

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Intraoperative EEG Veränderungen bei Kindern und
deren Zusammenhang zum Aufwachdelir**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leopold Rupp

aus Heide

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt.....	3
1.1 Deutsch.....	3
1.2 Englisch.....	5
2. Einführung.....	7
3. Fragestellungen.....	9
4. Material und Methodik.....	10
4.1 Studiendesign.....	10
4.2 EEG-Analyse und klinische Datenerhebung.....	14
5. Ergebnisse.....	16
5.1 Erstes Paper (epileptiforme Entladungen).....	16
5.1.1 Subanalysen.....	17
5.2 Zweites Paper (Aufwachdelir).....	19
5.3 Drittes Paper (Burst Suppression).....	20
6. Diskussion.....	22
7. Literaturverzeichnis	25
8. Eidesstattliche Versicherung.....	28
9. Anteilserklärung.....	29
10. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	31
11. Lebenslauf.....	53
12. Publikationsliste.....	56
13. Danksagung.....	57

1. Abstrakt

1.1 Deutsch

Einleitung:

Ein Aufwachdelir stellt eine häufige Komplikation bei Kindern nach einer Narkose dar. Durch ein intraoperatives EEG Monitoring ist es möglich, die Narkosetiefe zu monitoren und Besonderheiten während des gesamten operativen Verlaufs zu beobachten. Bei Erwachsenen führt eine zu tiefe Narkoseführung zu einem häufigeren Auftreten von postoperativem Delir. Ob dies bei Kindern auch der Fall ist, wurde noch nicht hinreichend erforscht. Auch Parameter, die mit einem Delir bei Kindern im Zusammenhang stehen könnten, sind wenig publiziert. In früheren Arbeiten wurde das Auftreten von epileptiformen Entladungen während einer Narkoseeinleitung mit Sevofluran dokumentiert, jedoch nicht bei einer Einleitung mit Propofol.

Methodik:

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 8 Jahren eingeschlossen, die sich einer elektiven Operation von über 60 min unterzogen. Die Narkose erfolgte entweder mit Propofol, Sevofluran oder einer Kombination beider Medikamente nach einer gewichtsadaptierten Prämedikation mit Midazolam und einer intraoperativen Schmerzmedikation mit Remifentanil. Vor Beginn der Narkoseeinleitung wurden bei den Kindern frontale EEG-Elektroden aufgeklebt und während der gesamten Narkose wurde ein EEG abgeleitet. Die EEGs wurden visuell ausgewertet, mit Fokus auf das Auftreten epileptiformer, interiktaler Potentiale und das Auftreten und die Dauer von Burst Suppression Mustern. Im Aufwachraum wurden Delir und Schmerzscores bei den Patienten erhoben.

Ergebnisse:

In der Propofol Gruppe zeigten sich bei 36% der Kinder epileptiforme Entladungen, in der Sevofluran Gruppe traten diese bei 67% der Kinder im EEG auf ($P=0,03$). Bei einer höheren Remifentanil Konzentration von über $0.15 \mu\text{g/kg/min}$ zeigten die Kinder seltener epileptiforme Entladungen ($P=0,008$). 43,5% ($n=27$) aller Kinder entwickelten ein Aufwachdelir. Das Auftreten von interiktalen Entladungsmustern wie PED war in der Delir Gruppe mit 48% signifikant häufiger als in der nicht Delir Gruppe mit 14%

($P=0,004$). 52% der Kinder zeigten intraoperativ eine Burst Suppression Phase im EEG. Das Auftreten und die Länge dieser Muster sind nicht signifikant für ein Delir.

Schlussfolgerung:

Wir konnten zeigen, dass es auch bei einer TIVA (totale intravenöse Anästhesie) mit Propofol zu epileptiformen Entladungen kommt, wobei diese signifikant seltener auftreten als bei inhalativer Narkose mit Sevofluran. Das signifikant seltenere Auftreten von epileptiformen Entladungen bei einer höheren Dosierung von Remifentanyl, lässt die Mutmaßung zu, dass eine Opioid Gabe während der Narkoseeinleitung das Auftreten von epileptiformen Entladungen beeinflusst. Eine tiefe Narkose, bei welcher das Auftreten eines Burst Suppression Musters zu beobachten ist, führt nicht zu einem häufigeren Auftreten eines Aufwachdelirs. Allerdings führt das Auftreten von interiktalen Entladungen signifikant häufiger zu einem Aufwachdelir.

1.2 Englisch

Introduction:

Emergence delirium is a common complication in children after anaesthesia. Intraoperative EEG monitoring facilitates to monitor the depth of anaesthesia and to observe characteristic EEG pattern during the entire course of the operation. In adults, anaesthesia administration that is too deep leads to a more frequent occurrence of postoperative delirium. It has not yet been sufficiently analysed whether this is also the case in children. Parameters that could be related to emergence delirium in children are also poorly understood.

Earlier studies documented the occurrence of epileptiform discharges during induction of anaesthesia with sevoflurane, but not during induction with propofol.

Methodology:

This prospective cohort study included children between the ages of 6 month and 8 years who underwent elective surgery for more than 60 minutes. Anaesthesia was performed with either propofol or sevoflurane following weight-adapted premedication with midazolam and intraoperative pain medication with remifentanyl. Before the induction of anaesthesia, frontal EEG electrodes were attached to the children's forehead, recordings were done until the end of anaesthesia. EEG data were visual analysed, focusing in particular on epileptiform, interictal discharges as well as the occurrence and duration of burst suppression phases. Postoperatively, delirium and pain scores were recorded during stay in the recovery room.

Results:

In the propofol group, epileptiform discharges appeared in 36% of the children, in the sevoflurane group these EEG pattern occurred in 67% of the children ($P = 0.03$). Patients receiving a higher remifentanyl concentration ($> 0.15 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$) showed less epileptiform discharges during anaesthesia induction ($P = 0.008$). 43.5% of all children developed emergence delirium. The occurrence of interictal discharge patterns was positive correlated with the occurrence of emergence delirium (delirium group with 48% than in the non-delirium group with 14% ($P = 0.004$)). 52% of the children showed a burst suppression phase in the EEG intraoperatively. The

occurrence and length of these patterns were not related to the development of emergence delirium.

Conclusion:

We were able to show that anaesthesia induction with propofol leads to epileptiform discharges, which occur significantly less frequently than with inhalativ anaesthesia with sevoflurane. The significantly lower occurrence of epileptiform discharges with a higher dose of remifentanyl allows the assumption that an opioid administration has a protective effect during the induction of anaesthesia. Deep anaesthesia, in which a burst suppression pattern can be observed, does not lead to a more frequent occurrence of postoperative delirium in the recovery room. However, the occurrence of interictal discharges is positively correlated with the development of emergence delirium in young children.

2. Einführung

Seit wenigen Jahren etabliert sich die Möglichkeit, sowohl die Narkosetiefe als auch das Auftreten von besonderen EEG Mustern intraoperativ mittels EEG zu monitoren. Es wurde ein EEG-Index für Erwachsene entwickelt, um dem Anästhesisten eine aktuelle Einschätzung der Narkosetiefe im OP zu ermöglichen. Da das Ruhe-EEG im Kindesalter (v.a. < 2 Jahre) jedoch eine langsamere EEG Grundfrequenz (δ und θ -Wellen) zeigt, musste ein valider EEG-Monitor Index für Vorschulkinder in den letzten Jahren erst etabliert werden. In einer Studie von Weber et al. aus dem Jahr 2008, konnte gezeigt werden, dass man mit dem „Narcotrend-Index“ auch bei jüngeren Kindern ab einem Alter von 6 Monaten die Narkosetiefe zuverlässig überwachen kann [1].

