieg der frontalen α -Power ab 4–6 Monaten (9, 42). In einer weiteren Studie von Cornelissen et al., in der sie EEGs von 91 Kindern (0-3 Jahre) während einer Sevofluran-Narkose untersuchten, wurde von einem weiteren Anstieg der frontalen α -Power von 4 zu 10 Monaten berichtet (42). Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Auswertungen überein. So konnten wir ein Erscheinen der α -Power mit 4–6 Monaten im intraoperativen EEG zeigen sowie eine weitere Zunahme mit 10–12 Monaten.

Eine Dynamik der α -Power über die Anästhesie konnte in beiden Altersgruppen (0-6, 7–12 Monate) beschrieben werden, basierend auf einem Anstieg der α -Power zum Zeitpunkt OP. Ähnliches berichten Cornelissen et al., die die größte α -Power während der Operation im Vergleich zum Aufwachen bei 4–6 Monate alten Säuglingen zeigten sowie ein Absinken der α -Power mit Verringerung der Sevofluran-Konzentration (9).

Ein Erscheinen frontaler α -Oszillationen und langsamer Oszillation (< 1 Hz) unter einer Sevofluran- und Propofol-Narkose wird auch bei Erwachsenen beschrieben, wobei Sevofluran eine zusätzliche Aktivität im θ -Frequenzband zeigt (4, 7). Mathematische Modellierungen legen nahe, dass Propofol am GABA_A-Rezeptor eine thalamo-kortikale Synchronisation bewirkt, die sich als frontale α -Oszillation darstellt und mit

Bewusstlosigkeit assoziiert ist (5). Alcauter et al. beschreiben in einer fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie)-Studie die Entwicklung thalamischer Schaltkreise im Laufe des ersten Lebensjahres (29). Wir vermuten, dass sich GABAerge neuronale Schaltkreise mit 4–6 Monaten ausbilden und mit 10–12 Monaten stabil sind, um folglich im Sinne einer thalamo-kortikalen Oszillation α -Wellen im intraoperativen EEG zu erzeugen. Bei den Neugeborenen und den Säuglingen (0-3 Monate) war hingegen keine frontale α -Aktivität zu verzeichnen. Da auch sie während der Allgemeinanästhesie bewusstlos waren, deutet dies darauf hin, dass in dieser Altersgruppe Sevofluran über andere Mechanismen zu einer Bewusstlosigkeit führt.

Relative θ -Power

Wir konnten zeigen, dass die relative θ -Power schon bei Neugeborenen (0-3 Monate) vorhanden ist und, dass das intraoperative EEG relativ stabile Verhältnisse im ersten Lebensjahr im Bereich der relativen θ -Power zeigt.

Konträr zu unseren Ergebnissen beschreiben Cornelissen et al. bei der Auswertung eines intraoperativen EEGs bei Säuglingen von 0–6 Monaten ein Auftauchen von θ -Wellen erst bei Säuglingen mit 4–6 Monaten (9).

Heer et al. untersuchten bei Säuglingen und Kindern von 0–6 Jahren die Korrelation zwischen der Sevofluran-Konzentration und den relativen EEG-Frequenzbändern (β , α , θ , δ). Sie beschrieben ein Vorhandensein von θ -Wellen, ähnlich unseren Ergebnissen, schon bei Säuglingen <6 Monate während einer Sevofluran-Narkose. Eine Korrelation der θ -Wellen mit dem end-tidalen Sevofluran zeigte sich aber erst bei >6 Monate alten Kindern (11).

Wir konnten zusätzlich zu den Studien von Cornelissen und Heer et al. zeigen, dass über die Zeitpunkte der Anästhesie eine signifikante Dynamik der θ -Power besteht, mit einem Anstieg zum Zeitpunkt OP. Ein Unterschied zwischen den Altersgruppen (0-6 und 7–12 Monate) bestand hingegen nicht.

Im EEG von Erwachsenen ist beschrieben, dass mit steigender Sevofluran-Konzentration, neben δ - und α -Wellen, θ -Wellen erscheinen (7). Die θ -Power scheint im Anästhesieverlauf bei Säuglingen eine ähnliche Dynamik zu zeigen. Ein Erscheinen des θ -Bandes während der Narkose könnte bei Säuglingen ähnlich wie bei Erwachsenen ein Hinweis auf eine tiefe Bewusstlosigkeit sein.

