

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Effekte einer Nozizeptionsmonitor-gesteuerten Analgesie während Allgemeinanästhesie mit Sufentanil und Sevofluran

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Stefan Wessler

geb. in Georgsmarienhütte

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.03.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Georg Salomon

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Rainer Nitzschke

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Anästhesiologie und Schmerz	5
1.2	Körpereigene Reaktion auf Nozizeption und Schmerz	7
1.3	Aktueller Wissenstand zu Opioid-basierter Analgesie	8
1.4	Monitorbasierte Detektion nozizeptiver Stimuli	10
1.5	Hypothese	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Studiendesign	13
2.2	Patientenauswahl	13
2.3	Randomisierung	14
2.4	Studiendurchführung	15
2.5	Nozizeptionsindizes	17
2.5.1	Surgical Pleth Index	18
2.5.2	Pupillary Pain Index	19
2.5.3	Nociception Level Index	20
2.6	Primäre und sekundäre Endpunkte	21
2.7	Fallzahlkalkulation	22
2.8	Statistische Datenauswertung	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Intraoperative Opioiddosierung	28
3.3	Zeitintervall vom Anästhesieende bis zur Extubation	30
3.4	Zeitintervall im Aufwachraum	31
3.5	Schmerzen im Aufwachraum	31
3.6	Opioiddosis im Aufwachraum	32
3.7	Perioperative, neuroendokrine Stressantwort	33
3.8	Verteilung der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut am Ende der OP im Verhältnis zur Sufentanilgesamtmenge	38
3.9	Postoperative Erholung nach zwei Tagen	40
3.10	Follow-up nach 21 Tagen	41
4	Diskussion	43
4.1	Interne Datenvalidität	44
4.2	Patientenkollektiv	45
4.3	Externe Datenvalidität	45
4.4	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit bestehender Literatur	47
4.4.1	Intraoperative Opioiddosis	47
4.4.2	Schmerzen im Aufwachraum	50

4.4.3	<i>Zeitintervalle</i>	51
4.4.4	<i>Perioperative, neuroendokrine Stressreaktion</i>	52
4.4.5	<i>Postoperative Nachbefragung</i>	55
4.5	<i>Relevanz im klinischen Alltag</i>	56
4.6	<i>Limitationen</i>	61
4.7	<i>Schlussfolgerungen und Ausblick</i>	62
5	Zusammenfassung	64
6	Abkürzungsverzeichnis	68
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	69
8	Literaturverzeichnis	71
9	Danksagung	80
10	Lebenslauf	81
11	Anhang	82
11.1	<i>Fragebogen „Quality of Recovery“ (2. postoperativer Tag)</i>	82
11.2	<i>Fragebogen „Patientenzufriedenheit“ (21. postoperativer Tag)</i>	83
11.3	<i>Studienassoziierte Publikationen</i>	84
12	Eidesstattliche Versicherung	85

1 Einleitung

„Der schöne Traum, dass der Schmerz von uns genommen, ist zur Wirklichkeit geworden. Der Schmerz, dies höchste Bewusstsein unserer irdischen Existenz, diese deutliche Empfindung der Unvollkommenheit unseres Körpers, hat sich beugen müssen vor der Macht des menschlichen Geistes, vor der Macht des Ätherdunstes“ (Dieffenbach 1847). Mit Operationen bei vollem Bewusstsein implizierte die Chirurgie bis ins mittlere 19. Jahrhundert stärkste Schmerzen. Nachdem verschiedenste Methoden von Alkoholen über Mohnextrakte bis hin zu ischämischer Betäubung gescheitert waren, glückte 1846 die erste, öffentliche Äthernarkose (Eckart 2011). Unter der Bezeichnung der „Anästhesie“ (altgriechisch: *anaísthésia* = Empfindungslosigkeit) sollte der erreichte Zustand die Unempfindlichkeit gegenüber Berührungen beschreiben (Striebel 2010).

1.1 Anästhesiologie und Schmerz

Aus der ursprünglichen Mononarkose mit Spontanatmung hat sich neben einer Vielzahl verschiedener Therapieoptionen die heute etablierte Allgemeinanästhesie entwickelt. Sie beschreibt eine medikamenteninduzierte Bewusstlosigkeit, während der Patient:innen auch durch Schmerzimpulse nicht erweckbar sind (American Society of Anesthesiologists 2004). Erreicht wird dieser Zustand mit Hilfe der folgenden Komponenten: einem Hypnotikum, einem Analgetikum und ggf. einem Muskelrelaxans.

Das Hypnotikum vermittelt einen Verlust des Bewusstseins, eine Dämpfung vegetativer Funktionen, einen Muskeltonusabfall sowie eine Unterdrückung reflexinduzierter Bewegungen (Franks 2006). Im klinischen Alltag dienen Messverfahren, wie der Bispektralindex (BIS) bereits routinemäßig einer bedarfsadaptierten, intraoperativen Titration (Avidan et al. 2008). Eine vorübergehende Blockade der neuromuskulären Übertragung erleichtert die Intubation (Mencke et al. 2003) und optimiert die chirurgischen Arbeitsbedingungen (Blobner et al. 2015). Das Ausmaß der Lähmung quergestreifter Muskulatur lässt sich zuverlässig mittels Relaxometrie objektivieren (Fuchs-Buder et al. 2009). Die Analgesie (altgriech.: *algos* = der Schmerz) beschreibt das Fehlen von Schmerzempfinden. Während der Allgemeinanästhesie können Analgetika zu einer veränderten, zentralen Empfindung nozizeptiver Stimulation führen und somit die Schmerzwahrnehmung beeinflussen (Striebel 2010). Anders als bei der Gabe von Hypnotika

und Muskelrelaxantien mangelt es an geeigneten Messverfahren, um eine bedarfsgerechte Titration intraoperativer Analgetika im klinischen Alltag zu gewährleisten. Es bedarf weiterer Forschung zur Detektion intraoperativer Stimuli und erfordert eine klare Definition der Begriffe „Schmerz“ und „Nozizeption“.

„**Schmerz** ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung assoziiert ist oder einer derartigen Assoziation ähnelt“ (International Association for the Study of Pain 2020). Bei differenzierter Betrachtung beschreiben Schmerz und Nozizeption „unterschiedliche Phänomene. Schmerz kann nicht alleinig aus der Aktivität sensorischer Neurone abgeleitet werden“ (ebd.).

Diese bewusste Sinneempfindung ist eine Reaktion der Großhirnrinde und basiert auf der Verarbeitung peripherer nozizeptiver Stimulation im zentralen Nervensystem (ZNS). Neben der Bewertung von Intensität und Lokalisation erfolgen eine emotionale sowie kognitive Interpretation. Bis zum endgültigen Einsetzen des Schmerzes sind diverse Areale des Gehirns an der Verarbeitung ursprünglicher nozizeptiver Signale beteiligt (Schmidt und Schaible 2006). Zwingend erforderlich für diese bewusste Wahrnehmung und Integration nozizeptiver Stimuli – und damit für das Empfinden von Schmerz – ist ein aktiver Bewusstseinszustand. Demzufolge kann während der Bewusstlosigkeit in adäquater Allgemeinanästhesie kein Schmerz empfunden werden.

Nozizeption definiert die International Association for the Study of Pain als unbewusste, somatische Aktivität afferenter Neurone (International Association for the Study of Pain 2020). Mechanische, thermische oder chemische Reize stimulieren periphere Nervenendigungen mit anschließender Reizweiterleitung zum ZNS (Schmidt und Schaible 2006). Ausgelöste motorische Reflexantworten dienen z. B. der Vermeidung von Gewebeschäden. Bei anhaltender nozizeptiver Stimulation (z. B. im Rahmen des Zelluntergangs) kann, nach weiterer Reizverarbeitung, das Empfinden von Schmerz die Folge sein (Apkarian 2019). Eine Korrelation zwischen hoher nozizeptiver Aktivität und schmerzhaften Ereignissen ist hinreichend belegt (Baliki und Apkarian 2015). Zudem postulieren Baliki und Apkarian, dass nozizeptive Aktivität kontinuierlich im Alltag – unbewusst und ohne das Empfinden von Schmerz – vorherrscht. Eine aktive Beteiligung von bewusster Wahrnehmung und zentraler Integration ist hierfür nicht zwingend notwendig (ebd.). Folglich lässt sich Nozizeption auch unter den Bedingungen der Bewusstlosigkeit während einer Allgemeinanästhesie erfassen.

1.2 Körpereigene Reaktion auf Nozizeption und Schmerz

Die potenziellen Auswirkungen unterdosierter Analgetika resultieren maßgeblich aus körpereigenen Reaktionen auf Nozizeption und Schmerz, die im Folgenden beschrieben werden. Neben der lokalen Reizwahrnehmung wird eine „arousal reaction“ (Schmidt und Schaible 2006) des aufsteigenden retikulären aktivierenden Systems (ARAS) ausgelöst (ebd.). Simultan reagiert das kardiozirkulatorische System – über den somatosympathischen Reflex – mit einem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Zusammen mit einer vermehrten Atemarbeit (supprimiert im Zustand der Allgemeinanästhesie), einer Dilatation der Pupillen sowie einer gesteigerten Hauttranspiration ergeben sie die klassischen Anzeichen akuter Schmerzen (Guignard 2006, Cividjian et al. 2017). Während reflexvermittelte Abwehrbewegungen alltäglich als Schutzfunktion dienen, gilt es, intraoperative Patientenbewegungen – ausgelöst durch unzureichend unterdrückte, Nozizeption – zu minimieren (Funcke et al. 2021). Die neuroendokrine Stressreaktion des Körpers wird primär über eine gesteigerte Freisetzung hypophysärer Hormone, z. B. Adrenocorticotropin (ACTH) sowie Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin aus der Nebenniere vermittelt (Desborough 2000). Bereits 1984 wurden adrenerge Effekte der Laryngoskopie und endotrachealen Intubation nachgewiesen (Derbyshire und Smith 1984). Neben intraoperativer Nozizeption und Gewebetrauma (Traynor und Hall 1981) beeinflussen das Wiedererlangen des Bewusstseins, die Extubation (Bai et al. 2018) sowie der postoperative Zustand das hormonelle Stresslevel (Furuya et al. 1993). Vorherrschende Schmerzen können die Sensitivität gegenüber weiterer schmerzhafter Empfindung verstärken. Neben peripherer Sensibilisierung im betroffenen Gewebe (primäre Hyperalgesie) steigern veränderte Signalfade (sekundäre Hyperalgesie) auch das Empfinden anderer Regionen. Im Extremfall, der Allodynie, führt dies zu schmerzhafter Wahrnehmung nicht nozizeptiver Stimuli (Malik et al. 2017). Hinzu kommt die noch unvollständig verstandene Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses mit Chronifizierung (Kehlet et al. 2006).

Körpereigene, schmerzhemmende Kompensationsmechanismen wurden erstmalig 1974 in Tierversuchen beschrieben (Oliveras et al. 1974). Im Rahmen der deszendierenden Hemmung interagieren spezielle Hirnstammneurone – bei Erregung – über Opioidpeptide mit afferenten Schmerzfasern. Die in der Hypophyse und im Hypothalamus gebildeten Peptide binden als Endorphine an μ -, als Enkephaline an δ - und als Dynorphine an κ -Rezeptoren (Rowbotham 2001). Sie wirken vorwiegend innerhalb des antinozizeptiven

Systems im ZNS, hemmen proinflammatorische Neurotransmitter sowie die Reizweiterleitung, beeinflussen die Schmerzbewertung und verringern dessen Wahrnehmung (Zöllner und Schäfer 2008).