Die intraoperative Narkose in der Kinderanästhesie wird nach heutigem Wissensstand in vielen Kliniken entweder als totale intravenöse Anästhesie (TIVA), per Inhalation mit Sevofluran oder als Kombination beider Verfahren durchgeführt. In unserer Klinik wird, wie in den meisten anderen Häusern auch, zur TIVA meist das Hypnotikum Propofol verwendet, welches als Agonist an GABA_A-Rezeptoren bindet und so inhibitorisch im zentralen Nervensystem (ZNS) wirkt. Zur inhalativen Anästhesie wird, vor allem in der Kinderanästhesie, das Medikament Sevofluran verwendet, welches zu der Gruppe der Flurane gehört und seine Wirkung ebenfalls an GABA_A-Rezeptoren im ZNS entfaltet. Die Wirkungsweise von Sevofluran ist nicht abschließend erforscht, jedoch sind auch 5-HT₃-Rezeptoren, NMDA-Rezeptoren und mACh-Rezeptoren als Angriffspunkte bekannt. Die hypnotische Wirkung und dadurch der Einsatz zur Narkoseeinleitung und auch Aufrechterhaltung sowohl in der Erwachsenen- als auch Kinderanästhesie ist unbestritten. Jedoch stellt sich immer wieder die Frage, welche Auswirkungen diese Formen der Anästhesie auf die Kinder direkt perioperativ haben, aber auch ob sie zu kognitiven Veränderungen oder Verhaltensauffälligkeiten über einen längeren Zeitraum führen. Ähnlich wie die mögliche Neurotoxizität von epileptiformen Entladungen während der Narkose, gibt es auch Daten, die eine Korrelation von einem Aufwachdelir und der Narkosetiefe im Erwachsenenalter zeigen [2; 3; 4]. Außerdem zeigten die Kollegen Brown et al. 2010, dass eine tiefe Narkose zu einer Reduktion der neuronalen Aktivität führt, was ebenso zu neuronalen Schädigungen, ED und möglicherweise kognitiven Einschränkungen der Kinder postoperativ führen könnte [5].

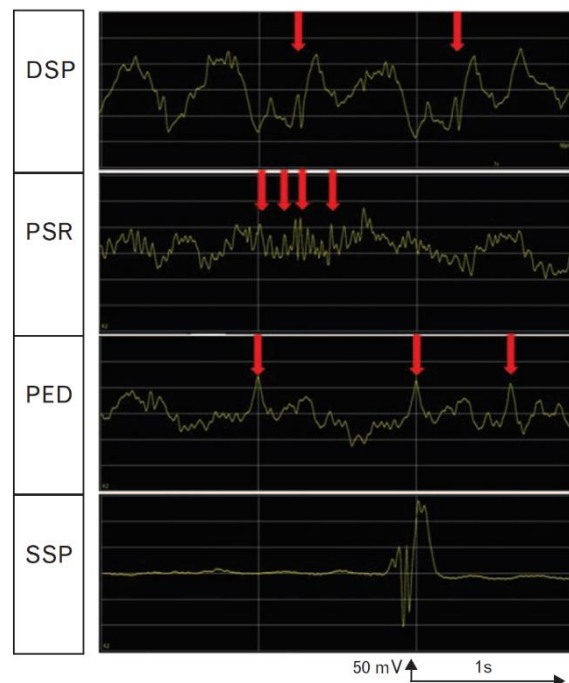
2001 veröffentlichten die Kollegen Vakkuri et al. Daten, in denen sie bei Kindern zwischen 2 und 12 Jahren epileptiforme Entladungen in der Elektroenzephalographie (EEG) zeigen konnten [6]. Diese Kinder wurden rein inhalativ mit 8% Sevofluran in O₂ 1:2 gemischt mit N₂O narkotisiert. Die Arbeitsgruppe um Vakkuri klassifizierte die

Entladungen anhand der Wellenkonfiguration im EEG. Daraus entstanden die „Delta activity with Spikes“ (DSP), „suppression with spikes“ (SSP), „rhythmic polyspikes“ (PSR) und „periodic epileptiform discharges“ (PED) [6] (Figur. 1). Bereits im Jahre 1973 zeigten Meldrum et al., dass generalisierte epileptische Anfälle mit einer Dauer zwischen 82 und 299 Minuten im Tierversuch zum Untergang neuronaler Zellen führen [7].

Andererseits ist fraglich ob dies auch im menschlichen Gehirn der Fall ist, so zeigen zum Beispiel Patienten mit

benignen Epilepsien im Kindesalter meistens keinerlei kognitive Residuen in der Adoleszenz. Weitere interessante Forschungsergebnisse in dieser Thematik lieferte 2014 die Arbeitsgruppe Kreuzer et al. von der Medizinischen Hochschule Hannover. Sie konnten einen signifikanten Unterschied im Auftreten von epileptiformen Entladungen bei Kindern während der Einleitung zeigen, je nachdem ob die Narkose mit 6% oder 8% Sevofluran eingeleitet wurde. Die Daten zeigten, dass bei niedrigerer Sevofluran Konzentration weniger epileptiforme Entladungen im EEG zu verzeichnen waren. [8]

Daten bei Erwachsenen zeigen, dass eine tiefe Sedierung, welche im EEG durch ein Burst Suppression Muster erkennbar ist, zu einem signifikant häufigeren Auftreten von postoperativem Delir führt. [2;3;4;9] Studien, die das Auftreten eines Delirs im Kindesalter mit Auftreten einer Burst Suppression im EEG vergleichen, sind bisher nicht publiziert worden.



Figur. 1 Typen epileptiformer Entladungen im EEG [10]

3. Fragestellungen

Im Jahr 2015 entschied die Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin unter der Leitung von Frau Prof. Spies am Campus Virchow-Klinikum die Erstellung einer prospektiven Kohortenstudie in der Kinderanästhesie. Diese Studie mit dem Titel „Intraoperative EEG-Monitoring in children age 0.5 to 8 years. Correlation between anaesthesia and emergence delirium / cognitive deficits within 3 month after surgery“ wurde unter dem Acronym “NarcoKids” begonnen.

Als Primäres Ziel wurde die Untersuchung der Inzidenz des „Emergence Delirium“ (ED) in Abhängigkeit der Narkosetiefe (mittels Narcotrend-Compact-M-Monitoring) bei Vorschulkindern (0,5 - 8 Jahre) definiert. Zum Zeitpunkt dieser Dissertation wurden aus den bisher ausgewerteten Daten drei Paper veröffentlicht, um die es im Folgenden gehen wird.

In dem ersten Paper, veröffentlicht im Journal Clinical Neurophysiology (ClinNeurophysiol) geht es um die Fragestellung, ob sogenannte epileptiforme Entladungen, wie sie in der Literatur bei einer Narkose mittels Sevofluran beschrieben sind [6], auch bei einer TIVA mit dem Hypnotikum Propofol auftreten.

In dem zweiten Paper veröffentlicht im European Journal of Anaesthesiology (EJA), geht es um die Fragestellung, ob ein Aufwachdelir häufiger auftritt, wenn epileptiforme Entladungen während der Narkoseeinleitung auftreten.

In dem dritten Paper veröffentlicht im BMC Anesthesiology (BMCA), geht es um die Fragestellung, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von sogenannten Burst Suppression Mustern während der Narkose und einem Aufwachdelir gibt.

4. Material und Methodik

4.1 Studiendesign

Grundlage der Studie ist der Ethikantrag EA2/027/15, welcher von der Ethikkommission der Charité bewilligt wurde.