Das zusätzliche Erscheinen von θ -Oszillationen während einer Sevofluran-Narkose im Vergleich zu einer Propofol-Narkose, bei der nur α - und δ -Wellen erscheinen (4, 7), könnte durch die Wirkungsweise von Sevofluran an weiteren Rezeptoren und Ionenkanälen neben dem GABA_A-Rezeptor erklärt werden.

Ein Auftreten von pathologischen θ -Oszillationen ist beschrieben im Zusammenhang mit neurologischen Beeinträchtigungen. Hier scheint eine Dysfunktion von niedrigschwelligem T-Typ-Calciumkanälen in thalamischen Neuronen eine zentrale Rolle zu spielen, die – in ihrer Folge zu einer thalamo-kortikalen Rhythmusstörung führt (57-60).

Auch volatile Anästhetika wirken bei klinisch relevanten Dosen an T-Typ-Calciumkanälen im Rückenmark, Hippocampus und Thalamus (61-64).

Allerdings stellt sich hier auch die Frage, ob das Erscheinen von θ -Wellen bei Säuglingen – wie bei Erwachsenen – im Zusammenhang mit der Tiefe der Narkose steht.

Relative β -Power

In der vorliegenden Studie konnten wir ab dem Alter von 4–6 Monaten im intraoperativen EEG eine signifikante Zunahme der relativen β -Bandleistung darstellen.

Eine Dynamik über die Zeitpunkte der Anästhesie zeigte die β -Power indes erst bei Säuglingen mit 7–12 Monaten. Vom Zeitpunkt OP bis zur Extubation kam es bei den älteren Säuglingen zu einer starken Zunahme in der β -Power. Ähnliches beschrieben Heer et al., die bei Kindern von 0–6 Jahren eine Korrelation zwischen der Sevofluran-Konzentration und den relativen EEG-Frequenzbändern untersuchten. Sie beobachteten bei Säuglingen >6 Monate bei geringen Sevofluran-Konzentrationen eine Leistung im β -Bandbereich, welche bei steigender Narkosegaskonzentration verschwand (11).

Die Veränderung der β -Bandleistung spiegelt die Interaktion und intrinsische Wirksamkeit der Anästhetika an GABA_A-Rezeptoren wider (65). Die Wirksamkeit am GABA_A-Rezeptor, wie Propofol und Sevofluran sie zeigen, führt zu einer kortikalen Inhibition und zu einem biphasischen Effekt, mit initial schnellen Oszillationen im β -Frequenzbereich, gefolgt von einer EEG-Verlangsamung in den δ -Frequenzbereich bei steigenden Anästhetikadosen (24). Bei Anästhetikadosen, die nicht ausreichen, um eine Bewusstlosigkeit herbeizuführen, sind paradoxe Exzitationen im EEG sowie

im Verhalten zu beobachten. Als Vermittler dieser Phänomene scheint eine Aktivität am GABA_A-Rezeptor sowie an Kaliumkanälen eine zentrale Rolle zu spielen (3, 66). Dieses Exzitationsphänomen würde den Anstieg der β -Frequenzen zum Zeitpunkt Extubation bei den 7–12 Monate alten Säuglingen erklären. Ein Grund, weswegen dies bei den jüngeren Säuglingen (0–6 Monate) noch nicht auftritt, könnten die zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausreichend exprimierten GABA_A-Synapsen sein.

SEF95

Mit zunehmenden Lebensmonaten zeigten sich im intraoperativen EEG eine Abnahme der langsamen Frequenzen und eine Zunahme der schnelleren Frequenzen, basierend auf der Zunahme der α -Power und β -Power. Dementsprechend kam es bei den Säuglingen zu einem Anstieg der SEF95 mit 4–6 Monaten und weiter mit 7–9 Monaten.

In der Dynamik-Gruppe stellte sich bei den älteren Säuglingen (7–12 Monate), im Vergleich zu den Jüngeren (0–6 Monate), zum Zeitpunkt OP eine deutlich höhere SEF95 dar, die zum Zeitpunkt Extubation noch weiter anstieg.

Ähnliches beschrieben Hayashi et al., die die SEF90, die Burst-Suppression-Ratio, die relative Beta-Ratio und die Entropie bei 62 Neonaten und Säuglingen, im Alter von 2 Tagen bis 2 Jahren, bei verschiedenen Sevoflurankonzentrationen (0,5–2 %) untersuchten. Die >6 Monate bis 2 Jahre alten Kinder wiesen dabei einen Anstieg der SEF90 mit sinkender Sevofluran-Konzentration auf. Die jüngeren Säuglinge zeigten keinen Unterschied (30).