1.3 Aktueller Wissenstand zu Opioid-basierter Analgesie

Angelehnt an das endogene, schmerzhemmende System beruhen sowohl eine Säule der analgetischen Therapie als auch die Suppression intraoperativer Nozizeption größtenteils auf der Anwendung synthetischer Opiode. Ihre pharmakodynamische Grundlage ist das native Morphin, das Hauptalkaloid des Opiums. Die strukturelle Ähnlichkeit führt zur Stimulation von Opiodrezeptoren mit, je nach Substanz, Unterschieden hinsichtlich der Potenz, des Wirkungseintritts und der Halbwertszeit (Zöllner und Schäfer 2008). Zum einen wird die Impulsentstehung durch Rezeptorblockade (z.B. Lokalanästhesie) gehemmt. Zudem werden die neuronale Weiterleitung entstandener Reize systemisch oder regional beeinflusst (Nerven- und Plexusblockade) und die subjektive Wahrnehmung durch zentralwirksame Substanzen geprägt (Ramsin et al. 2008).

Die potenziellen Auswirkungen einer überdosierten Analgetikatherapie mit synthetischen Opioiden ergeben sich aus diversen, im Folgenden beschriebenen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bradykardie, Miosis und arterielle Hypotension beruhen auf der Stimulation parasympathischer Zentren. Eine Tonuszunahme glatter Muskulatur kann zu spastischer Obstipation, Sekretstau sowie abdominellen Krämpfen führen. Eine postoperativ gesteigerte Harnretention ist die Folge Opioid-induzierter Blasenfunktionsstörungen. Bereits geringe Mengen können Übelkeit und Erbrechen inklusive *postoperative nausea and vomiting* (PONV) sowie eine antitussive Wirkung hervorrufen (Lüllmann et al. 2010). In einer Vielzahl hormoneller Regelkreise wurden Auswirkungen exogener Opioidzufuhr beobachtet. Primär hypothalamische und hypophysäre Hormone sowie die der Nebennieren (Cortisol) und der Geschlechtsorgane (Testosteron und Estrogen) zeigen Opioid-bedingt geringere Plasmaspiegel (Ramsin et al. 2008, Brennan 2013). Zudem haben Opiode wiederholt eine Suppression der neuroendokrinen Stressantwort bewiesen (Schrickler et al. 2000, Ledowski et al. 2005, Chen et al. 2010). Auswirkungen auf den Bewusstseinszustand sowie die Sinnesempfindungen stehen in direkter Korrelation zur Dosis. Der in analgetisch gängigen Dosierungen meist nur geringe sedierende Effekt kann bei Dosissteigerung

hypnotische Zustände bis hin zur Bewusstlosigkeit auslösen. Hohe Medikamentenspiegel können von psychomimetischen Effekten wie Schwindel, Halluzinationen, Dysphorie und Alpträumen begleitet werden (Ippolito et al. 2016). Ein rascher Anstieg der Substratkonzentration ruft Euphorie mit bewusstseinsverändernden Rauschzuständen und ein hohes Suchtpotential mit physischer sowie psychischer Abhängigkeit hervor (Ramsin et al. 2008). Bei langfristiger Opioidanwendung reagiert der Organismus mit einer Toleranzentwicklung, die neben missbräuchlichem Konsum auch Komplikationen in der Therapie chronischer Schmerzen maximiert (ebd.). Zudem können hohe oder permanente Dosierungen die Sensitivität des Schmerzempfindens in Form der Opioid-induzierten Hyperalgesie steigern (Fletcher und Martinez 2014, Colvin et al. 2019). Sämtliche Nebenwirkungen können eine supportive Begleittherapie erfordern und eine Therapieanpassung bis hin zum Abbruch unumgänglich machen. Eine akute, vitale Bedrohung geht allerdings nur von der respiratorischen Insuffizienz aus (Ippolito et al. 2016). Sie ist Haupttodesursache im Falle einer Überdosierung (Zedler et al. 2018).

Die vielfältigen Auswirkungen einer unter- sowie überdosierten Opioidtherapie unterstreichen die Bedeutung einer bedarfsgerechten Versorgung. Die folgenden Prävalenzen – ausschließlich schwerer Komplikation – verdeutlichen sowohl die Notwendigkeit als auch die Dringlichkeit optimierter, analgetischer Therapiekonzepte. 20 bis 50 % der Weltbevölkerung leiden an chronischen Schmerzen sowie den damit einhergehenden Folgeerscheinungen (Colvin et al. 2019). 80 % der Weltbevölkerung haben selbst im Falle dringender medizinischer Indikation kaum oder gar keinen Zugang zu Opioiden (Rose 2018).

Dementgegen steht die hohe Zahl ärztlich verschriebener Opioide: 2017 gab es in den USA 196 Millionen ärztliche Opioidverschreibungen (Colvin et al. 2019). Besonders fallen hohe Prävalenzen bei Missbrauch, Abhängigkeit und Überdosierung mit Todesfolge auf. 2016 wurden in den USA 11 Millionen Missbrauchsfälle erfasst (Manchikanti et al. 2018). Seit 2009 stieg die Zahl der substanzbedingten Todesopfer mit ärztlicher Opioidverschreibung um 18 % auf 115 Todesfälle pro Tag mit insgesamt 42000 Fällen pro Jahr (ebd.).

Auf jeder Versorgungsebene kann ein adäquates Therapiekonzept zur Reduktion potenziell negativer Auswirkungen beitragen. Intraoperativ begünstigt eine bedarfsgerechte Opioidtitration einen gesenkten Sympathikotonus (Ippolito et al. 2016) mit geringerer Stressantwort (Schrickler et al. 2000, Ledowski et al. 2005, Chen et al. 2010), eine Abnahme reflexinduzierter Abwehrbewegung (Funcke et al. 2021) sowie ein schmerzfreies Erwachen

(Kehlet et al. 2006). Unzureichende Dosierungen hingegen steigern das Risiko postoperativer Komplikationen (Reich et al. 2002). Derzeit orientiert sich die intraoperative Opioidtitration an erfahrungsbasierten Standards, vegetativen Kriterien (Herzfrequenz, Blutdruck, Gesichtsfarbe, Hauttranspiration und Tränenfluss) sowie Spontanbewegungen (Evans 1987, Guignard 2006). Um eine präzisere Indikationsstellung zur Anwendung intraoperativer Opiode zu ermöglichen, bedarf es einer differenzierteren Bewertung des individuellen Opioidbedarfs. Mit diesem Ziel sind in den letzten Jahren diverse Messverfahren zur Detektion nozizeptiver Aktivität entwickelt und klinisch getestet worden. Ob sich anhand derer zuverlässige Rückschlüsse auf den intraoperativen Opioidbedarf ziehen lassen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Im Folgenden sollen derzeitige Grundprinzipien zur Messung nozizeptiver Aktivität schematisch dargestellt werden.

1.4 Monitorbasierte Detektion nozizeptiver Stimuli

Die Quantifizierung nozizeptiver Aktivität erfolgt in allen Monitorsystemen anhand eines errechneten Nozizeptionsindex. Die Erhebung der Indizes beruht je nach System auf verschiedenen, biologischen Parametern sowie deren reaktiver Variabilität auf Nozizeption (Barvais et al. 2003, Huiku et al 2007, Ben-Israel et al. 2013, Gruenewald und Iliés 2013). Neben der Betrachtung kardiopulmonaler Funktionalität und elektrogalvanischer Variablen haben weiterführende Analysen des BIS sowie intermittierender Reflexschwellenbewertungen eine höhere Sensitivität und Spezifität gegenüber der Beurteilung klinischer Parameter in der Erfassung nozizeptiver Reize bewiesen (Rhudy et al. 2007, Storm 2008, Logier et al. 2010, Sahinovic et al. 2014, Jensen et al. 2014, Hirose et al. 2018). Drei der derzeit verfügbaren Monitorsysteme fanden der vorliegenden Studie Anwendung und werden nachfolgend vorgestellt.

Der **Surgical Pleth Index (SPI)** ist ein 2007 vorgestellter Nozizeptionsindex mit einer Ergebnisspannweite von 0 bis 100. Gegenüber herkömmlicher klinischer Einschätzung zeigt sich eine sowohl schnellere als auch höhere Reagibilität auf nozizeptive Stimuli (Struys et al. 2007, Gruenewald et al. 2009). Als differenzierteste Schwelle zur Detektion nozizeptiver Reize ergab sich ein Grenzwert von 51 (Sensitivität: 74 %, Spezifität: 86 %) (Funcke et al. 2017). Diverse weitere Studien ermittelten einen Zielbereich zwischen 20 und 50 zur

adäquaten Suppression intraoperativer Nozizeption (Chen et al. 2010, Bergmann et al. 2013). Neben nozizeptiver sympathischer Aktivierung wird der SPI jedoch auch von nicht nozizeptiven Veränderungen wie Hypovolämie, Hypothermie, Lageveränderungen (Ilies et al. 2012), mentalem Stress (Ilies et al. 2010), Arousal (Ledowski et al. 2016) und Tachykardie (Hocker et al. 2010) beeinflusst. Hinzu kommt eine Beeinträchtigung durch Opioide sowie der kompromittierende Einfluss gewisser Vorerkrankungen (z. B. Herzrhythmusstörungen) und Medikamente (z.B. Beta-Blocker) (Gruenewald et al. 2015, Funcke et al. 2017).

Der **Pupillary Pain Index (PPI)** variiert zwischen 1 und 9 und beruht auf dem Pupillendurchmesser sowie der Variabilität des Pupillendilatationsreflexes. Demzufolge unterliegt er dem Gleichgewicht des vegetativen Nervensystems (Sabourdin et al. 2017) und kann aufgrund sympathischer Aktivierung zur intermittierenden Beurteilung nozizeptiver Stimulation herangezogen werden (Chapman et al. 1999). Zu berücksichtigen sind u. a. ophthalmologische Vorerkrankungen, pathologische Zustände (z. B. Hypoxie und Hyperkapnie) und Medikamente, die simultan interagieren können. Neben relevanten Einflüssen intravenöser (i.v.) Hypnotika (z.B. Propofol) (Sabourdin et al. 2020) reduzieren Opioide die Pupillenreaktion auf endogene Reize (Funcke et al. 2017, Sabourdin et al. 2017, Vide et al. 2020) bis hin zur kompletten Blockade des Pupillenreflexes (Barvais et al. 2003). Empfohlen werden Indizes von < 3 bzw. < 4 zur adäquaten Unterdrückung intraoperativer Nozizeption (Vide et al. 2020).

Der **Nociception Level (NOL)** Index erfasst nozizeptive Stimuli auf einer Skala von 0 bis 100 differenzierter (Sensitivität: 87 %, Spezifität: 84 %) als derzeitige klinische Parameter (Ben-Israel et al. 2013, Martini et al. 2015, Edry et al. 2016). Zur optimalen Unterdrückung intraoperativer Nozizeption empfiehlt der Hersteller Zielwerte zwischen 10 und 25. Dabei haben Opioide wiederholt reduzierende Wirkung auf den NOL gezeigt (Stockle et al. 2018, Renaud-Roy et al. 2019). Da auch dieser Algorithmus auf der Reaktivität des autonomen Nervensystems sowie hämodynamischer Anpassung beruht, ergeben sich mit dem SPI vergleichbare Auswirkungen nicht nozizeptiver Stimulation (Raft et al. 2020).