Es wurde als eine der vorgesehenen Studienmaßnahmen eine perioperative EEG Überwachung etabliert. Diese erfolgte prä-, intra- und postoperativ mittels bi-frontal positionierten zwei Kanal EEG Ableitung über vier Elektroden. Die frontale EEG-Aufzeichnung wurde mit dem Narcotrend Compact M-Monitor (Narcotrend Monitor, MT Monitor Technik, Bad Bramstedt, Deutschland) unter Verwendung einer Abtastfrequenz von 128 Hz durchgeführt. Filtereinstellungen waren 0,5 und 45 Hz, einschließlich eines Notch-Filters bei 50 Hz und 60 Hz. Als weitere Studienmaßnahmen wurden sowohl eine umfangreiche Erfassung der intraoperativen Vitalparameter, die Medikation in exakter Dosierung und eine Liste von relevanten Zeitpunkten erstellt. Diese Zeitpunkte wurden definiert als „prä Baseline (prä_Base)“, „OP Baseline (OP_Base)“, „OP loss of consciousness (OP_LOC)“, „OP Start Anaesthesie (OP_START_ANAE)“, „OP Intubation (OP_INT)“, „OP Operation (OP_OP)“, „OP Extubation (OP_EXT)“, „OP Ende Anaesthesie (OP_ENDE_ANAE)“, „OP Aufwachraum (OP_AWR)“ und „OP Awake (OP_Awake)“ um eine Vergleichbarkeit der Patientendaten zu eben jenen relevanten Zeitpunkten sicherzustellen. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

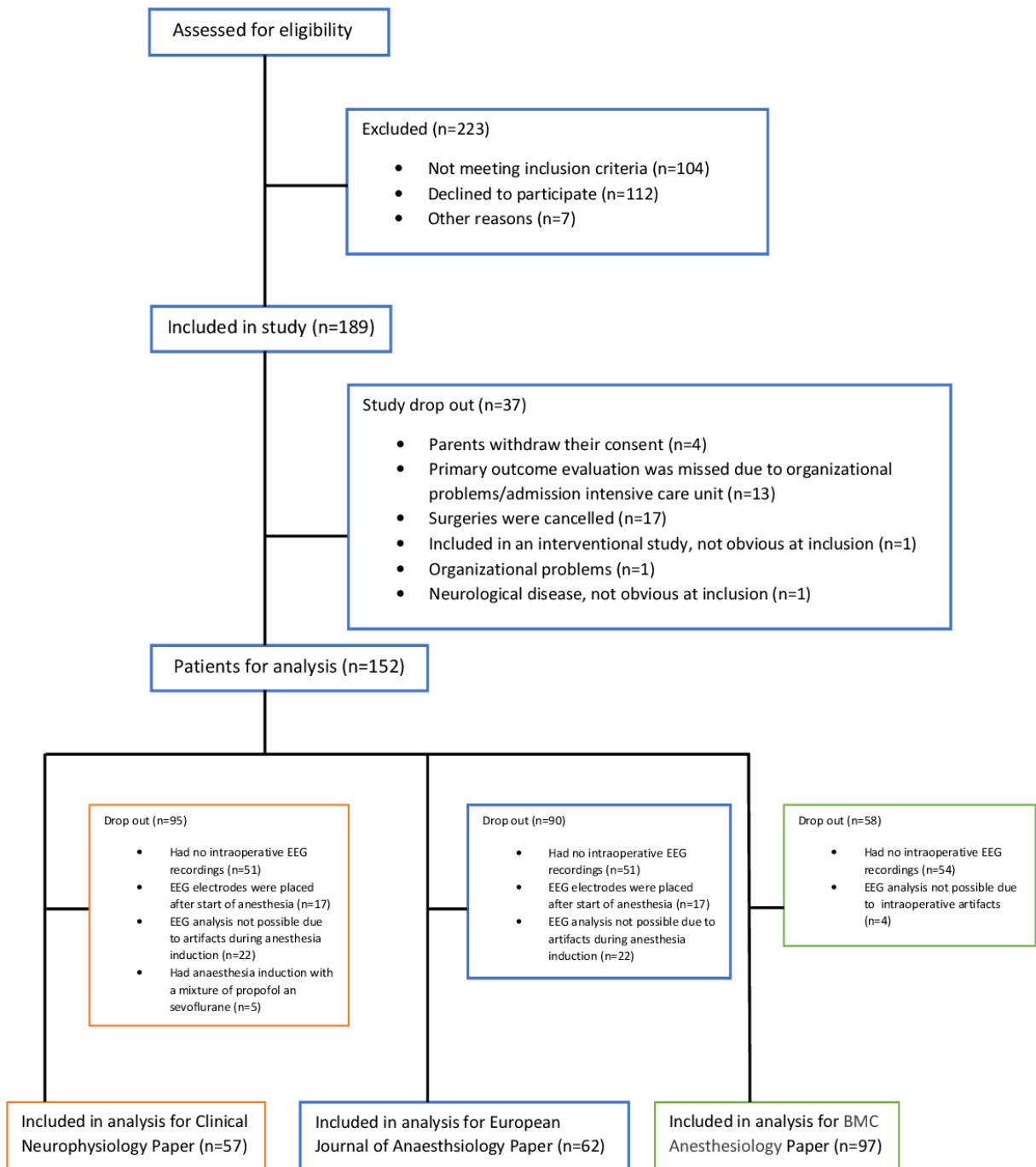
- Alter zwischen 0,5 und 8 Jahren
- Elektive Operation mit einer Dauer über 60min in der Charité Campus Virchow-Klinikum
- Schriftliche Einwilligung beider Eltern oder der Sorgeberechtigten

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- notwendige Isolation aufgrund von multiresistenten Keimen
- bekannte neurologische / psychiatrische Vorerkrankungen
- nicht ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache der Eltern, um die Studienaufklärung zu verstehen.
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weiterverarbeitung pseudonymisierter Studiendaten
- Kontaktallergie gegen Ag/AgCl

- Teilnahme an einer prospektiven Interventionsstudie während der Teilnahme an dieser Studie

Zwischen 2015 und 2017 wurden basierend auf diesen Kriterien 412 Kinder in der anästhesiologischen Ambulanz des Virchow-Klinikums gescreent. Davon wurden 189 Patienten in die Narcokids Studie eingeschlossen. Aufgrund der unterschiedlichen EEG Zeitfenster der jeweiligen Fragestellungen der drei Paper, welche in dieser Dissertation behandelt werden, ergab dies unterschiedliche Patienten Subgruppen, die jeweils ausgewertet werden konnten



Figur. 2 Studien Flowchart

Von den insgesamt 189 eingeschlossenen Kinder, mussten 17 Kinder wieder von der Studie ausgeschlossen werden, da die Operation aus verschiedenen Gründen verschoben oder abgesagt, 4 Eltern bzw. Patienten weigerten sich, die Teilnahme nach dem Beginn der Studie fortzusetzen, ein Kind wurde zusätzlich in eine interventionelle Studie aufgenommen, ein Kind konnte aufgrund organisatorischer Gründe nicht beobachtet werden und ein Kind erfüllte ein Ausschlusskriterium,

welches beim Einschluss nicht zu eruieren war. Insgesamt konnten somit 152 Kinder in die NarcoKids Studie eingeschlossen werden.

Im Rahmen unserer ersten Auswertung (ClinNeurophysiol) konnten jedoch nur 57 EEG Aufzeichnungen ausgewertet werden, da das intraoperative EEG von 51 Kindern aufgrund organisatorischer Probleme nicht erfasst werden konnte. Dies lag entweder an fehlendem Studienpersonal oder einer Verschiebung der Operation. Bei 17 Kindern konnten die EEG – Elektroden aufgrund von Agitation vor Beginn der Narkose nicht platziert werden. 22 intraoperativ EEG-Aufnahmen konnten aufgrund übermäßiger Artefakte (Augenlidbewegung, Muskelartefakte) nicht analysiert werden. Bei 5 Kindern wurde zur Narkoseeinleitung eine Mischung aus Propofol und Sevofluran verwendet. Da es in dem ersten Paper um die Fragestellung geht, ob sogenannte epileptiforme Entladungen wie sie in der Literatur bei einer Narkose mittels Sevofluran beschrieben sind [6], auch bei einer TIVA mit dem Hypnotikum Propofol auftreten. Dazu ist es von unumgänglicher Wichtigkeit gewesen in dieser speziellen Fragestellung ausschließlich Patienten mit einer reinen Inhalationsnarkose mit Patienten die ausschließlich in TIVA narkotisiert wurden zu vergleichen. Daraus folgte für diese Daten ein Ausschluss aller Patienten die intraoperativ eine Kombinationsnarkose beider Medikamente erhielten. Resultierend wurden insgesamt 57 Patienten in die endgültige Analyse des ersten Papers einbezogen.