Im Gegensatz dazu beschrieben Davidson et al., die Kinder von 0–12 Jahren untersuchten, einen Anstieg der SEF95 von einer Operation bis zum Aufwachen erst bei Kindern mit 2–12 Jahren (n=21), nicht aber bei den Jüngeren (0–6 Monate [n=17]; 6–12 Monate [n=19]) (10).

In einer vorhergehenden Studie an Tieren wurde berichtet, dass ein Anstieg der SEF90 bei Feten mit dem zunehmenden Gestationsalter korreliert und somit ein sinnvoller Parameter für die kortikale Reife zu sein scheint (67).

Es lässt sich vermuten, dass der Anstieg der schnelleren Frequenzen die Reifung des Gehirns im Sinne einer Synaptogenese und Myelinisierung widerspiegelt. Während des 3. bis 9. Monats nach der Geburt kommt es zu einer zügigen Myelinisierung im Corpus callosum, der die rechte und linke Großhirnhemisphäre und somit auch den

Kortex verbindet (68). Diese Myelinisierung und dadurch verbundene Reifung des Gehirn führt zu Verbindungen mit folgendem effektiven Informationstransfer (69).

4.4 Limitationen

Die erste wichtige Limitation dieser Studie stellt das retrospektive Studiendesign dar. Die ethische Verpflichtung gegenüber den pädiatrischen Patienten, sie keinem unnötigen Risiko auszusetzen, macht die Durchführung von prospektiven, randomisierten Interventionsstudien schwierig. Aufgrund dessen stellen retrospektive Studien und Beobachtungsstudien eine entscheidende Quelle zur Datengewinnung bei Kindern, Säuglingen und Neugeborenen dar.

Die Medikamentengabe erfolgte nach den SOPs der Klinik für Anästhesiologie und unterlag hinsichtlich der Dosierung für jeden Patienten der individuellen Einschätzung eines erfahrenen Anästhesieteams.

Es gilt zu berücksichtigen, dass das Benzodiazepin Midazolam durch seine 2- bis 4-stündige Eliminationshalbwertszeit (70) eine Einflussnahme auf das EEG gezeigt haben könnte. Eine Studie mit älteren Patienten berichtet von einer höheren α -Power während der Allgemeinanästhesie bei Patienten die zuvor mit Midazolam prämediziert wurden (71). Die Midazolam-Gabe bei den älteren Säuglingen könnte also einen Einfluss auf die EEG-Signatur genommen haben und dadurch eine Vergleichbarkeit erschweren.

Bei der Einleitung mit Propofol und der Narkoseaufrechterhaltung mit Sevofluran wurden zwei Anästhetika verwendet, die Unterschiede im Wirkungsmechanismus aufweisen und sich im EEG verschieden darstellen.

Die häufigere Propofol-Gabe zur Extubation bei den 0–6 Monate alten Säuglingen in der Dynamik-Gruppe könnte einen möglichen Einfluss auf die unterschiedliche EEG-Signatur zur Extubation gehabt haben. Dies sollte in weiteren Studien verifiziert werden.

Ein Medikamentenprotokoll würde die Aussagekraft unserer Ergebnisse mit Sicherheit erhöhen. Die ethischen Einschränkungen bei Säuglingen machen Freiwilligenstudien mit einer einheitlichen Medikamentengabe jedoch besonders schwierig.

Die Anwendung des klinikinternen Vorgehens (SOPs) durch das Anästhesieteam stellte jedoch sicher, dass Prämedikation und Allgemeinanästhesie in der vorliegenden Studie ihren Umfängen nach einheitlich waren. Somit konnte ein typisches EEG in der

Allgemeinanästhesie nach Altersgruppen, unter Gabe der gängigen Anästhetika bei pädiatrischen Patienten, dargestellt werden.

Eine andere Einschränkung dieser Studie ist die unterschiedliche Abgrenzung der Altersklassen in den beiden untersuchten Gruppen. Die Intraoperativ-Gruppe wurde in vier Subgruppen eingeteilt (0–3, 4–6, 7–9, 10–12 Monate), die Dynamikgruppe aufgrund ihrer geringen Probandenanzahl (n=20) in nur zwei Untergruppen (0–6 und 7–12 Monate).