1.5 Hypothese

Die vorliegende Studie befasste sich mit der indexbasierten Titration intraoperativer Opiode unter Anwendung validierter Nozizeptionsmonitore. Mit dem Ziel einer bedarfsgerechten Analgesie wurden die drei beschriebenen Monitore untereinander sowie mit herkömmlichen Standards der Allgemeinanästhesie verglichen. Es wurden die indexbasierte bzw. klinisch orientierte, intraoperative Opioiddosierung sowie peri- und postoperative Verläufe erfasst.

Der primäre Endpunkt der Studie war die intraoperativ verabreichte Gesamtmenge an Sufentanil. Als sekundäre Endpunkte wurden peri- und postoperative Verlaufsparemeter definiert. Verglichen wurden Zeitintervalle vom Stopp der Zufuhr der Anästhetika bis zur Extubation sowie die Verweildauer im Aufwachraum. Zudem erfolgte die Erhebung des postoperativen Schmerzniveaus mittels Numerischer Rating Skala (NRS), sowie der postoperativen Piritramiddosierung im Aufwachraum. Außerdem wurden ACTH- und Cortisolspiegel zu vordefinierten Zeitpunkten – vor Beginn der Operation, bei Hautnaht, nach Extubation und beim Verlassen des Aufwachraumes – verglichen. Intra- und postoperative Verlaufsbeobachtungen wurden erfasst und verschiedene Parameter zur Bewertung der patientenindividuellen Erholung anhand eines Fragebogens nach 48 Stunden und 21 Tagen erhoben.

Die Nullhypothese der vorgestellten Untersuchung besagte, dass es keinen Unterschied in der verabreichten Gesamtmenge an Sufentanil zwischen den vier Studiengruppen gab.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie in der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. 48 Patienten wurden von Oktober bis Dezember 2017 in die Untersuchung eingeschlossen. Alle unterzogen sich zur Therapie des Prostatakarzinoms einer offenen, radikalen retropubischen Prostatektomie in Allgemeinanästhesie. Die Dosierung intraoperativer Opiode erfolgte in drei Interventionsgruppen anhand der Nozizeptionsindizes SPI, PPI und NOL. In der Kontrollgruppe oblag die Opioidgabe der klinischen Einschätzung der behandelnden Anästhesiolog:in. Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg erteilte ihre schriftliche Zustimmung im positiven Votum vom 25.07.2017 (Ref.: PV5586).

2.2 Patientenauswahl

Sämtliche Patienten litten an einem Prostatakarzinom und wurden mittels offen-chirurgischer radikaler retropubischer Prostatektomie in der Martini-Klinik – einer Tochtergesellschaft des UKE – therapiert. Die anästhesiologische Betreuung erfolgte im operativen Umfeld des UKE durch die Klinik für Anästhesiologie. Allen geeigneten Patienten wurde die Teilnahme an der Studie im Rahmen der allgemeinen Narkoseaufklärung mindestens 24 Stunden vor Beginn ihres Eingriffes angeboten. Nach ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Studienteilnahme erfolgte eine Aufnahme in das Patientenkollektiv.

Einschlusskriterien:

- Patientenalter \geq 18 Jahre,
- elektive, standardisierte offen-chirurgische radikale retropubische Prostatektomie.

Ausschlusskriterien:

- chronische Schmerzsyndrome oder Schmerztherapie,
- Augenerkrankungen mit beeinträchtigter Pupillenreaktivität,
- höhergradige Herzrhythmusstörungen,
- implantierte Schrittmacher,
- Einnahme von Betablockern und Digitalis-Präparaten,
- Einnahme von Kortikosteroiden.

2.3 Randomisierung

In der vorliegenden randomisiert kontrollierten Studie erfolgte die Gruppenteilung in vier Gruppen zu je zwölf Personen durch eine Study-Nurse der Klinik, basierend auf einer computergestützten, balancierten Block-Randomisierung. Es handelte sich um eine einfachverblindete Interventionsstudie, in der die Patienten nicht über ihre Gruppenteilung informiert wurden. Aufgrund gruppenspezifischer, perioperativer Messverfahren entfiel die Möglichkeit einer Verblindung des anästhesiologischen Personals gegenüber dem primären Endpunkt. Sekundäre Endpunkte einschließlich des postoperativ ermittelten Schmerzniveaus, der applizierten Piritramidosis sowie der Verweildauer im Aufwachraum erfüllten sämtliche Bedingungen einer Doppelverblindung, da das Aufwachraumpersonal zur Studiengruppe und dem intraoperativen Protokoll verblindet war. Auch anästhesiologische Verlaufsbeobachtungen, die Messung der Blutkonzentrationen der Stresshormone und die Fragebögen zur postoperativen Erholung (QoR) sowie zum Follow-up waren doppeltverblindet.

2.4 Studiendurchführung

Der operative Eingriff erfolgte in allen vier Gruppen in Allgemeinanästhesie ohne medikamentöse Prämedikation. Während die chirurgische Intervention von der Gruppenzugehörigkeit unbeeinflusst blieb, folgte die perioperative anästhesiologische Betreuung den im Studienprotokoll festgelegten Rahmenbedingungen. Mit Ausnahme der Opioidapplikation wurden alle Patienten nach den klinikinternen Handlungsempfehlungen sowie anästhesiologischen Fachstandards versorgt.

Nach Identitäts- und Einwilligungsprüfung wurde ein Basismonitoring inklusive Echokardiogramm, Sauerstoffsättigungssensor und nicht invasiver Blutdruckmessung etabliert. Ausgangswerte wurden gemeinsam mit der präoperativen NRS dokumentiert. Daraufhin folgte die Anlage eines peripheren Venenkatheters mit erster Blutentnahme zur Bestimmung der Stresshormonspiegel. Jede Blutentnahme wurde bis zur Analyse im Institut für klinische Chemie auf Eis gelagert. Untersucht wurde eine Ethylendiamintetraacetat-Monovette zur Bestimmung des ACTH-Spiegels, eine Lithium-Heparin-Monovette zur Bestimmung des Cortisolspiegels, sowie eine Serum-Gel-Monovette, zur Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration. Anschließend erfolgte eine in allen Gruppen identische standardisierte Narkoseeinleitung mit endotrachealer Intubation. Appliziert wurde ein initialer, i.v. Sufentanil Bolus von 30 µg, gefolgt von 2 mg/kg Körpergewicht Propofol sowie 0,5 mg/kg Körpergewicht Rocuronium. Nach erfolgreicher Intubation wurden die Patienten maschinell kontrolliert beatmet. Die Aufrechterhaltung der balancierten Allgemeinanästhesie erfolgte mit Sevofluran. Im Falle einer arteriellen Hypotonie erfolgte eine vasokonstriktorische Therapie mit Noradrenalin. Zielwert war ein arterieller Mitteldruck über 65 mmHg. Die Muskelrelaxation wurde mit Hilfe einer Train-of-four(ToF)-Messung des Musculus adductor pollicis (Stimulation am Nervus ulnaris) alle 5 Minuten kontrolliert. Zu keiner Zeit sollte eine Reizantwort auf mehr als zwei der vier Stimuli detektiert werden. Andernfalls erfolgte die Gabe von 0,1 mg/kg Körpergewicht Rocuronium (bei \geq 60 Minuten verbleibender Operationsdauer) bzw. 0,1 mg/kg Körpergewicht Mivacurium (bei $<$ 60 Minuten). Die Opioidgabe orientierte sich am Studienprotokoll der jeweiligen Studiengruppe. In den Interventionsgruppen lieferten die gemessenen Nozizeptionsindizes entsprechend ihres Zielintervalls die Indikation zur Opioidgabe. Appliziert wurde ein Bolus von 5 µg Sufentanil mit einer konsekutiven Applikationspause von zwei Minuten. Die Opioidgabe in der Kontrollgruppe erfolgte im Ermessen der/des behandelnden Anästhesiolog:in anhand klinischer Parameter, wie Herzfrequenz, Blutdruck, Transpiration

und Tränenfluss. Die intraoperative Flüssigkeitstherapie folgte der S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen“ (AWMF 2020) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Während der Allgemeinanästhesie wurden Herzfrequenz, Blutdruck und Temperatur dokumentiert. Zudem wurden Nozizeptionsindizes, ToF-Messungen, endexpiratorische Sevoflurankonzentrationen sowie die Kumulativdosen von Sufentanil, Rocuronium, Mivacurium und Noradrenalin festgehalten. 30 Minuten vor voraussichtlichem Ende der Operation erhielt jeder Patient 150 µg Clonidin und 1 g Metamizol als Kurzinfusion. Mit der Hautnaht erfolgte die zweite Blutentnahme zur Bestimmung der Stresshormonspiegel. Zur Extubation wurde ein möglicher Relaxansüberhang mittels ToF-Messung erfasst und ggf. mit 0,5–2 mg Neostigmin antagonisiert. Eine schematische Übersicht perioperativer Ereignisse zeigt Abbildung 1.

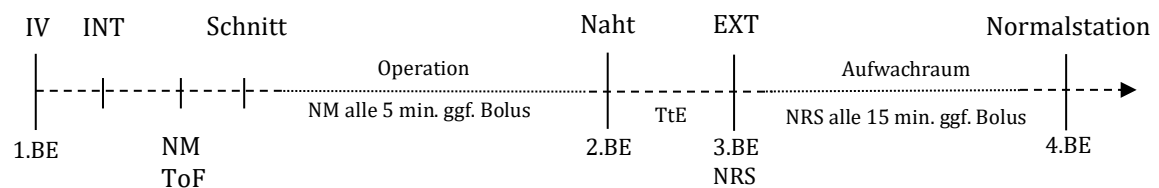


Abbildung 1: Schematische Darstellung zeitlicher Abläufe im perioperativen Management der Studie
 Oben: Operationsablauf; unten: Studienprozedere
 IV: Anlage peripherer Verweilkanüle; BE: Blutentnahme; INT: Intubation; NM: Nozizeptionsmonitor, ToF: Train-of-Four-Messung, TtE: Time to Extubation; EXT: Extubation, NRS: numerische Rating-Skala

Aufwachraum: Die postoperative Versorgung im Aufwachraum erfolgte in allen Studiengruppen identisch. Zeitgleich mit der Dokumentation erster Vitalwerte wurden 6 Liter Sauerstoff pro Minute über eine Maske verabreicht. Im Rahmen einer routinemäßigen Laborkontrolle erfolgte die dritte Blutentnahme zur Bestimmung der Stresshormonspiegel. Bei der ersten Kontaktfähigkeit der Patienten wurde die initiale postoperative NRS erhoben. Lag diese über 3/10, erhielt der Patient 3,75 mg Piritramid i.v. Im Verlauf erfragte das Aufwachraumpersonal alle 15 Minuten die Stärke postoperativer Schmerzen und wiederholte bei NRS-Werten über 3/10 die Gabe von Piritramid. Anschließend folgte jeweils

eine fünfminütige Applikationspause. Bei ausbleibender Schmerzkomensation konnte zusätzlich 1 g Paracetamol i.v. verabreicht werden. Die Therapie weiterer Anästhesieverlaufsbeobachtungen wie Übelkeit oder Zittern („shivering“) erfolgte mittels 4 mg Ondansetron i.v. im Falle eines auftretenden PONV und einer erneuten Gabe von 45 µg Clonidin i.v. bei postoperativem Zittern. Nach Entnahme der letzten Blutprobe erfolgte die Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum unter Berücksichtigung allgemeingültiger anästhesiologischer Kriterien (uneingeschränkte Bewusstseinslage, kein relevanter Schmerzzustand ($NRS \leq 3$), keine feststellbare eingeschränkte Nierenfunktion (Diurese > 400 ml und klar), stabile Vitalzeichen (inkl. Sauerstoffsättigung) ohne Sauerstoffinflation, ausgeglichene Blutgasanalyse mit sinkender Laktat-Tendenz).