In die Analyse für das zweite Paper (EJA) konnte das intraoperative EEG von 51 Kindern aufgrund organisatorischer Probleme nicht berücksichtigt werden. Bei 17 Kindern konnten die EEG – Elektroden aufgrund von Agitation vor Beginn der Narkose nicht platziert werden. 22 intraoperativ EEG-Aufnahmen konnten aufgrund übermäßiger Artefakte (Augenlidbewegung, Muskelartefakte) nicht analysiert werden. Insgesamt wurden 62 Patienten in die endgültige Analyse des zweiten Papers einbezogen.

In die Analyse für das dritte Paper (BMCA) wurden 97 Kinder eingeschlossen, da hier sowohl eine gemischte Einleitung, als auch eine EEG Ableitung erst intraoperativ, keinen Ausschluss darstellte.

4.2 EEG-Analyse und klinische Datenerhebung

Die EEG Daten wurden visuell mittels der EEG Viewer Software der Firma Narcotrend erfasst und ausgewertet. Die Software war während der Auswertung auf 50–100 mV/1 s/div eingestellt. Um den für die Fragestellung dieser Dissertation erforderlichen Zeitraum zu erfassen, wurden sämtliche erfasste Daten zwischen den Eventmarkern „OP_START_ANAE“ und „OP_INT“ ausgewertet. Rückgreifend auf die Klassifikation der Entladungen durch Vakkuri et al. wurden die epileptiformen Entladungen im EEG der kleinen Patienten der NarcoKids Studie, ebenfalls in DSP, PSR, SSP und PED unterteilt [6]. DSP, PSR und PED treten auch interiktal bei Kindern mit bekannter Epilepsie in der EEG Ableitung auf [11]. Die EEG Daten wurden in Supervision von Frau PD Dr. Koch ausgewertet. Diese ist Fachärztin für Neurologie mit Spezialisierung in klinischer Neurophysiologie. Um die Qualität und Validität der visuell erfassten Muster zu erhöhen und fragliche EEG Muster korrekt einzuordnen, wurden diese einer Neuropädiaterin der Charité (Frau Dr. Prager) vorgelegt und mit dieser anschließend diskutiert. Nach Abschluss der Erfassung der auftretenden epileptiformen Entladungen und der genauen Klassifizierung dieser, wurden die resultierenden Daten mittels SPSS (Version 23, Copyright SPSS, Inc., Chicago, IL 60606, USA) statistisch analysiert. Zunächst wurde, um die Fragestellung des ersten Papers zu beantworten, das reine Auftreten von epileptiformen Entladungen während der Narkoseeinleitung im EEG verglichen.

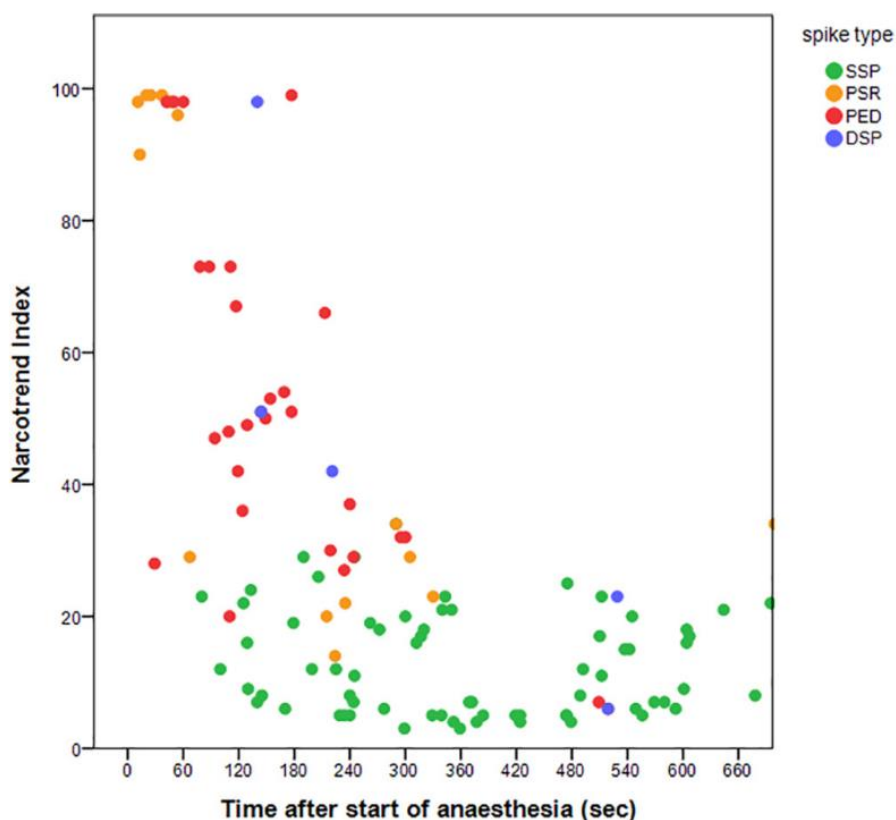
Um die Häufigkeit eines postoperativen ED der Kinder zu erfassen, wurde der „Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scores (PAED Score)“ [12] in zeitlich genau definierten Abständen postoperativ im Aufwachraum erfasst. Bei Aufnahme im Aufwachraum, nach 5min, 10min, 15min, 30min, 45min, 60min und bei Verlegung auf Normalstation. Bei Werten größer gleich 10 wurde ein Delir diagnostiziert [12]. Zeitgleich wurde die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [13] verwendet, um den Bewusstseinslevel der Kinder einzustufen zu können. Die Ergebnisse des PAED Score wurden nur bei einem RASS größer gleich -2 in die Studie aufgenommen. Wenn als Delir zu wertenden Verhaltensweisen sich nach Gabe einer Schmerzmedikation drastisch verbesserten, wurden die Ergebnisse des PAED Score nicht als Delir gewertet. Des Weiteren wurde die Face, Legs, Activity, Consolability scale (FLACC) [14] erhoben, um eine mögliche Agitation durch Schmerz besser von einem Delir abgrenzen zu können.

Im nächsten Schritt wurden die EEG-Rohdaten erneut analysiert. Diesmal wurde das Auftreten von so genannten Burst Suppression Episoden visuell untersucht. Eine Burst Suppression Episode ist definiert als isoelektrische Linie im EEG mit einer Aktivität unter $5 \mu\text{V}$ [15]. Zusätzlich berechneten wir die Burst Suppression Stärke. Diese ergibt sich aus der absoluten Dauer der isoelektrischen Linie, geteilt durch die Gesamtdauer von Burst Suppression Mustern. Das Ergebnis stellt den Anteil der isoelektrischen Linie da. Wenn dieser Wert Richtung eins tendiert, spricht dies für eine sehr tiefe Narkose.

5. Ergebnisse

5.1 Erstes Paper (ClinNeurophysiol) (epileptiforme Entladungen)

Es traten bei 67% der Kinder mit Sevofluran Einleitung epileptiforme Entladungen auf. Die EEG Analysen ergaben auch das Auftreten von epileptiformen Entladungen bei einer intravenösen Propofol Gabe zur Narkoseeinleitung. In der Propofol Gruppe traten die Entladungen bei 36% der Kinder auf. Dies ist signifikant seltener ($P=0,030$) als es bei Sevofluran der Fall ist. In einer Subanalyse wurden je 14 Kinder aus beiden Gruppen ihrem Alter entsprechend auf das Auftreten von epileptiformen Entladungen verglichen. Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied beider Gruppen ($P=0,043$) ähnlich des Auftretens in der Hauptanalyse festgestellt werden. Im Folgenden resultierte aus diesen Ergebnissen die Frage, ob unterschiedliche Entladungsmuster signifikant häufiger einer der beiden Gruppen zuzuordnen sind. In der darauf erfolgten Analyse ließ sich zeigen, dass gerade die als interiktal geltenden Entladungsmuster PED, DSP und DSP zusammengenommen signifikant häufiger ($P=0,002$) unter Sevofluran auftreten.



Figur. 3
Auftreten von epileptiformen Entladungen bezogen auf die Narkostiefe und die Zeit nach Start der Anästhesie [10]

Einzel betrachtet ließ sich nur für das Muster der PED ein signifikanter Unterschied ($P=0,002$) der Gruppen zeigen. Des Weiteren fiel schon während der visuellen EEG Analyse ein zeitlicher Unterschied zwischen dem Auftreten der verschiedenen Entladungsmuster auf. Statistisch ausgewertet, ergab sich ein signifikanter Unterschied ($P<0,0001$) im zeitlichen Auftreten der unterschiedlichen Muster ab dem Marker „OP_START_ANAE“.