Eine größere Stichprobe würde in zukünftigen Studien die Repräsentativität und damit die Aussagekraft erhöhen. Darüber hinaus könnten mit einer Auswertung des Alters ohne Gruppeneinteilung mögliche feinere Unterschiede deutlich werden.

Problematisch ist darüber hinaus der Umstand, dass der Anteil an Frühgeborenen in der Altersgruppe 0–3 Monate in der Intraoperativ-Gruppe überdurchschnittlich groß war. Um diesen Einfluss zu verringern haben wir eine Alterskorrektur bei den Frühgeborenen vorgenommen, um sie mit Termingeborenen vergleichen zu können.

Die Schädelleitfähigkeit wurde bei den Säuglingen nicht bewertet. Es ist bekannt, dass sie sich während der normalen menschlichen Entwicklung und mit zunehmendem Alter verändert. Durch den Schluss der Fontanelle in den ersten Lebensjahren steigt die Schädeldicke und die Leitfähigkeit nimmt ab, was ein reduziertes EEG-Signal zur Folge hat (8). Da unsere Ergebnisse andererseits eine stetige Zunahme der totalen Power mit dem Alter zeigen, scheint der Unterschied in der Schädelleitfähigkeit weniger maßgeblich zu sein. Wobei durch die Zunahme der Schädeldicke ggf. eine noch deutlichere Zunahme der totalen Power maskiert sein kann.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie konnten wir charakteristische EEG-Veränderungen bei Säuglingen und Neugeborenen im ersten Lebensjahr während einer stabilen Allgemeinanästhesie mit Sevofluran darstellen. Über den Narkoseverlauf zeigte sich eine verstärkte Dynamisierung der EEG-Parameter mit zunehmenden Lebensmonaten.

Es scheint, dass die zerebrale Reife bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von 0-3 Monaten mehr Einfluss auf die EEG-Signatur nimmt als die Anästhetika. Bei 4-6 Monate alten Säuglingen zeigt sich eine zunehmende Dynamik im EEG, hin zu EEG-Signaturen, die auch bei Erwachsenen in Allgemeinanästhesie beschrieben werden. Diese Dynamik in den EEG-Signaturen lässt sich mit neurobiologischen

Studien und mathematischen Modellierungen, die den Einfluss von Anästhetika auf neuronale Schaltkreise untersuchen, in Einklang bringen.

Nur wenige Untersuchungen haben bisher das EEG in Allgemeinanästhesie bei Neugeborenen und Säuglingen beschrieben und es in einen neurophysiologischen Zusammenhang mit den verwendeten Anästhetika gebracht. Darüber hinaus erschweren unterschiedliche Studiendesigns mit divergierenden Ergebnissen eine Konsensfindung zur EEG-Signatur bei Neugeborenen und Säuglingen.

In der vorliegenden Studie, die mit Verwendung von in der Praxis üblichen frontalen EEG-Ableitungen und unter Gabe gängiger Anästhetika durchgeführt wurde, ist eine umfangreiche Darstellung der EEG-Signatur bei Neugeborenen und Säuglingen gelungen.

In größeren, prospektiven Studien sollten diese EEG-Signaturen validiert werden und neurophysiologische Studien folgen, um in Zukunft die Narkosetiefe bei diesen vulnerablen Patienten mit EEG-Monitoren sicherer bestimmen zu können und damit auch das Risiko der Neurotoxizität zu minimieren.

5 Literaturverzeichnis

1. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.* 2010; 363(27):2638-50.
2. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci.* 2011; 34:601-28.
3. Ching S, Brown EN. Modeling the dynamical effects of anesthesia on brain circuits. *Curr Opin Neurobiol.* 2014; 25:116-22.
4. 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; 121(5):990-8.
5. 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.
6. Lewis LD, Weiner VS, Mukamel EA, Donoghue JA, Eskandar EN, Madsen JR, Anderson WS, Hochberg LR, Cash SS, Brown EN, Purdon PL. Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(49):E3377-86.
7. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015; 123(4):937-60.
8. 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. *Br J Anaesth.* 2015; 115 Suppl 1:i66-i76.
9. Cornelissen L, Kim SE, Purdon PL, Brown EN, Berde CB. Age-dependent electroencephalogram (EEG) patterns during sevoflurane general anesthesia in infants. *Elife.* 2015; 4:e06513.
10. Davidson AJ, Sale SM, Wong C, McKeever S, Sheppard S, Chan Z, Williams C. The electroencephalograph during anesthesia and emergence in infants and children. *Paediatr Anaesth.* 2008; 18(1):60-70.