Normalstation: 48 Stunden nach dem Eingriff wurde die postoperative Erholung mittels eines validierten Patientenfragebogens (siehe Anhang) erfasst. Um möglichst unbeeinträchtigte Ergebnisse zu erhalten, wurden alle Angaben in Papierform, pseudonymisiert und in Abwesenheit des Studienpersonals gemacht.

Poststationär: Ein weiterer validierter Fragebogen (siehe Anhang) zur postoperativen Erholung und Eigenständigkeit zu Hause, zu der Schmerzsituation sowie der allgemeinen Zufriedenheit sollte 21 Tage nach Entlassung pseudonymisiert ausgefüllt und an das Studienpersonal zurückgeschickt werden.

2.5 Nozizeptionsindizes

Zu jedem der drei Monitore lagen Zielbereiche für die Nozizeptionsindizes zur Titration intraoperativer Opioide vor. Die Berechnungsgrundlage der Nozizeptionsindizes sowie individuelle Referenzbereiche aller drei Systeme werden im Folgenden vorgestellt.

2.5.1 Surgical Pleth Index

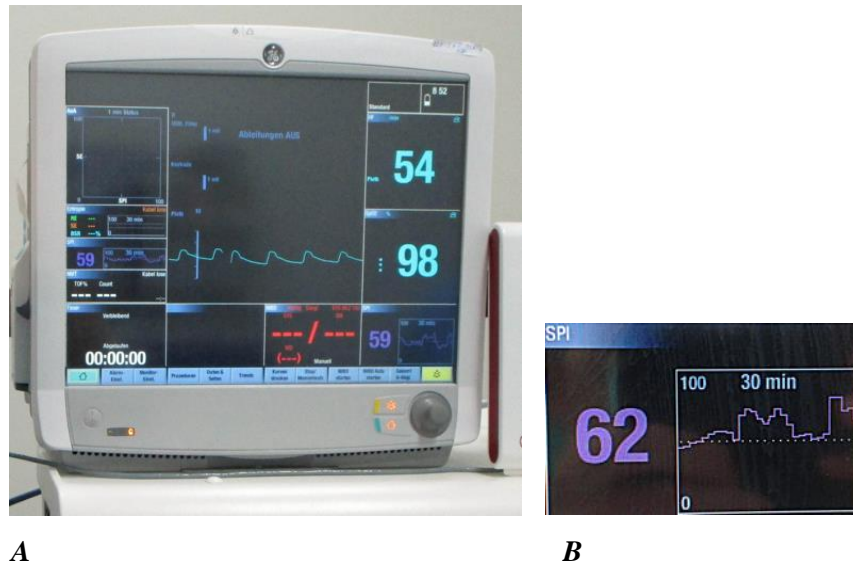


Abbildung 2A: CARESCAPE™ B650 von General Electric Healthcare, Helsinki, Finnland

Abbildung 2B: Surgical Pleth Index (SPI) im Display des Patientenmonitors CARESCAPE™ B650

Der erste Monitor war der CARESCAPE™ B650 von General Electric Healthcare (Abbildung 2A). Mittels Fingerplethysmografie werden das Herzfrequenzintervall sowie die plethysmografische Pulscurvenamplitude erfasst und der in Abbildung 2B dargestellte SPI generiert. Zur Reduktion patientenindividueller Variabilität werden beide Parameter mittels Zeitreihenanalyse anhand einer Referenzdatenbank normalisiert. Eine lineare Kombination transformierter Rohdaten aus der Höhe der plethysmografischen Pulscurvenamplitude sowie der Variabilität des Herzschlagintervalls berechnet – anhand folgender Formel – kontinuierlich den „Surgical plethysmographic Index“ (SPI):

$$\text{SPI} = 100 - (0,7 * \text{PPGAnorm} + 0,3 * \text{HBInorm})$$

PPGRAnorm: normalisierte plethysmografische Pulscurvenamplitude, HBInorm: normalisiertes Herzschlagintervall

Der resultierende numerische Index variiert von 0 (keine Nozizeption) bis 100 (maximale Nozizeption). Indexwerte zwischen 20 und 50 werden als Zielbereich adäquater Suppression nozizeptiver Stimuli vom Hersteller empfohlen. Eine Opioidgabe erfolgte ab SPI-Werten > 50 für länger als eine Minute (Chen et al. 2010, Bergmann et al. 2013).

2.5.2 Pupillary Pain Index



Abbildung 3A: AlgiScan® – Pupilläres Analgesiemeter von IDMED, Marseille, Frankreich

Abbildung 3B: Pupillary Pain Index (PPI) im Display des Patientenmonitors AlgiScan®

Das zweite Messverfahren war die dynamische Videopupillometrie mit dem AlgiScan der Firma IDMED. Mit einer Kamera wird das Ausmaß des Pupillendilatationsreflexes als sympathikotone Antwort auf einen elektrisch gesetzten Stimulus gemessen (Abbildung 3A). Innerhalb von maximal 16 Sekunden werden über Klebeelektroden Stromimpulse über dem Nervus medianus abgegeben. Das automatische Stimulationsmuster besteht aus mehreren, aufeinanderfolgenden Stimuli über jeweils eine Sekunde, die von 10–60 mA an Reizstärke zunehmen. Nimmt die Pupille zwischen zwei Impulsen um mehr als 13 % zu, wird das Protokoll beendet und ein Ergebnis generiert. Die gemessene Dilatation der Pupille wird, wie in Abbildung 3B gezeigt, sowohl als Differenz in mm, als Varianz in % wie auch als transformierter „Pupillary Pain Index“ (PPI) angegeben. Dieser erreicht Werte zwischen 1 (keine Nozizeption) und 9 (maximale Nozizeption). Ein Indexwert von 1 entspricht einer Pupillendilatation von < 5 % nach Abgabe des letzten, höchsten Stromimpulses von 60 mA und ein Wert von 9 einer Zunahme des Durchmessers von > 13 % bei bereits erster Stimulation mit 10 mA (Sabourdin et al. 2018, Vide et al. 2020). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung entsprach ein Indexwert von 2 mit einer Pupillendilatation von > 13 % bei dritter aufeinanderfolgender Stimulation mit 60 mA einer ausreichenden Suppression nozizeptiver Aktivität. Daran angelehnt erfolgte die Opioidgabe bei Indexwerten > 2 (Chapman et al. 1999, Guglielminotti et al. 2013, Wildemeersch et al. 2018).

2.5.3 Nociception Level Index



A



B

Abbildung 4A: PMD200™ von Medasense Biometrics Ltd., Ramat-Gan, Israel

Abbildung 4B: Nociception Level Index (NOL) im Patientenmonitor des PMD200™

Das dritte Monitorsystem war der PMD200™ der Firma Medasense Biometrics Ltd. (Abbildung 4A). Die kontinuierliche Nozizeptionserfassung erfolgt anhand des errechneten „Nociception Level“ (NOL), dargestellt in Abbildung 4B. Auch hier ermöglicht eine plethysmografische Messung am Finger in Kombination mit drei weiteren Sensoren für Temperatur, Bewegung und Impedanz im Fingerclip die Kalkulation des multiparametrischen Indexwertes. Mit der ersten Messung wird das Gerät patientenindividuell kalibriert. In einem Algorithmus werden Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität, plethysmografische Pulskurvenamplitude, elektrodermale Aktivität (galvanische Hautleitfähigkeit und Anzahl der Impedanz-Fluktuationen), periphere Hauttemperatur sowie die Fingerbewegung berücksichtigt. Der resultierende numerische Index variiert zwischen 0 (keine Nozizeption) und 100 (maximale Nozizeption). Als Bereich adäquater Suppression nozizeptiver Aktivität werden vom Hersteller Indexwerte zwischen 10 und 25 empfohlen. Entsprechend erfolgte die Opioidgabe in der vorliegenden Studie bei Indexwerten > 25 (Ben-Israel et al. 2013, Edry et al. 2016).

2.6 Primärer und sekundäre Endpunkte

Alle primären und sekundären Endpunkte sowie weitere intra- und postoperative Studienparameter wurden im Vorfeld definiert und prospektiv erfasst.

Primärer Endpunkt:

- intraoperative Sufentanildosis.

Sekundäre Endpunkte:

- Anästhesiestopp-Extubations-Zeit,
- maximale postoperative Schmerzen im Aufwachraum (NRS),
- postoperative Piritramiddosis,
- Auftreten von postoperativem Shivering und Übelkeit,
- Verweildauer im Aufwachraum,
- Blutkonzentrationen von ACTH und Cortisol,
- Parameter der postoperativen Erholung am zweiten und am 21. postoperativen Tag.

Der primäre Endpunkt der Studie, die intraoperativ applizierte Sufentanildosis, wurde als kumulative Gesamtdosis in Mikrogramm sowie in Bezug auf das Körpergewicht und die Operationsdauer in $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ Körpergewicht erfasst.

Als sekundäre Endpunkte wurden das Zeitintervall vom Stopp der Anästhetika bis zur Extubation und die Verweildauer im Aufwachraum festgehalten. Zudem erfolgte die Dokumentation maximaler, postoperativer NRS-Werte sowie die kumulativ applizierte Piritramidgesamtdosis im Aufwachraum. Im letzten Endpunkt wurden die zu bestimmenden Stresshormone ACTH und Cortisol, adjustiert für den Gesamtproteingehalt im Blutplasma, erfasst. Zur Berücksichtigung zirkadianer Rhythmik erfolgte die Definition individueller Operationszeitpunkte als „früh“ bzw. „spät“. Neben den Patientencharakteristika wurden verschiedene perioperative Prozesszeiten, Vitalparameter, postoperatives Shivering und postoperative Übelkeit erfasst. Abschließend erfolgte die Bewertung individueller Patientenerholung und Schmerzzustände sowie der Gesamtzufriedenheit mittels validierten Patientenfragebögen (siehe Anlage) postoperativ nach 48 Stunden sowie 21 Tagen.

2.7 Fallzahlkalkulation

Die Fallzahlplanung der vorliegenden Pilotstudie erfolgte auf Basis vorab stattgefundener Pre-Tests. Mit Blick auf den primären Endpunkt, die Sufentanilgesamtosis, wurden Datensätze von Pre-Tests mit 15 Patienten, jeweils fünf pro Interventionsgruppe, erhoben und ausgewertet. Es zeigten sich Mittelwerte für den NOL von 48,3 µg, den PPI von 36,9 µg und den SPI von 100,0 µg. Eine retrospektive Betrachtung adäquater Vergleichsdaten aus der klinischen Routine zeigte einen entsprechenden Mittelwert von 88,8 µg für die Kontrollgruppe. Die höchste Standardabweichung innerhalb der Interventionsgruppen fand sich mit 40,0 µg in der SPI-Gruppe und wurde der Fallzahlkalkulation zugrunde gelegt. Die notwendige Fallzahl wurde mittels unifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) für ein Bonferroni-adjustiertes Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ berechnet. Die Adjustierung erfolgte aufgrund des simultanen Vergleichs von einem primären und vier sekundären Endpunkten. Unter Berücksichtigung einer kalkulierten Drop-Out-Rate von 10 % wurde unter Anwendung des Programms PASS 2008 (NCSS LLC, Kaysville, UT, USA) eine Gesamtstichprobengröße von 48 Personen (vier Gruppen zu je zwölf Patienten) berechnet, um mit einer Teststärke von 84 % einen Unterschied zwischen den Gruppen im primären sowie in den sekundären Endpunkten nachzuweisen und die Nullhypothese zu überprüfen.