In der anschließenden Betrachtung ergab sich jedoch ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($P<0,0001$) zwischen dem Auftreten der Entladungsmuster und der zu diesem Zeitpunkt gemessenen Narkosetiefe durch den validierten Narcotrend Index (NI) (Figur. 3).

5.1.1 Subanalysen

Eine weitere Erkenntnis ergab sich aus der Analyse der Gabe des Medikaments Remifentanil. Dieses etwa 200-mal potentere Opioid als Morphin, findet eine breite Anwendung in der Anästhesie und wurde bei 55 Kindern während der Narkoseeinleitung intravenös gegeben. 2 Kinder erhielten aus speziellen Gründen erst nach der Einleitung das Opioid. Verwendet wurden zwei verschiedene Dosierungsschemata. 30 Kinder erhielten $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und 25 Kinder $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Interessanter Weise, traten bei 63% der Kinder mit einer niedrigen Dosierung von $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanil epileptiforme Entladungen auf und in der Gruppe der höheren Remifentanildosierung lediglich bei 28% der Probanden. Bei spezieller Betrachtung der Gruppe jener Kinder, welche mit Propofol anästhesiert wurden, tritt dieser Effekt noch stärker auf. Bei einer niedrigen Dosierung zeigten 62% epileptiforme Entladungen, in der Gruppe der hochdosierten Remifentanilgabe lediglich bei einem Kind, was 6% entspricht. In der Sevofluran Gruppe zeigte sich dieser Effekt nicht.

Des Weiteren wurde mittels univariabler logistischer Regression analysiert, ob auch das Alter oder das Geschlecht der Patienten ein Risikofaktor für epileptiforme Entladungen darstellt. Dies zeigte sich nicht (Figur. 4).

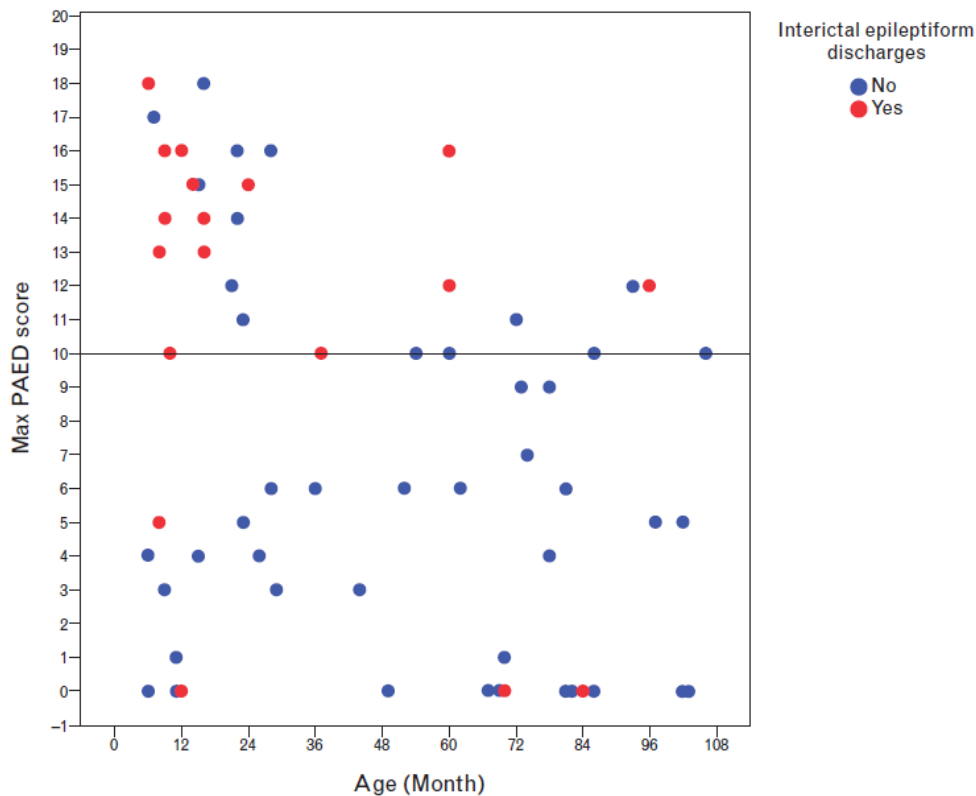
Confounders	Exp (B)	95% CI lower limit	95% CI upper limit	p Value
Age (month)	0.990	0.974	1.007	0.240
Gender	0.718	0.241	2.138	0.551
Remifentanil				
low (0.1µg/kg/min) vs. high (0.15µg/kg/min)	4.442	1.412	13.973	0.011
Anaesthetic agent				
Sevoflurane vs. Propofol	4.114	1.198	14.133	0.025

Figur. 4
Tabelle möglicher Einflussfaktoren [10]

Jedoch ließ sich zeigen, dass die Dosierung des Remifentanils einen stärkeren Risikofaktor für das Auftreten von epileptiformen Entladungen darstellt $p=0,008$ als die Wahl des Hypnotikums $p=0,016$.

5.2 Zweites Paper (EJA) (Aufwachdelir)

Im nächsten Schritt veröffentlichten wir im European Journal of Anaesthesiology Daten, in denen wir das Auftreten von epileptiformen Entladungen während der Narkoseeinleitung mit dem Auftreten eines ED der Kinder im Aufwachraum verglichen. Ein Aufwachdelir tritt bei Kindern sehr häufig auf [16] und stellt eine große Belastung für die Patienten und die Angehörigen dar. In unserer Studie wurde bei den Kindern postoperativ engmaschig der Pediatric Assessment of Emergence Delirium (PAED) score erhoben [12]. Ab einem PAED Wert von 10 und einem gleichzeitig erhobenen Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) von mindestens -2 wurde bei den Kindern ein Delir diagnostiziert.



Figur. 5
PAED Score nach Alter (Monate) und den
Ergebnissen im PAED Score für das Auftreten von
interiktalen Entladungen [17]

Nach Auswertung dieser Daten zeigten 43,5% der Patienten ein Delir im Aufwachraum. 52% der Kinder zeigten epileptiforme Entladungen während der

Narkoseeinleitung und hatten auch ein erhöhtes Risiko ein Delir zu entwickeln (Figur. 5). In der genaueren Betrachtung der epileptiformen Entladungen zeigte sich ein signifikant höheres Risiko ($P=0,004$) für diejenigen Kinder ein Delir zu entwickeln welche interiktale Entladungsmuster wie PSR, PED oder DSP während der Einleitung präsentierten. Auch ein jüngeres Alter der Kinder und eine längere Operationsdauer stellten ein signifikant höheres Risiko für ein Delir dar.