11. de Heer IJ, Bouman SJM, Weber F. Electroencephalographic (EEG) density spectral array monitoring in children during sevoflurane anaesthesia: a prospective observational study. *Anaesthesia*. 2019; 74(1):45-50.
12. Larsen R, Annecke T, Fink T. Anästhesie bei Kindern. In: Larsen R, Hrsg. *Anästhesie*: 11. Aufl. Philadelphia, Urban & Fischer; 2018. S. 875-922.
13. Jöhr M. Inhalative und intravenöse Anästhesie bei Kindern. *Anaesthesist*. 2016; 65(6):415-22.
14. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K, Stargatt R. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg*. 2005; 100(3):653-61.
15. Iselin-Chaves I, Lopez U, Habre W, Van der Linden M. Intraoperative awareness in children: an observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21:146.
16. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth*. 2000; 84(1):6-10.
17. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*. 2000; 355(9205):707-11.
18. Jöhr M. Unerwünschte Wachheit Ein Problem auch in der Kinderanästhesie? *Anaesthesist*. 2006; 55(10):1041-9.
19. Larsen R, Fink T, Müller-Wolff T. Kinderanästhesie. In: Larsen R, Hrsg. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*: 9. Aufl. Berlin Heidelberg, Springer; 2016. S. 284-318.
20. Loscar M, Annecke T, Conzen P. Inhalationsanästhetika. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. *Die Anästhesiologie*: 4. Aufl. Berlin Heidelberg, Springer; 2019. S. 343-69.
21. Prakash YS, Seckin I, Hunter LW, Sieck GC. Mechanisms underlying greater sensitivity of neonatal cardiac muscle to volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 2002; 96(4):893-906.
22. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89(4):980-1002.
23. Cimenser A, Purdon PL, Pierce ET, Walsh JL, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K, Brown EN. Tracking brain states under

- general anesthesia by using global coherence analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(21):8832-7.
24. Kuizenga K, Wierda JM, Kalkman CJ. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane. *Br J Anaesth*. 2001; 86(3):354-60.
 25. Cornelissen L, Donado C, Lee JM, Liang NE, Mills I, Tou A, Bilge A, Berde CB. Clinical signs and electroencephalographic patterns of emergence from sevoflurane anaesthesia in children: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018; 35(1):49-59.
 26. McCann EM, Soriano SG. General anaesthetics in pediatric anesthesia: Influences on the developing brain. *Curr Drug Targets*. 2012; 13(7):944-51.
 27. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex. *J Comp Neurol*. 1997; 387(2):167-78.
 28. Petanjek Z, Judaš M, Šimic G, Rasin MR, Uylings HB, Rakic P, Kostovic I. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(32):13281-6.
 29. Alcauter S, Lin W, Smith JK, Short SJ, Goldman BD, Reznick JS, Gilmore JH, Gao W. Development of thalamocortical connectivity during infancy and its cognitive correlations. *J Neurosci*. 2014; 34(27):9067-75.
 30. Hayashi K, Shigemi K, Sawa T. Neonatal electroencephalography shows low sensitivity to anesthesia. *Neurosci Lett*. 2012; 517(2):87-91.
 31. Lin EP, Soriano SG, Loepke AW. Anesthetic neurotoxicity. *Anesthesiol Clin*. 2014; 32(1):133-55.
 32. Davidson A. The effect of anaesthesia on the infant brain. *Early Hum Dev*. 2016; 102:37-40.
 33. O'Leary JD, Warner DO. What do recent human studies tell us about the association between anaesthesia in young children and neurodevelopmental outcomes? *Br J Anaesth*. 2017; 119(3):458-64.
 34. Hu D, Flick RP, Zaccariello MJ, Colligan RC, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Buenvenida SL, Gleich SJ, Wilder RT, Sprung J, Warner DO. 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.

35. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Weaver AL, Warner DO. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009; 110(4):796-804.
36. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the Electro-Encephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med (Chic)*. 1937; 60(1):154-66.
37. Schmidt GN, Bischoff P. Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2004; 39(1):33-63.
38. Wellach I. Apparative-technische Grundlagen. In: Wellach I, Hrsg. *Praxisbuch EEG Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung*: 2. Aufl. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2015. S. 56-7.
39. Pape HC. Grundlagen des Elektroenzephalogramms. In: Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Hrsg. *Physiologie*: 7. Aufl. Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag; 2014. S. 923-4.
40. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. Der Narcotrend®-Monitor Entwicklung und Interpretationsalgorithmus. *Anaesthesist*. 2003; 52(12):1143-8.
41. Schultz B, Schultz A. Neuromonitoring bei Kindern – Wie tief schläft mein Patient? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2014; 49(2):84-90.
42. Cornelissen L, Kim SE, Lee JM, Brown EN, Purdon PL, Berde CB. Electroencephalographic markers of brain development during sevoflurane anaesthesia in children up to 3 years old. *Br J Anaesth*. 2018; 120(6):1274-86.
43. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness And Anesthesia. *Science*. 2008; 322(5903):876-80.
44. Larsen R, Annecke T, Fink T. Inhalationsanästhetika. In: Larsen R, Hrsg. *Anästhesie*: 11. Aufl. Philadelphia, Urban & Fischer; 2018. S. 17-44.
45. von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, Rebmann C, Johnson C, Sly PD, Habre W. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet*. 2010; 376(9743):773-83.
46. Hemmings HC, Jr., Akabas MH, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, Harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26(10):503-10.

47. Larsen R, Annecke T, Fink T. Opioide. In: Larsen R, Hrsg. Anästhesie: 11. Aufl. Philadelphia, Urban & Fischer; 2018. S. 67-84.
48. Graversen C, Malver LP, Kurita GP, Staahl C, Christrup LL, Sjøgren P, Drewes AM. Altered frequency distribution in the electroencephalogram is correlated to the analgesic effect of remifentanyl. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015; 116(5):414-22.
49. Malver LP, Brokjaer A, Staahl C, Graversen C, Andresen T, Drewes AM. Electroencephalography and analgesics. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(1):72-95.
50. Dumermuth G. Elektroenzephalographie im Kindesalter. 3. Aufl. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 1976.
51. Schmitt B, Wohlrab G. EEG in der Neuropädiatrie. In: Zschocke S, Hansen HC, Hrsg. Klinische Elektroenzephalographie: 3. Aufl. Berlin Heidelberg, Springer; 2012. S. 523-85.
52. MT MonitorTechnik GmbH. Narcotrend. https://gdmedical-live-c3e9de9e28d24f19bbce3091-a5cbe2c.divio-media.org/filer_public/2d/06/2d06298b-fced-450e-9977-3ad7bd213d93/nat_betriebsanleitung_op_rev16_002.pdf (letzter Zugriff: 06.01.21, 12:08 Uhr).
53. Brandt I, Sticker E. Bedeutung der Alterskorrektur bei Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilk.* 1991; 139:16-21.
54. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. In, Hrsg. StatPearls. Aufl. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing; 2021.
55. Markus M, Nagelsmann H, Schneider M, Rupp L, Spies C, Koch S. Peri- and intraoperative EEG signatures in newborns and infants. *Clin Neurophysiol.* 2021; 132(12):2959-64.
56. Devor M, Zalkind V. Reversible analgesia, atonia, and loss of consciousness on bilateral intracerebral microinjection of pentobarbital. *Pain.* 2001; 94(1):101-12.
57. Llinás R, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(26):15222-7.

58. Llinás R, Urbano FJ, Leznik E, Ramirez RR, van Marle HJ. Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends Neurosci.* 2005; 28(6):325-33.
59. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain.* 1996; 119 (Pt 2):363-75.
60. Williams ST, Conte MM, Goldfine AM, Noirhomme Q, Gosseries O, Thonnard M, Beattie B, Hersh J, Katz DI, Victor JD, Laureys S, Schiff ND. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife.* 2013; 2:e01157.
61. McDowell TS, Pancrazio JJ, Barrett PQ, Lynch III C. Volatile Anesthetic Sensitivity of T-Type Calcium Currents in Various Cell Types. *Anesth Analg.* 1999; 88(1):168-73.
62. Orestes P, Todorovic SM. Are neuronal voltage-gated calcium channels valid cellular targets for general anesthetics? *Channels* 2010; 4(6):518-22.
63. Ries CR, Puil E. Mechanism of Anesthesia Revealed by Shunting Actions of Isoflurane on Thalamocortical Neurons. *J Neurophysiol.* 1999; 81(4):1795-801.
64. Todorovic SM, Lingle CJ. Pharmacological properties of T-type Ca²⁺ current in adult rat sensory neurons: effects of anticonvulsant and anesthetic Agents. *J Neurophysiol.* 1998; 79(1):240-52.
65. Mandema JW, Sansom LN, Dios-Vièitez MC, Hollander-Jansen M, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of benzodiazepines. Correlation with receptor binding and anticonvulsant activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991; 257(1):472-8.
66. McCarthy MM, Brown EN, Kopell N. Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during propofol-induced paradoxical excitation. *J Neurosci.* 2008; 28(50):13488-504.
67. Szeto HH. Spectral Edge Frequency as a Simple Quantitative Measure of the Maturation of Electrocortical Activity. *Pediatr Res.* 1990; 27(3):289-92.
68. Provenzale JM, Isaacson J, Chen S. Progression of corpus callosum diffusion-tensor imaging values during a period of signal changes consistent with myelination. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198(6):1403-8.

69. Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Hüppi PS, Hertz-Pannier L. The early development of brain white matter: A review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*. 2014; 276:48-71.
70. Larsen R, Annecke T, Fink T. Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika. In: Larsen R, Hrsg. *Anästhesie*: 11. Aufl. Philadelphia, Urban & Fischer; 2018. S. 45-65.
71. Windmann V, Spies C, Brown EN, Kishnan D, Lichtner G, Koch S. BioCog Study Group. Influence of midazolam premedication on intraoperative EEG signatures in elderly patients. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130(9):1673-81.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Helge Gertrud Nagelsmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Peri- und intraoperative EEG-Signaturen bei Neugeborenen und Säuglingen während einer Sevofluran-Narkose/ Peri- and intraoperative EEG signatures in newborns and infants during sevoflurane anesthesia 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, statistische Aufarbeitung) und Resultate (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

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Helge Gertrud Nagelsmann hatte folgenden Anteil an den erfolgten Publikationen:

Publikation

Markus M, Nagelsmann H, Schneider M, Rupp L, Spies C, Koch S.

Peri- and intraoperative EEG signatures in newborns and infants.

Clin Neurophysiol. 2021; 132(12):2959-2964.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Datenerhebung, der EEG-Datenprozessierung, der Erstellung der Datenbank, der Datenanalyse und der Verfassung des Papers. Aus meiner statistischen Auswertung sind Table 1, 2 und 3 sowie Figure 1, 2 und 3 entstanden.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.09.005>

Poster

Markus M, Nagelsmann H, Schneider M, Rupp L, Spies C, Koch S.

Perioperative EEG Signatures in newborn and infants 0 to 12 months.

65. Kongress der DGKN. Im digitalen Format. 2021.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Datenerhebung, der EEG-Datenprozessierung, der Erstellung der Datenbank, der Datenanalyse und der Verfassung des Abstracts. Aus meiner statistischen Auswertung ist Figure 1 und 2 entstanden.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.02.333>

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Publikation

Markus M, Nagelsmann H, Schneider M, Rupp L, Spies C, Koch S.
Peri- and intraoperative EEG signatures in newborns and infants.
Clin Neurophysiol. 2021; 132(12):2959-2964.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.09.005>

Poster

Markus M, Nagelsmann H, Schneider M, Rupp L, Spies C, Koch S.
Perioperative EEG Signatures in newborn and infants 0 to 12 months.
65. Kongress der DGKN. Im digitalen Format. 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.02.333>

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Claudia Spies bedanken, die diese Studie und meine Doktorarbeit ermöglicht hat.

Besonders herzlicher Dank gilt meiner Erstbetreuerin PD. Dr. med. Susanne Koch für die angenehme Zusammenarbeit über die letzten Jahre. Sie war stets für mich ansprechbar und beriet mich bei meinen Fragen. Ihre kritischen Anmerkungen sowie das motivierende Lob ermöglichten es mir diese Arbeit zu verfassen.

Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. med. Maximilian Markus für die fachliche Beratung und Unterstützung meiner Doktorarbeit.

Ich danke auch Dr. med. Miriam Schneider, Dr. med. Leopold Rupp sowie Julia Borstelmann und Niklas Jentsch bei der Mitwirkung dieser Studie.

Neben der fachlichen Unterstützung bin ich meiner Familie und besonders meinem Partner Robert Krehl unendlich dankbar. Sie alle unterstützen mich fortwährend, haben immer ein offenes Ohr für mich, und jede/r begleitete mich mit seinen eigenen Fähigkeiten und Qualitäten.