2.8 Statistische Datenauswertung

Alle studienrelevanten Daten wurden in einer Excel-Datenbank prospektiv und pseudonymisiert erfasst und auf Plausibilität geprüft. Kategoriale Faktoren sowie Variablen mit multiplen Ausprägungen wurden durch ganze Zahlenwerte ersetzt. Die Zahlen „0“ und „1“ repräsentierten binäre Parameter. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software SPSS Statistical Software Package 25.0 (IBM SPSS Statistics, Inc, Armonk, NY, USA) und Prism 8 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE. Das Bonferroni-adjustierte Signifikanzniveau $\alpha < 0,01$ galt für fünf unabhängig formulierte Hypothesen für einen primären und vier sekundäre Endpunkte. Allen weiteren Untersuchungen lag aufgrund des explorativen Charakters ein Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ zu Grunde.

In der deskriptiven Statistik wurden biometrische Stammdaten mit standardisierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Studiengruppen dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung oder als Median mit erstem und drittem Quartil beschrieben. Nominalskalierte, kategoriale Variablen wurden durch absolute sowie prozentuale Angaben dargestellt.

Da die meisten abhängigen Variablen eine schiefe Verteilung oder eine Varianzinhomogenität zwischen den Gruppen zeigten, erfolgten übergeordnete Gruppenvergleiche mittels Kruskal-Wallis-Tests. Zeigten sich Unterschiede, ermöglichten Mann-Whitney-U-Tests die paarweisen Gruppenvergleiche. Die Mittelwertdifferenzen des primären Endpunktes wurden als Hodges-Lehmann-Schätzer mit 99%-Konfidenzintervall (99%-KI) angegeben. Die Auswertung der Konzentrationen von ACTH und Cortisol mit den Veränderungen im zeitlichen Verlauf (repeated-measures-design) erfolgte mittels linearer Mehrebenenregression in Form eines gemischten Modells (linear mixed model analysis). Als feste Effekte wurden Gruppenzugehörigkeiten, Operationszeitpunkte, Blutentnahmezeitpunkte sowie die Interaktionen zwischen Interventionsgruppe und Blutentnahmezeitpunkt definiert. Unter der Annahme dieser Kovarianzstruktur wurden patientenspezifisch variierende Hormonspiegel als zufällige Effekte (variance components – random effects model) mit bereits zu Beginn der vorliegenden Betrachtung abweichenden Ausgangswerten (random intercept model) definiert. Alle Messungen wurden an einen Gesamtproteinspiegel im Blut von 64 mg/dl adjustiert. Zur Durchführung einer pseudonormalverteilten Datenanalyse erfolgte die logarithmische (log) Transformation der ACTH- (log10) sowie der Gesamtproteinmessungen (log2) bei rechtsschiefer Verteilung sowie die Rücktransformation im Verlauf der Analyse. Die Betrachtung und statistische Analyse der festen Effekte erfolgten auf Basis geschätzter Randmittel (estimated marginal means) mit Angabe des 95%-KI. Es wurden paarweise Vergleiche zwischen Blutentnahmezeitpunkten innerhalb der Gruppen sowie zwischen einzelnen Gruppen zum selben Zeitpunkt durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Bestimmung der kumulativen Sufentanildosis, adjustiert für das Patientengewicht sowie die Operationsdauer. Areas-under-the-curve (AUCs) der ACTH- und Cortisolspiegel wurden im Verlauf der Zeit bestimmt und mit einem linearen Modell mit der Sufentanilgesamtdosis und der Studiengruppe als unabhängige Variablen verglichen. Mithilfe eines linearen Modells wurden Assoziationen zwischen den Hormonkonzentrationen ACTH und Cortisol als abhängigen Variablen und der kumulativen Sufentanilgesamtdosis und der Studiengruppe als unabhängigen Variablen untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Vom 16.10. bis 5.12.2017 wurden 48 von insgesamt 80 gescreenten Patienten in die Studie eingeschlossen (Abbildung 5). 32 Personen wurden wegen prospektiv definierter Ausschlusskriterien, Nichteinwilligung oder anderen Gründen nicht eingeschlossen. In Anbetracht des Eingriffes nahmen ausschließlich volljährige, männliche Patienten teil.

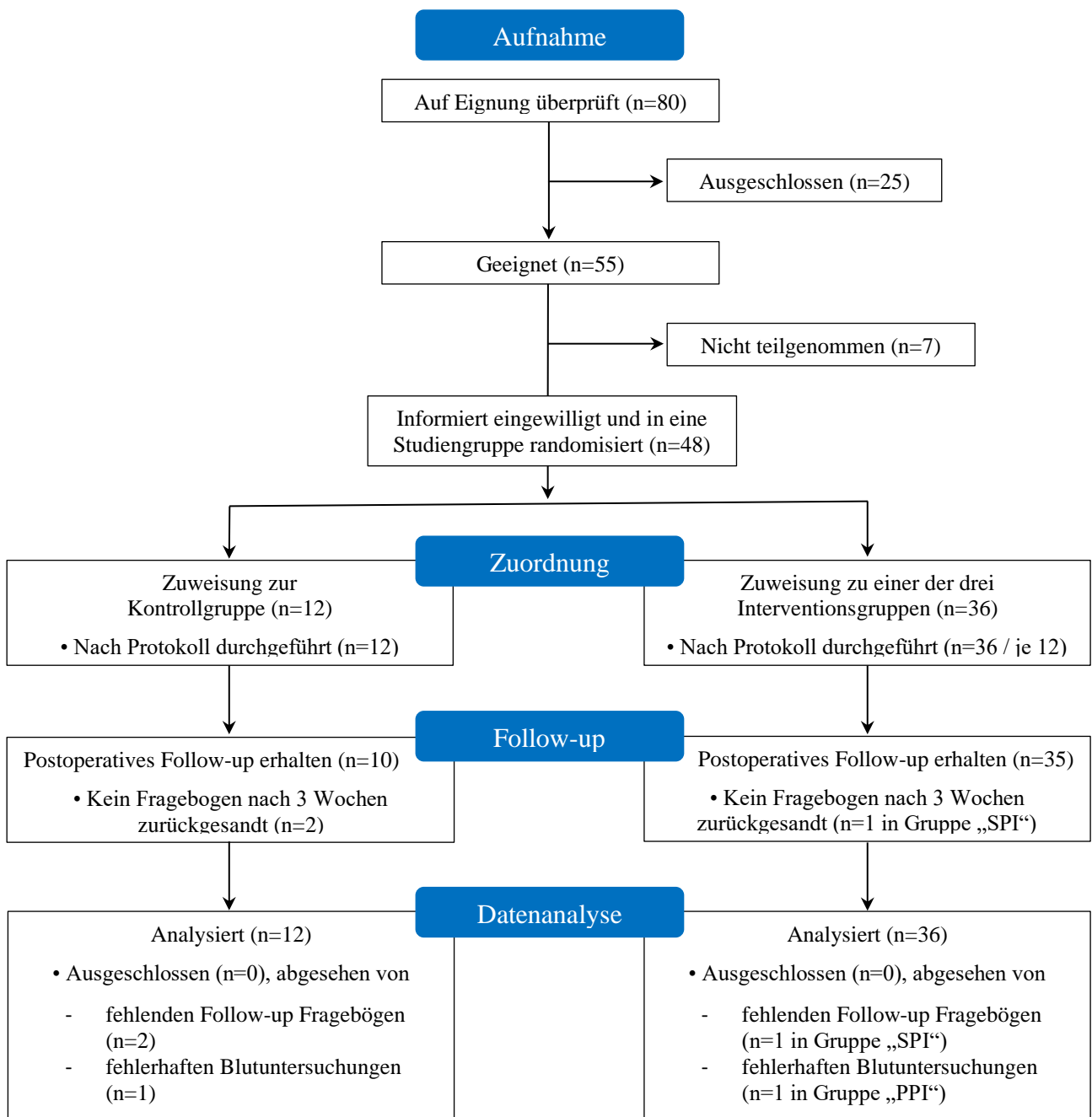


Abbildung 5: Flowchart – Patientenfluss

Die Erhebung biometrischer Stammdaten zeigte, dass Männer im Alter von 47 bis 75 Jahren (Mittelwert: 63 ± 7 Jahre) mit einem Gewicht von 70 bis 123 kg (Mittelwert: 88 ± 12 kg) und einem perioperativen Risiko bis maximal ASA-Grad III (American Society of Anesthesiologists) an der Studie teilgenommen haben. Die präoperative Dauermedikation zeigt, dass 15 Erkrankte (31,3 %) ohne medikamentöse Therapie operiert wurden. Die verbleibenden 33 Patienten (68,7 %) hatten entweder eine metabolisch, antikoagulativ, kardiovaskulär oder anderweitig wirksame Medikation. Keiner der Patienten erhielt eine analgetische Langzeitbehandlung. Bei 46 von 48 Studienteilnehmern wurde das präoperative Schmerzniveau erhoben, das in 42 Fällen (91,3 %) mit Null angegeben wurde. Der maximal erfasste NRS-Wert von 2 wurde bei nur einem Patienten (2,2 %) dokumentiert. Eine detaillierte Darstellung biometrischer Stammdaten zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Biometrische Stammdaten der Studienpatienten

	Alle (n=48)	SPI (n=12)	PPI (n=12)	NOL (n=12)	Kontrolle (n=12)
Alter [Jahre]	63 ± 7	64 ± 7	62 ± 8	64 ± 5	61 ± 6
Größe [cm]	179 ± 7	177 ± 7	182 ± 7	179 ± 8	180 ± 6
Gewicht [kg]	88 ± 12	84 ± 10	90 ± 9	86 ± 14	91 ± 14
BMI [kg/cm ²]	$27,2 \pm 3$	$26,8 \pm 2,2$	$27,4 \pm 3,3$	$26,8 \pm 3$	$27,8 \pm 3,6$
ASA Klassifikation					
- II	39 (81,2)	11 (91,7)	9 (75,0)	9 (75,0)	10 (83,3)
- III	9 (18,8)	1 (8,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (16,7)
Medikation					
metabolisch	10 (20,8)	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (16,7)	4 (33,3)
antikoagulativ	8 (16,7)	2 (16,7)	1 (8,3)	4 (33,3)	1 (8,3)
kardiovaskulär*	14 (29,2)	5 (41,7)	5 (41,7)	2 (16,7)	2 (16,7)
andere	16 (33,4)	5 (41,7)	3 (25,0)	6 (50,0)	2 (16,7)
keine	15 (31,3)	3 (25,0)	5 (41,7)	1 (8,3)	6 (50,0)
Präoperative NRS=0	42 (91,3**)	11 (91,7)	12 (100,0)	9 (90,0**)	10 (83,3)

Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichung bei Verhältnisskalierungen beziehungsweise absoluter Patientenzahlen (%) bei Nominalskalierung. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Society of Anesthesiologists, NRS: numerische Rating Skala

*Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Calcium-Kanal-Blocker, Diuretika, AT1-Rezeptor-Antagonisten) und Antiarrhythmika, außer β -Blocker (Ausschlusskriterium)

**zwei fehlende Werte

Die paarweisen Gruppenvergleiche der biometrischen Stammdaten zeigt Tabelle 2. Die standardisierten Mittelwertdifferenzen variierten von minimal 0 bis maximal 0,83.