5.3 Drittes Paper (BMCA) (Burst Suppression)

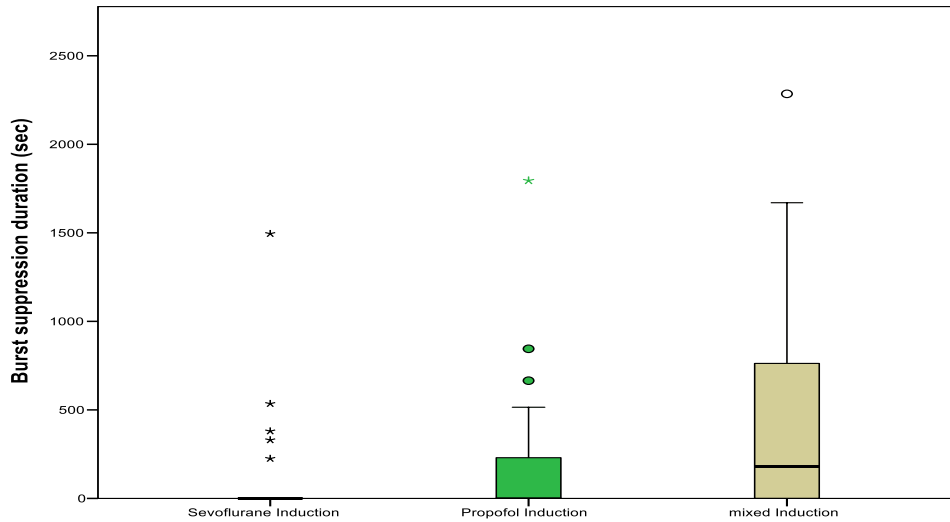
Als nächstes veröffentlichten wir im Jahr 2019 die Ergebnisse unserer Burst Suppression Analyse. 51,5% ($n = 50$) aller Kinder entwickelten eine Burst Suppression Periode während des Anästhesieverfahrens, während die restlichen 48,5% ($n = 47$) dies nicht taten. Vorkommen und Dauer von Burst Suppression, Dauer der isoelektrischen Linie, sowie der Burst Suppression Stärke waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen ED-Patienten und Nicht-ED-Patienten. Auch hier erstellten wir eine weitere Analyse mit alters-gematchten Gruppen, um einen Einfluss des Alters ausschließen zu können. (Figur. 6) Diese Subanalyse zeigte auch keinen Unterschieden in der ED und der nicht-ED Gruppe.

Alters-gematchter Gruppen	ED	N	Mean	SD	p-value
	Alter (Monate)	noED	35	40.37	31.94
	ED	35	40.49	32.24	0.995
BS Dauer (sec)	noED	35	355.43	622.08	
	ED	35	260.14	456.86	0.877
isoelektrische Linie Dauer (sec)	noED	35	255.71	493.89	
	ED	35	156.74	330.38	0.970
BS Stärke	noED	35	0.677	0.29	
	ED	35	0.57	0.32	0.198

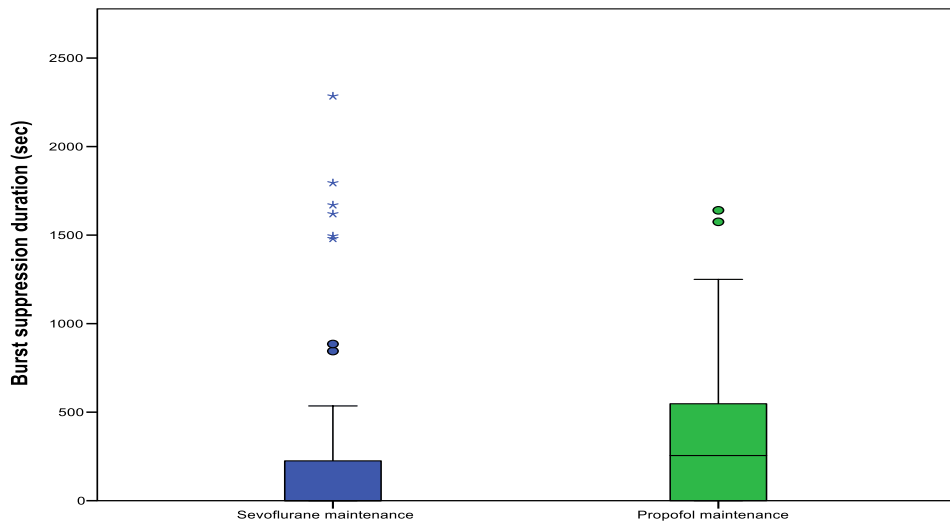
Figur. 6
Tabelle altersgematchter Gruppen [18]

Es ließ sich zeigen, dass eine medikamentös gemischte Einleitung zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Burst Suppression Episoden führt. Bei einer reinen Propofoleinleitung traten bei 46% solche Episoden auf und bei einer reinen Sevofluraneinleitung waren es 24%. Bei einer gemischten Einleitung zeigten 68% ein

Burst Suppression Muster. Die Dauer eines Burst Suppression Musters und auch einer isoelektrischen Linie war sowohl während der Einleitung als auch während der Narkoseaufrechterhaltung vom gewählten Medikament abhängig. (Figur. 7 & 8)



Figur. 7
Burst Suppression Dauer bezogen auf die Medikation bei Narkoseeinleitung [18]



Figur. 8
Burst Suppression Dauer bezogen auf die Medikation während der Narkoseaufrechterhaltung [18]

6. Diskussion

Wie in der Literatur mehrfach vorbeschrieben [6;8] traten bei 67% der Kinder mit Sevofluran Einleitung epileptiforme Entladungen auf. Interessanter weise ergaben die EEG Analysen auch das Auftreten von epileptiformen Entladungen bei einer intravenösen Propofol Gabe zur Narkoseeinleitung. Dies ist in der Literatur nach aktuellem Wissensstand nicht vorbeschrieben und stellt an sich bereits eine durchaus klinisch relevante neue Erkenntnis dar. In der Auswertung der Patientencharakteristika beider Gruppen fiel auf, dass die Patienten deren Narkoseeinleitung rein inhalativ geführt wurde signifikant jünger waren, als die Patienten in der Gruppe der TIVA. Obwohl die jeweilige Medikation gewichtsadaptiert verabreicht wurde, konnte eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Altersunterschiede nicht ausgeschlossen werden.

2012 Veröffentlichten die Kollegen Gibert et al. Daten einer Studie, in welcher sie überprüften, ab welcher „minimal alveolar concentration“ (MAC) von Sevofluran epileptiforme Entladungen während der Narkoseeinleitung bei Kindern auftreten [19]. Sie verglichen einerseits die Einleitung mit Sevofluran gemischt in O₂, Sevofluran mit zusätzlich N₂O und Sevofluran mit zusätzlich Alfentanil. Ihre Ergebnisse zeigten, dass ab einer Endtidalen Sevofluran Konzentration von 4.3±0.1% epileptiforme Entladungen auftraten. Wenn jedoch zusätzlich das Opioid Alfentanil oder N₂O gegeben wurde, stieg die erforderliche Endtidale Sevofluran Konzentration, um epileptiforme Entladungen beobachten zu können auf 4.6±0.2% (P=0,01) an [19]. Eine Aussage über die Auswirkung von N₂O konnten wir in unserer Studie nicht treffen, jedoch konnten auch wir anhand unserer Daten zeigen, dass eine Opioid Gabe während der Einleitung eine protektive Auswirkung auf das Entstehen von epileptiformen Entladungen zeigt und somit der mutmaßlichen Steigerung der neuronalen Erregbarkeit von Sevofluran und Propofol während der Narkoseeinleitung entgegenwirkt.

In der Literatur ist vorbeschrieben, dass ein Aufwachdelir häufiger nach einer Narkose mittels Sevofluran, als nach einer Propofol Narkose auftritt [20]. Dies zeigten auch die Daten aus der NarkoKids Studie. Wie schon beschrieben, konnten wir das Auftreten von epileptiformen Entladungen auch während einer Einleitung mit Propofol zeigen. Wenn man nun erneut die Ergebnisse des ersten Artikels betrachtet, stellt man fest, dass während einer Sevofluran Einleitung vor allem interiktale Entladungsmuster