Tabelle 2: Standardisierte Mittelwertdifferenzen im Paarvergleich der Stammdaten

	NOL vs. Kontrolle	PPI vs. Kontrolle	SPI vs. Kontrolle	NOL vs. PPI	NOL vs. SPI	PPI vs. SPI
Alter [Jahre]	-0,48	-0,16	-0,41	0,23	0,01	-0,20
Größe [cm]	0,19	-0,21	0,63	-0,34	0,34	0,74
Gewicht [kg]	0,34	0,06	0,59	-0,35	0,21	0,67
BMI [kg/cm²]	0,33	0,14	0,36	-0,19	0,00	0,21
ASA Klassifikation						
- II						
- III	-0,21	-0,21	0,25	0,00	0,46	0,46
Medikation						
metabolisch	0,39	0,39	0,39	0,00	0,00	0,00
antikoagulativ	-0,65	0,00	-0,25	0,65	0,39	-0,25
kardiovaskulär*	0,00	-0,57	-0,57	-0,57	-0,57	0,00
andere	-0,76	-0,21	-0,57	0,53	0,17	-0,36
keine	0,13	0,17	0,53	-0,83	-0,46	0,36
Präoperative NRS=0	-0,20	-0,63	-0,25	-0,47	-0,06	0,43

Dargestellt ist die Effektstärke als Differenz zweier Mittelwerte geteilt durch die Standardabweichung (Cohen's d). SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Society of Anesthesiologists, NRS: numerische Rating Skala

*Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, Diuretika, AT1-Rezeptor-Antagonisten) und Antiarrhythmika, außer β -Blocker (Ausschlusskriterium)

Zum weiteren Vergleich der Studiengruppen wurden intra- und postoperative Variablen erfasst. Sie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Intra- und postoperative Variablen

	Alle (n=48)	SPI (n=12)	PPI (n=12)	NOL (n=12)	Kontrolle (n=12)	p-Wert
Dauer [min]						
Anästhesiedauer	238,5 (219-263)	236,5 (229-249)	232 (214-258)	225,5 (204-250)	266 (232-285)	0,152
Operationsdauer	175 (158-195)	178 (163-185)	169 (157-178)	168 (153-203)	195 (165-208)	0,413
Blutverlust [ml]	635 (500-800)	575 (500-700)	725 (525-850)	575 (500-850)	675 (550-875)	0,662
MAC-Äquivalent (im Mittel) [%]	1 (0,9-1)	1 (0,9-1)	1 (0,9-1)	1 (0,9-1)	1 (0,9-1)	0,758
Norepinephrindosis (im Mittel) [µg/kg/min]	0,07 (0,04-0,1)	0,05 (0,04-0,08)	0,05 (0,02-0,08)	0,09 (0,04-0,11)	0,09 (0,06-0,11)	0,075
Patiententemperatur (im Mittel) [°C]	36,1 (35,7-36,2)	36,1 (35,3-36,3)	36,1 (35,6-36,2)	36,0 (35,9-36,2)	36,0 (35,8-36,1)	0,957
Herzfrequenz [/min]						
Intraoperativ (maximal)	69,5 (61,5-78)	70 (64,5-77)	71,5 (63,5-76,5)	66 (60,5-79,5)	70 (59-79)	0,946
Aufwachraum (initial)	70 (60-80)	70 (60-80)	67,5 (65-75,5)	65 (59,5-72,5)	70,5 (64-80)	0,495
PONV	10 (21)	3 (25)	2 (17)	3 (25)	2 (17)	0,920
Shivering	3 (6)	0 (0)	1 (8)	2 (17)	0 (0)	0,280

Dargestellt sind Mediane und Interquartilsabstände (25.–75. Perzentile) bei Verhältnisskalierungen beziehungsweise absolute Patientenzahlen (%) bei Nominalskalierung. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, PONV: postoperative nausea and vomiting

In keiner der erfassten Variablen zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.2 Intraoperative Opioiddosierung

Der primäre Endpunkt der Studie war die Sufentanilgesamtosis. Berechnet wurden die absolute Sufentanilgesamtosis und die Sufentanildosis adjustiert für die Dauer der Operation (pro Minute) sowie das Körpergewicht (pro Kilogramm).

Absolute Sufentanilgesamtosis

Die Sufentanilgesamtosis wurde in Mikrogramm als Mediane mit Interquartilsabständen und Spannweiten angegeben (Abbildung 6).

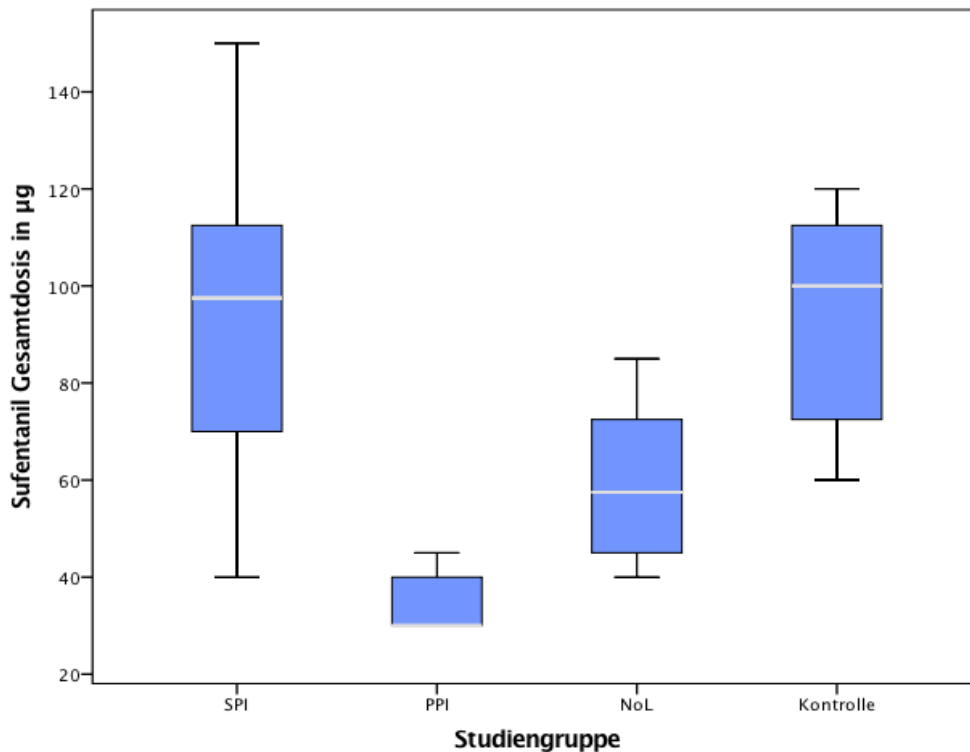


Abbildung 6: Sufentanilgesamtosis pro Studiengruppe

Dargestellt sind Mediane, Interquartilsabstände (25.–75. Perzentile) sowie die Spannweiten in µg ohne Adjustierung für Operationsdauer und Körpergewicht. Globaler Gruppenvergleich mit Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,001$; paarweiser Gruppenvergleich mit Mann-Whitney-U-Test: SPI vs. Kontrolle $p = 0,977$, PPI vs. Kontrolle $p < 0,001$, NOL vs. Kontrolle $p = 0,001$, NOL vs. PPI $p < 0,001$, NOL vs. SPI $p = 0,006$, PPI vs. SPI $p < 0,001$. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

Im Gruppenvergleich zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen. Die paarweisen Vergleiche zeigten Differenzen zwischen allen Einzelgruppen mit Ausnahme der Gegenüberstellung der SPI zur Kontrollgruppe (Abbildung 6). Hier zeigte sich kein Unterschied.

Adjustierte Sufentanildosis

Die für das Körpergewicht sowie die Operationsdauer adjustierte Sufentanildosis wurde in $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ als Mediane mit Interquartilsabständen und Spannweiten angegeben (Abbildung 7). Hodges–Lehmann-Schätzer [99%-KI]: SPI vs. Kontrolle: $-1,6$ [$-3,7$ – $1,7$], PPI vs. Kontrolle: $3,4$ [$2,0$ – $4,6$], NOL vs. Kontrolle: $1,6$ [$-0,2$ – $3,3$], NOL vs. PPI: $1,7$ [$0,6$ – $3,4$], NOL vs. SPI: $-3,0$ [$-5,2$ – $0,2$], PPI vs. SPI: $-5,1$ [$-6,6$ – $1,3$]. Die SPI-Gruppe zeigte mit über 3,5-fach höheren Werten gegenüber der PPI-Gruppe die höchsten Dosen.

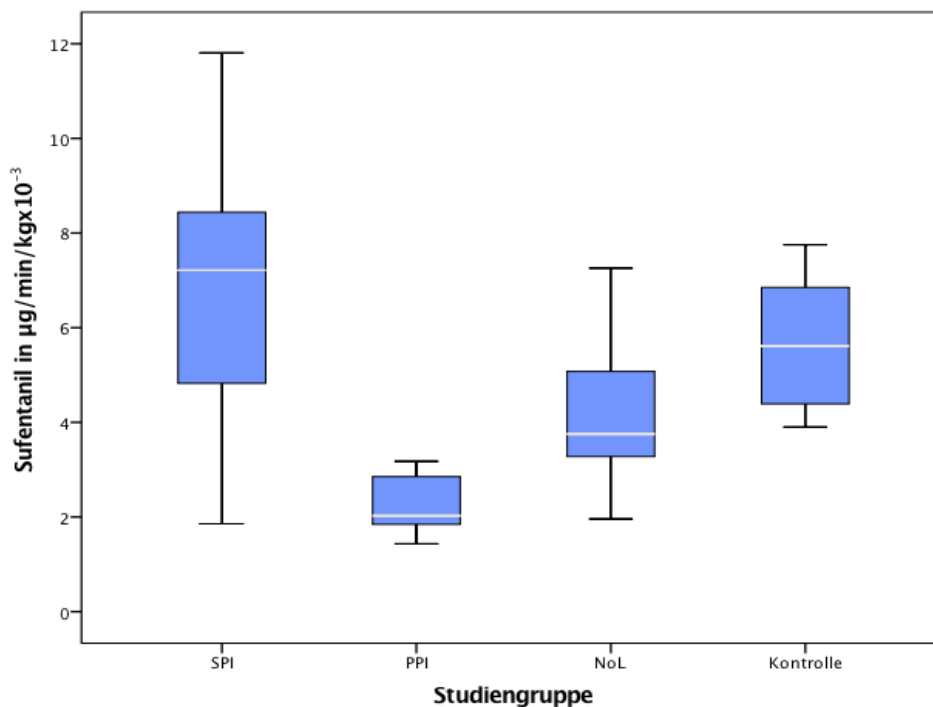


Abbildung 7: Sufentanildosis adjustiert für die Operationsdauer und das Körpergewicht
Dargestellt sind Mediane, Interquartilsabstände (25.–75. Perzentile) sowie als Spannweiten in $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$. Globaler Gruppenvergleich mit Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,001$; paarweiser Gruppenvergleich mit Mann-Whitney-U-Tests: SPI vs. Kontrolle $p = 0,128$, PPI vs. Kontrolle $p < 0,001$, NOL vs. Kontrolle $p = 0,017$, NOL vs. PPI $p < 0,001$, NOL vs. SPI $p = 0,024$, PPI vs. SPI $p < 0,001$. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

Im übergeordneten Gruppenvergleich zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen. Die paarweisen Vergleiche zeigten Unterschiede zwischen den Gruppen: PPI vs. Kontrolle, PPI vs. SPI und PPI vs. NOL (Abbildung 7). Anders als bei der Sufentanilgesamtdosis, zeigten die Paarvergleiche zwischen der Kontroll- und der NOL-Gruppe sowie zwischen der NOL- und SPI-Gruppe keine Unterschiede. Der Vergleich zwischen der SPI- und der Kontrollgruppe zeigte in beiden Darstellungen keinen Unterschied.

3.3 Zeitintervall vom Anästhesieende bis zur Extubation

Das Intervall vom Stopp der Anästhetikazufuhr bis zur Extubation bei Spontanatmung zeigte eine Spannweite von 7 bis 50 Minuten (Minimum – Maximum: SPI: 11–50 Minuten; PPI: 8–30 Minuten; NOL: 7–21 Minuten; Kontrolle: 8–35 Minuten). Die längsten Aufwachphasen ergaben sich in der SPI-Gruppe mit maximal 50 Minuten. Trotz einem zur PPI-Gruppe identischem Median, zeigte die NOL-Gruppe die kürzesten Aufwachzeiten mit einem Minimum von 7 Minuten. Der Gruppenvergleich ergab keine Unterschiede (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gruppenvergleich der postoperativen Aufwachzeiten

	SPI	PPI	NOI	Kontrolle	p-Wert
Median	15,5	12	12	13	0,289
IQR	12–18	10–18	9–13,5	10,5–18	

Dargestellt sind die Zeitintervalle vom Stopp der Sevofluranzufuhr bis zur Extubation in Minuten als Mediane und Interquartilsabsände (IQR, 25.–75. Perzentile) sowie der p-Wert. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

3.4 Zeitintervall im Aufwachraum

Die Verweildauer im Aufwachraum zeigte eine Spannweite von 80–245 Minuten (Minimum – Maximum: SPI: 80–169 Minuten; PPI: 110–245 Minuten; NOL: 101–220 Minuten; Kontrolle: 94–160 Minuten). Die geringste Zeit im Aufwachraum zeigten Patienten der SPI-Gruppe. Im Vergleich zur PPI-Gruppe ergaben sich kürzere Verweildauern von im Median 16,5 Minuten. In Einzelfällen zeigten sich Verkürzungen um mehr als das Dreifache. Der Gruppenvergleich zeigte keine Unterschiede (Tabelle 5).

Tabelle 5: Gruppenvergleich der postoperativen Verweildauer im Aufwachraum

	SPI	PPI	NOL	Kontrolle	p-Wert
Median	121,5	138	132,5	123,5	0,147
IQR	89–143	127–162,5	121,5–145,5	95,5–147,5	

Dargestellt sind die Verweildauer in Minuten als Mediane sowie Interquartilsabstände (IQR, 25.–75. Perzentile) sowie der p-Wert. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

3.5 Schmerzen im Aufwachraum

Die Erfassung postoperativer Schmerzen im Aufwachraum zeigte eine Spannweite zwischen 0 und 8 (Minimum – Maximum: SPI: 2–6; PPI: 4–8; NOL: 0–7; Kontrolle: 3–6). Eine maximale NRS von 4 wurde von 14 Patienten (29,2 %) angegeben. 13 Patienten (27,1 %) zeigten NRS-Werte von 5, 12 Patienten (25 %) von 6 und nur ein Patient – aus der PPI-Gruppe – einen NRS-Wert von 8 (2,1 %). Während sich in der Kontrollgruppe die geringste postoperative Schmerzbelastung fand, zeigte die PPI-Gruppe keinen Patienten mit permanent kompensierten Schmerzen (NRS < 4). Der Gruppenvergleich zeigte keine Unterschiede (Tabelle 6).

Tabelle 6: Gruppenvergleich des maximalen Schmerzniveaus im Aufwachraum

	SPI	PPI	NOL	Kontrolle	p-Wert
Median	5	5	4,5	4,5	0,497
IQR	4–5,5	4,5–6	3,5–6	4–5	

Dargestellt sind Schmerzangaben, erfasst mittels numerischer Rating-Skala (Range: 0–10), als Mediane und Interquartilsabstände (IQR, 25.–75. Perzentile) sowie der p-Wert. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

3.6 Opioiddosis im Aufwachraum

Die postoperative Piritramiddosis zeigte eine Spannweite zwischen 0 und 26,25 µg (Minimum – Maximum: SPI: 0–15 µg; PPI: 3,75–26,25 µg; NOL: 0–15 µg; Kontrolle: 0–15 µg). 46 Patienten (95,8 %) waren mit ≤ 15 µg Pritramid adäquat schmerz kompensiert. 2 Patienten (4,2 %), beide in der PPI-Gruppe, benötigten 26,25 µg. Der Gruppenvergleich zeigte keine Unterschiede (Tabelle 7).

Tabelle 7: Gruppenvergleich der postoperativen Piritramiddosis

	SPI	PPI	NOL	Kontrolle	p-Wert
Median	7,5	11,25	7,5	7,5	0,367
IQR	3,75–13,13	5,63–15	1,9–11,25	7,5–11,25	

Dargestellt sind Piritramiddosierungen als Mediane sowie Interquartilsabstände (IQR, 25.–75. Perzentile) sowie der p-Wert. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

3.7 Perioperative, neuroendokrine Stressantwort

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analyse der neuroendokrinen Stressreaktion gezeigt.

Tabelle 8: Perioperative ACTH-, Cortisol- und Gesamtproteinkonzentrationen im Blut

	Alle	SPI	PPI	NOL	Kontrolle
ACTH [ng/l]					
Ausgangs-niveau	19* (13-28)	17 (7,25-26,25)	24,5 (13,75-32)	16 (11-25,5)	24* (17-47)
Hautnaht	47,5** (11-135,25)	10 (6-20,75)	173* (120-411)	33,5 (13,75-66,75)	51* (15-136)
Nach EXT	153,5** (73,25-257)	105,5 (51-183)	338* (99-470)	116,5 (52,75-165,5)	153,5* (73,25-257)
Ende AWR	28,5** (22-97,75)	44 (33-87,35)	37* (22-115)	23 (16,75-75,35)	45* (27-194)
Cortisol [µg/l]					
Ausgangs-niveau	137* (105-164)	110 (89,25-149,75)	140 (112,3-162,5)	125 (80,75-162,5)	156* (114-215)
Hautnaht	221** (95,25-311,5)	97,5 (30-126,75)	309* (290-404)	222,5 (89,75-289,75)	226* (96-362)
Nach EXT	228,5** (153,75-359)	131,5 (105,25-172,3)	357* (310-406)	243,5 (160,75-331)	226* (163-389)
Ende AWR	252** (179,75-314,3)	238,5 (179,75-285,5)	278 (146-382)	245 (173,25-298,5)	258* (201-401)
Protein [g/l]					
Ausgangs-niveau	70,7* (65,4-73,3)	70,8 (65,1-73)	70,4 (65,8-72)	70,7 (66,7-72,3)	71* (63,6-73,9)
Hautnaht	53** (47,28-56,08)	51,5 (48,7-56)	54,6* (41,7-57,2)	53,5 (48,6-58)	52,6* (44,9-55,9)
Nach EXT	55** (48,43-57,8)	54,3 (53,1-56,8)	57,8* (54,9-60,9)	53,6 (47,8-57,1)	52,4* (46,8-56,6)
Ende AWR	52,2** (47,28-56,08)	54 (49,3-55,6)	55,4* (47,2-61,6)	51,6 (42,6-55,8)	50,2* (43,6-58,3)

Dargestellt sind die ACTH-, Cortisol- und Gesamtproteinkonzentrationen, zu den im Protokoll definierten Zeitpunkten. Gezeigt sind Mediane sowie Interquartilsabstände (25.–75. Perzentile). SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, EXT: Extubation, AWR: Aufwachraum
*jeweils ein fehlender Wert

Eine Adjustierung der gemessenen Serumkonzentrationen von ACTH und Cortisol (Tabelle 8) an einen Gesamtproteingehalt von 64 g/l erfolgte, um eventuelle Hämodilution durch kristalloide Infusion zu berücksichtigen. Tabelle 9 zeigt die Mittelwerte der Studiengruppen als modellbasierte geschätzte Randmittel. Die Mittelwerte der ACTH-Serumkonzentrationen variierten zwischen minimal 13,7 und maximal 347,2 ng/l mit entsprechenden Mittelwerten der Cortisol-Blutkonzentrationen zwischen 106,3 und 383,3 µg/l.

Tabelle 9: Perioperative ACTH- und Cortisolkonzentrationen adjustiert für eine Gesamtproteinkonzentration von 64g/l im Blutplasma

	SPI	PPI	NOL	Kontrolle
ACTH [ng/l]				
Ausgangs-	13,7	21	14,3	23,3
niveau	[7,6-24,2]	[12,1-35,8]	[8,1-24,7]	[13,2-40,6]
Hautnaht	15,6	321,1	53,5	80,9
	[8,4-28,4]	[176,3-584,2]	[30,1-94,4]	[44,1-147,8]
Nach EXT	118,6	347,2	134,7	286,6
	[68,8-203,9]	[198,6-606,5]	[76,8-235,6]	[159,3-515]
Ende AWR	84,4	65,8	47,6	91,6
	[48,4-148]	[37-116,2]	[26-86,5]	[50,2-166,4]
Alle	58,18	189,01	62,52	120,62
	[33,42-101,30]	[108,55-329,09]	[35,91-108,85]	[69,28-210,01]
Cortisol [µg/l]				
Ausgangs-	106,3	118,5	106,9	146,7
niveau	[57-155,5]	[71,3-156,8]	[59,5-154,4]	[97,4-196,1]
Hautnaht	146,6	380,8	250,5	268,9
	[94,5-198,4]	[326,9-434,7]	[199,1-300,9]	[214,8-323,1]
Nach EXT	178,4	383,3	278,2	303,1
	[129,1-227,7]	[323,7-4339,]	[227,6-328,8]	[249,9-356,2]
Ende AWR	273,2	309,2	304,3	337,6
	[22,8-323,6]	[258,1-360,3]	[251,1-357,6]	[283,8-391,3]
Alle	176,08	297,98	235,02	264,06
	[139,3-212,9]	[261,1-334,9]	[197,6-271,8]	[225,6-302,9]

Dargestellt sind ACTH- und Cortisolkonzentrationen als geschätzte Randmittel mit [95%-KI]. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, EXT: Extubation, AWR: Aufwachraum

Die Gruppenvergleiche im linearen gemischten Modell zeigten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < 0,001$) und den Zeitpunkten ($p < 0,001$) sowie Interaktionseffekte ($p < 0,001$). In fünf von sechs Gruppenvergleichen zeigten Post-hoc-Tests Unterschiede der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut (Tabelle 10). Nur der Vergleich zwischen der Kontroll- und der NOL-Gruppe zeigte keine Differenzen. Patienten der Kontrollgruppe unterschieden sich zu denen, der PPI-Gruppe nur zum Zeitpunkt der Hautnaht. Während die ACTH Spiegel der Kontroll- und der SPI-Gruppe, der NOL- und der PPI-Gruppe sowie der NOL und der SPI Gruppe nur zur Hautnaht voneinander abwichen, zeigten die Cortisolkonzentrationen in diesen Vergleichen sowohl bei Hautnaht als auch nach Extubation Differenzen. Die PPI- und die SPI-Gruppe unterschieden sich in beiden Hormonen zu beiden Zeitpunkten voneinander. Der Vergleich aller Gruppen im Ausgangsniveau sowie beim Verlassen des Aufwachraumes ergab keine Unterschiede. Eine Darstellung der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut im zeitlichen Verlauf zeigen die Abbildungen 8 und 9.