auftreten. Dies lässt in der Zusammenschau mit dem signifikant häufigeren Auftreten von ED nach interiktalen Entladungen während der Einleitung, die Mutmaßung zu, dass bei einer Sevofluran Einleitung häufiger ein Aufwachdelir bei Kindern entsteht. Während einer Einleitung mit Propofol zeigten sich vor allem SSP Muster, welche erst bei einer sehr tiefen Narkose und einer daraus abgeleiteten Suppression im EEG entstehen. Es ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($P < 0,0001$) zwischen dem Auftreten der Entladungsmuster und der zu diesem Zeitpunkt gemessenen Narkosetiefe durch den validierten Narcotrend Index (NI). Dies ist äußerst interessant, und am Beispiel der als SSP klassifizierten Muster gut zu erläutern. Diese Muster sind definiert als eine Zeit von keinerlei elektrischer Aktivität im EEG, die durch einzelne Spikes unterbrochen wird. Unter tieferer Narkose herrscht physiologischerweise eine geringere neuronale Aktivität, die sich wiederum in einer Nulllinie im EEG niederschlägt. Gerade in Hinblick auf die SSP Muster, die im Mittelwert bei einem NI von 13 ± 8 lagen, zeigt sich, dass sich diese epileptiformen Entladungen durch eine mögliche genaue Steuerung der Narkosetiefe mittels EEG vermeiden lassen. Ein signifikanter Unterschied im Auftreten der verschiedenen Muster zeigte sich auch, wenn man die Theta, Alpha und Beta Power separat betrachtet. Bei einer hohen Aktivität dieser Wellen, was für eine eher flachere Narkose spricht, traten vermehrt PED, PSR und DSP Muster auf. Im Delta Power Bereich zeigten sich im Gegensatz dazu vor allem SSP Muster was sich mit den Ergebnissen aus der Betrachtung der Narkosetiefe mittels NI deckt. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Kinder, die tief narkotisiert sind seltener ein Aufwachdelir entwickeln [21]. Im Gegensatz dazu ist bei erwachsene Patienten das Auftreten eines postoperativem Delir mit einer höheren Rate von Burst Suppression Aktivität im EEG korreliert. Eine Burst Suppression spricht für eine deutliche Reduktion des zerebralen Stoffwechsels [5]. Da dies bei älteren Erwachsenen ein postoperatives Delir triggert und bei Kindern vermutlich eher protektiv wirkt, ist zu vermuten, dass die pathophysiologischen Prozesse, die zu einem Delir führen unterschiedlich sind. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass das Auftreten eines Aufwachdelirs bei Kindern vermutlich mit einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit assoziiert ist [22;23]. Eine neuronale Übererregbarkeit lässt zum Beispiel auch interiktale Entladungsmuster im EEG entstehen. Diese lassen sich im Ruhe-EEG in seltenen Fällen bei gesunden Kindern zeigen, aber gehäuft treten sie bei Kindern mit Migräne, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom oder Epilepsien auf [24;25;26]. Daher lässt sich

vermuten, dass Kinder mit einer neurologischen Grunderkrankung, welche mit einer neuronalen Übererregbarkeit einhergeht, öfter ein Aufwachdelir nach Operationen entwickeln. In kommenden Studien wäre es wichtig, die postoperativen kognitiven Auswirkungen eines Aufwachdelirs oder auch von epileptiformen Entladung während der Narkoseeinleitung zu untersuchen.

Wir halten es für äußerst wichtig, die Langzeitauswirkungen eines Aufwachdelirs im Kindesalter zu erfassen. Zusätzlich zu unseren Daten ist es denkbar noch weitere protektive Faktoren oder auch Risikofaktoren zu entdecken in Bereichen, die wir in unserem Studiendesign nicht berücksichtigt haben, wie z.B. die Erforschung von möglichen biochemischen Markern.

Sowohl die physiopathologische Entstehung als auch die Auswirkung auf den Organismus eines von einem Delir betroffenen Patienten sind noch nicht hinreichend erforscht. Diese Unwissenheit macht es umso wichtiger das Auftreten eines Delirs bei älteren Erwachsenen und ebenso bei pädiatrischen Patienten zu verhindern. Daher ist es essenziell, Risikofaktoren und auch präventive Einflüsse auf die Entstehung eines postoperativen Delirs oder eines Aufwachdelirs zu erforschen. Die intraoperative Überwachung der Vitalparameter mittels Blutdruckmessung, EKG und Pulsoxymetrie sind seit Jahrzehnten etablierte Methoden in der Anästhesie. Diese Parameter eignen sich jedoch nicht ausreichend, um die Narkosetiefe eines Patienten zu bestimmen. Dies ist durch die Überwachung mit einer EEG Ableitung möglich, welche in unserer Klinik als Standardüberwachung bei Operationen im Kindesalter etabliert wurde. Daraus ergibt sich für den Anästhesisten die Möglichkeit, die Narkosetiefe zu erfassen und gegebenenfalls anzupassen. Außerdem ist es unter Narkoseeinleitung bei Kindern möglich, die von uns beschriebene epileptiforme Entladungen zu erkennen und diese zu klassifizieren. Wenn Kollegen nun während der Einleitung interiktale Entladungen erkennen, kann hieraus gefolgert werden, dass bei diesem Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Aufwachdelir besteht.

Wir halten es für sinnvoll und sind bestrebt, dass anästhesiologische Personal unserer Klinik sowohl in der Bedienung eines EEG Monitors als auch in der Interpretation der abgeleiteten Daten zu schulen und somit die erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Aufwachdelirs frühzeitig zu erkennen und wenn möglich zu vermeiden.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Weber F, Hollnberger H, Weber J Electroencephalographic Narcotrend Index monitoring during procedural sedation and analgesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2008 Sep;18(9):823-30
- [2] Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110 Suppl 1:i98-105.
- [3] Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25:33–42.
- [4] Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg.* 2014 Apr;118(4):809-17.
- [5] Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010; 363:2638–2650.
- [6] Vakkuri A, Yli-Hankala A, Särkelä M, Lindgren L, Mennander S, Korttila K, Saarnivaara L, Jääntti V. Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Aug;45(7):805-11
- [7] Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Arch Neurol.* 1973 Jan;28(1):10-7
- [8] Kreuzer I, Osthaus WA, Schultz A, Schultz B. Influence of the sevoflurane concentration on the occurrence of epileptiform EEG patterns. *PLoS One* 2014;9(2):e89191
- [9] Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, Escallier KE, Ben Abdallah A, Lin N, Avidan MS. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg.* 2016 Jan;122(1):234-42
- [10] Koch S, Rupp L, Prager C, Mörgeli R, Kramer S, Wernecke KD, Fahlenkamp A, Spies C. Incidence of epileptiform discharges in children during induction of anaesthesia using Propofol versus Sevoflurane. *Clin Neurophysiol.* 2018 Aug;129(8):1642-1648

- [11] Nei M, Lee JM, Shanker VL, Sperling MR. The EEG and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia*. 1999 Feb;40(2):157-63
- [12] Sikich N, Lerman J Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004 May;100(5):1138-45.
- [13] Kerson AG, DeMaria R, Mauer E, Joyce C, Gerber LM, Greenwald BM, Silver G, Traube C. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care*. 2016 Oct 26;4:65
- [14] Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs J*. 1997;23:293–7.
- [15] Zschocke S. EEG bei diffusen Erkrankungen des Gehirns. In: Hansen H-C, editor. *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2011. p. 314–48.
- [16] Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27:309–315.
- [17] Koch S, Rupp L, Prager C, Wernecke KD, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies CD. Emergence delirium in children is related to epileptiform discharges during anaesthesia induction: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Dec;35(12):929-936
- [18] Koch S, Stegherr AM, Rupp L, Kruppa J, Prager C, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies C. Emergence delirium in children is not related to intraoperative burst suppression - prospective, observational electrography study. *BMC Anesthesiol*. 2019 Aug 8;19(1):146
- [19] Gibert S, Sabourdin N, Louvet N, Moutard ML, Piat V, Guye ML, Rigouzzo A, Constant I. Epileptogenic effect of sevoflurane: determination of the minimal alveolar concentration of sevoflurane associated with major epileptoid signs in children. *Anesthesiology*. 2012 Dec;117(6):1253-61
- [20] Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 12;(9):CD007084

- [21] Frederick HJ, Wofford K, de Lisle Dear G, Schulman SR. A Randomized Controlled Trial to Determine the Effect of Depth of Anesthesia on Emergence Agitation in Children. *Anesth Analg*. 2016 Apr;122(4):1141-6
- [22] Liu XY, Shi T, Yin WN, Ren ZY, Deng YL, Chen SD. Interictal epileptiform discharges were associated with poorer cognitive performance in adult epileptic patients. *Epilepsy Res*. 2016 Dec;128:1-5
- [23] Martin JC, Liley DT, Harvey AS, Kuhlmann L, Sleight JW, Davidson AJ. Alterations in the functional connectivity of frontal lobe networks preceding emergence delirium in children. *Anesthesiology*. 2014 Oct;121(4):740-52
- [24] Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jul;61(7):731-6
- [25] Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav*. 2006 Feb;8(1):267-71
- [26] Papetti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. "Headache and epilepsy"--how are they connected? *Epilepsy Behav*. 2013 Mar;26(3):386-93

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Leopold Rupp, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„ *Intraoperative EEG Veränderungen bei Kindern und deren Zusammenhang zum Aufwachdelir* “

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. 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

9. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Leopold Rupp hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Koch S¹, **Rupp L**¹, Prager C, Mörgeli R, Kramer S, Wernecke KD, Fahlenkamp A, Spies C. Incidence of epileptiform discharges in children during induction of anaesthesia using Propofol versus Sevoflurane. Clin Neurophysiol. 2018 Aug;129(8):1642-1648

¹ geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit bei Erstellung und Modifikation der Case Report Forms (CRF) für die NarkoKids Studie
- Mitarbeit an der Ausarbeitung der zu verwendeten Scores und Studieninhalte
- Beteiligung beim Screening und Einschluss der Studienpatienten
- Erheben der prä-, intra- und postoperativen Daten, Auslesen und Interpretation der EEG Daten
- Im Speziellen das Auswerten der epileptiformen Entladungen während der Einleitungen
- Datenaufarbeitung und Auswertung
- Mitarbeit bei der statistischen und graphischen Auswertung der Patientendaten und daraus resultierenden Datenanalyse
- Im Speziellen die Berechnung und Erstellung von Figur. 1, Figur. 3, Figur. 4 welche in dieser Dissertation abgebildet sind
- Mithilfe bei allen weiteren Graphiken und Tabellen in der Publikation
- Vorstellen der Daten bei Kongressen und Fachtagungen
- Mithilfe bei Literaturrecherche und Erstellung des Manuskriptes

Publikation 2:

Koch S, **Rupp L**, Prager C, Wernecke KD, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies CD. Emergence delirium in children is related to epileptiform discharges during anaesthesia induction: An observational study. Eur J Anaesthesiol. 2018 Dec;35(12):929-936

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit bei Erstellung und Modifikation der Case Report Forms (CRF) für die NarkoKids Studie
- Mitarbeit an der Ausarbeitung der zu verwendeten Scores und Studieninhalte
- Beteiligung beim Screening und Einschluss der Studienpatienten
- Erheben der prä-, intra- und postoperativen Daten, Auslesen und Interpretation der EEG Daten
- Datenaufarbeitung und Auswertung
- Mitarbeit bei der statistischen und graphischen Auswertung der Patientendaten und daraus resultierenden Datenanalyse
- Im Speziellen die Auswertung des PAED Scores und Abgrenzung der Daten zu einem möglichen Schmerzereignis
- Mitarbeit an Figur. 5 welche in dieser Dissertation abgebildet ist
- Mithilfe bei allen weiteren Graphiken und Tabellen in der Publikation
- Vorstellen der Daten bei Kongressen und Fachtagungen
- Mithilfe bei Literaturrecherche und Erstellung des Manuskriptes

Publikation 3:

Koch S, Stegherr AM, **Rupp L**, Kruppa J, Prager C, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies C. Emergence delirium in children is not related to intraoperative burst suppression - prospective, observational electrography study. BMC Anesthesiol. 2019 Aug 8;19(1):146

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit bei Erstellung und Modifikation der Case Report Forms (CRF) für die NarkoKids Studie
- Mitarbeit an der Ausarbeitung der zu verwendeten Scores und Studieninhalte
- Beteiligung beim Screening und Einschluss der Studienpatienten
- Erheben der prä-, intra- und postoperativen Daten, Auslesen und Interpretation der EEG Daten
- Datenaufarbeitung und Auswertung
- Im Speziellen die Auswertung der Burst Suppression Dauer innerhalb der EEG Daten
- Mitarbeit bei der statistischen und graphischen Auswertung der Patientendaten und daraus resultierenden Datenanalyse
- Mitarbeit (Berechnung und Erstellung) an Figur. 6, Figur. 7 und Figur 8. welche in dieser Dissertation abgebildet sind
- Mithilfe bei allen weiteren Graphiken und Tabellen in der Publikation
- Vorstellen der Daten bei Kongressen und Fachtagungen
- Mithilfe bei Literaturrecherche und Erstellung des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

10. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Koch S, Rupp L, Prager C, Mörgeli R, Kramer S, Wernecke KD, Fahlenkamp A, Spies C. Incidence of epileptiform discharges in children during induction of anaesthesia using Propofol versus Sevoflurane. Clin Neurophysiol. 2018 Aug;129(8):1642-1648

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.013>

Koch S, Rupp L, Prager C, Wernecke KD, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies CD.
Emergence delirium in children is related to epileptiform discharges during
anaesthesia induction: An observational study. Eur J Anaesthesiol. 2018
Dec;35(12):929-936

<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000867>

Koch S, Stegherr AM, Rupp L, Kruppa J, Prager C, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies C. Emergence delirium in children is not related to intraoperative burst suppression - prospective, observational electrography study. *BMC Anesthesiol.* 2019 Aug 8;19(1):146

<https://doi.org/10.1186/s12871-019-0819-2>

11. Lebenslauf

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

12. Publikationsliste

Koch S¹, **Rupp L**¹, Prager C, Mörgeli R, Kramer S, Wernecke KD, Fahlenkamp A, Spies C. Incidence of epileptiform discharges in children during induction of anaesthesia using Propofol versus Sevoflurane. Clin Neurophysiol. 2018 Aug;129(8):1642-1648

¹ geteilte Erstautorenschaft

Koch S, **Rupp L**, Prager C, Wernecke KD, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies CD. Emergence delirium in children is related to epileptiform discharges during anaesthesia induction: An observational study. Eur J Anaesthesiol. 2018 Dec;35(12):929-936

Koch S, Stegherr AM, **Rupp L**, Kruppa J, Prager C, Kramer S, Fahlenkamp A, Spies C. Emergence delirium in children is not related to intraoperative burst suppression - prospective, observational electrography study. BMC Anesthesiol. 2019 Aug 8;19(1):146

Lachmann G, Knaak C, Gerken J, **Rupp L**, Raspe M, Koch P, D. Barthelmes, D. Bitzinger Zwischen Leistungser-bringung und Burnout: Evaluation der psychosozialen Belastungsfaktoren im Arbeitsleben junger Anästhesisten. Ergebnisse einer bundesweiten Befragung. Anästh Intensivmed 2020;61:556–566

13. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Spies für die Überlassung des Themas bedanken, ihr Vertrauen, aber auch für eine stets offene Tür für Fragen und Ideen. Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Koch für die umfassende Betreuung vom ersten Tag an und Hilfestellung in diversen Bereichen. Auch für die Möglichkeit unsere Ergebnisse bei diversen Tagungen und Kongressen vorzustellen. Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Mitdoktoranden und allen Forschenden im Assistentenbüro in der 2. Etage der Mittelallee 3. Ohne euch hätte ich deutlich öfter alleine an meinen Bildschirmen gesessen und mich nicht über Arbeitsgruppen hinweg austauschen können.

Mein Dank gilt im weiteren Prof. Wernecke für die Unterstützung in der statistischen Auswertung und an Frau Dr. Prager aus der Kinderneurologie für ihre Expertise bei der Sichtung der EEG-Daten.

Ein riesiger Dank geht an das gesamte Team der Kinderanästhesie, insbesondere Frau Dr. Kramer und Frau Dr. Toubekis, für ihren unermüdlichen Einsatz diese Studie im klinischen Alltag mit unseren kleinen Patienten zu ermöglichen. Gerade die klinische Arbeit und der Einsatz der Ärztinnen und Ärzte hat mich inspiriert und immer wieder motiviert, trotz Rückschlägen weiter zu machen.

Außerdem möchte ich mich bei all den Eltern und natürlich Kindern bedanken, die eingewilligt haben, Teil unseres Projektes zu sein und damit diese Doktorarbeit erst ermöglicht haben.

Besonders bedanken möchte ich mich nicht zuletzt auch bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich die vergangenen Jahre immer unterstützt und auch motiviert haben.