Tabelle 10: Post-hoc-Vergleich der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut zwischen den Studiengruppen mithilfe des linearen gemischten Modells

	NOL vs. Kontrolle	PPI vs. Kontrolle	SPI vs. Kontrolle	NOL vs. PPI	NOL vs. SPI	PPI vs. SPI
ACTH						
[ng/l]						
Grundniveau	0,215	0,787	0,187	0,321	0,913	0,280
Hautnaht	0,274	* $<0,001$	* $<0,001$	* $<0,001$	* $0,001$	* $<0,001$
Nach EXT	0,045	0,617	0,02	0,012	0,730	* $0,005$
Ende AWR	0,085	0,392	0,838	0,398	0,123	0,502
Cortisol						
[µg/l]						
Grundniveau	0,332	0,418	0,062	0,887	0,358	0,294
Hautnaht	0,581	* $0,002$	* $<0,001$	* $<0,001$	* $0,002$	* $<0,001$
Nach EXT	0,467	0,023	* $<0,001$	* $0,002$	* $0,003$	* $<0,001$
Ende AWR	0,332	0,418	0,062	0,887	0,358	0,294

Dargestellt sind mittels Post-hoc-Tests ermittelte p-Werte von zeitpunkt- und gruppenspezifischen ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut. * $p < 0,01$. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, EXT: Extubation, AWR: Aufwachraum

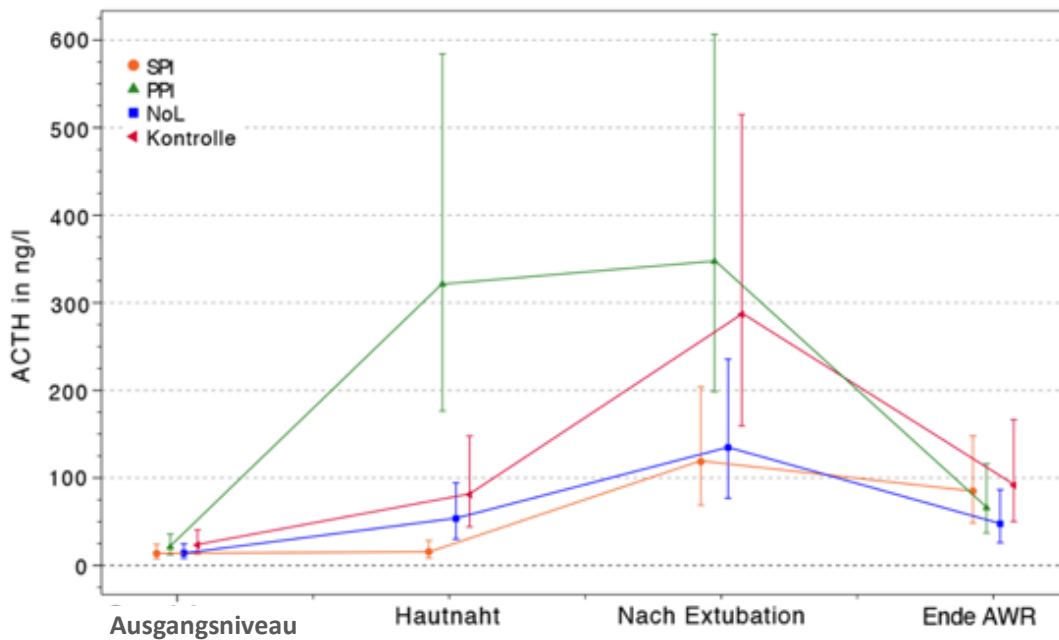


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der ACTH-Konzentrationen zu einzelnen Blutentnahmezeitpunkten. Dargestellt sind ACTH-Konzentrationen in ng/l als geschätzte Randmittel mit 95%-KI. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, EXT: Extubation, AWR: Aufwachraum

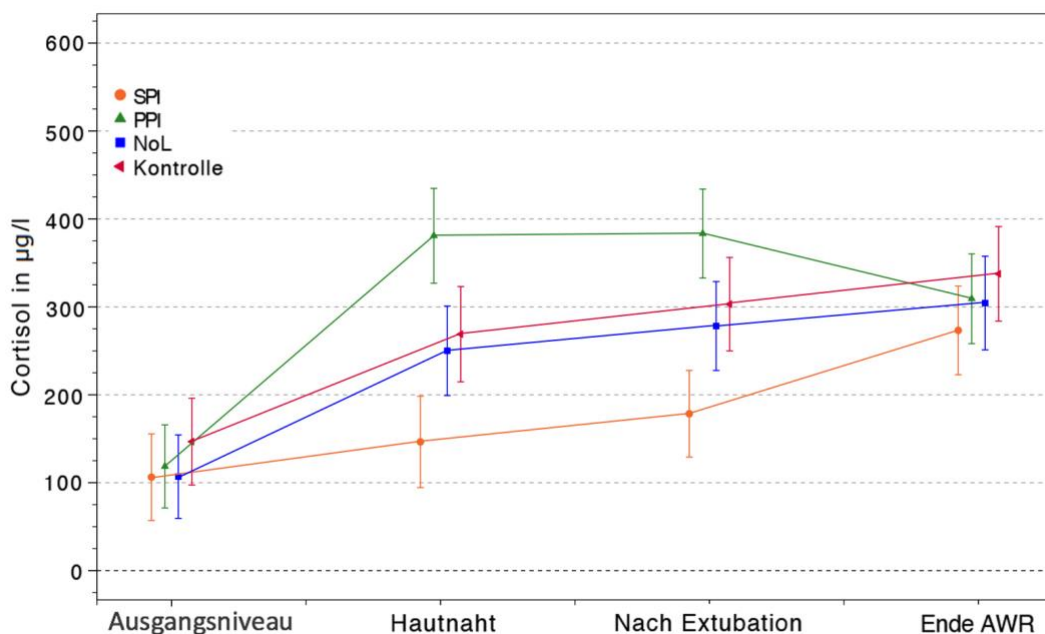


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der Cortisolkonzentrationen zu einzelnen Blutentnahmezeitpunkten. Dargestellt sind Cortisolkonzentrationen in µg/l als geschätzte Randmittel mit 95%-KI. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, EXT: Extubation, AWR: Aufwachraum

Um den Verlauf und die Höhe der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut zu vergleichen, wurde die AUC als Flächenintegral der Konzentrationen im Blut im zeitlichen Verlauf vom Anästhesiebeginn bis zur Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum herangezogen. Die kumulativ größte Ausschüttung zeigte sich in der PPI-Gruppe. Die geringste Freisetzung zeigte die SPI-Gruppe. Tabelle 11 zeigt die AUC.

Tabelle 11: Kumulative ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut als AUC im zeitlichen Verlauf vom Anästhesiebeginn bis zur Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum

	SPI	PPI	NOL	Kontrolle
ACTH	16,50	54,36	18,48	33,84
[ng/l x Minute]	[10,76-25,30]	[35,07-84,27]	[12,25-27,88]	[22,15-51,70]
Cortisol	51,75	98,46	79,40	83,58
[µg/l x Minute]	[39,27-64,24]	[85,66-111,26]	[67,38-91,41]	[71,20-95,95]

Dargestellt sind die AUC der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut mit [95%-KI]. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

Die Analyse der AUC zeigte Unterschiede in der kumulativen ACTH-Konzentration (ng/l x Minute, logarithmiert mit natürlichem Logarithmus [95%-KI]) zwischen der NOL- und der PPI-Gruppe (-1,08 [-1,95--0,21], p = 0,001) und der PPI- und der SPI-Gruppe (1,19 [0,32--2,07], p < 0,001). Keine Differenzen zeigten sich zwischen der Kontroll- und der NOL Gruppe (0,61 [-0,23--1,44], p = 0,052), der Kontroll- und der PPI-Gruppe (-0,47 [-1,34--0,39], p = 0,136), der Kontroll- und der SPI-Gruppe (0,72 [-0,13--1,57], p = 0,024) und der NOL- und der SPI-Gruppe (0,11 [-0,73--0,95], p = 0,709).

In der kumulativen Cortisol-Konzentration zeigte die Analyse der AUC Unterschiede (µg/l x Minute, logarithmiert mit natürlichem Logarithmus [95%-KI]) zwischen der PPI- und der SPI-Gruppe (46,71 [21,15--72,27], p < 0,001), der NOL- und der SPI-Gruppe (27,65 [3,16--52,16], p = 0,003) sowie der Kontroll- und der SPI-Gruppe (31,82 [6,97--56,68], p < 0,001). Keine Unterschiede zeigten die NOL- und die PPI-Gruppe (-19,07 [-44,50--6,37], p = 0,044), die Kontroll- und die NOL-Gruppe (4,18 [-20,28--28,64], p = 0,638) und die Kontroll- und die PPI-Gruppe (-14,89 [-40,14--10,37], p = 0,109).

3.8 Verteilung der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut am Ende der Operation im Verhältnis zur Sufentanilgesamtmenge

Abbildung 10 zeigt ein Streudiagramm mit der Gesamtmenge an verabreichtem Sufentanil bis zum Operationsende und der Plasmakonzentration von ACTH am Ende der Operation. Abbildung 11 zeigt ein Streudiagramm mit der Gesamtmenge an verabreichtem Sufentanil bis zum Operationsende und der Serumkonzentration von Cortisol am Ende der Operation. Die Studiengruppen mit höherer Sufentanilgesamtmenge waren assoziiert mit niedrigeren ACTH- und Cortisolkonzentrationen am Ende der Operation. Die ACTH- und Cortisolkonzentrationen am Ende der Operation unterschieden sich zwischen den Studiengruppen ($p = 0,002$). Innerhalb der Studiengruppe ließ sich keine Assoziation zwischen der Sufentanilgesamtmenge und der Konzentration von ACTH und Cortisol am Operationsende nachweisen, wenn die Gruppenzugehörigkeit im Modell berücksichtigt wurde ($p = 0,232$). Die negative Assoziation zwischen der verabreichten Sufentanilgesamtmenge und den ACTH- und Cortisolkonzentrationen am Ende der Operation ließ sich nur für die Studiengruppen aber nicht für die einzelnen Fälle nachweisen.

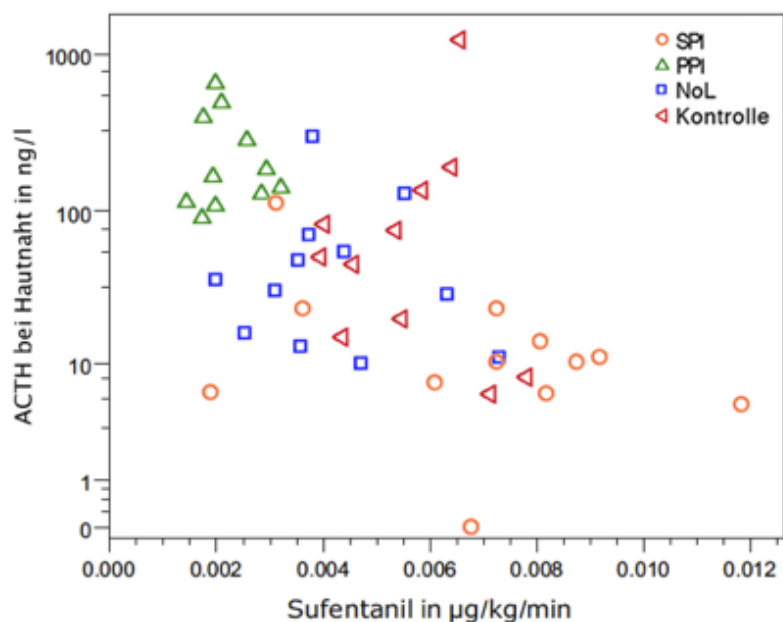


Abbildung 10: Streudiagramm der Gesamtmenge an verabreichtem Sufentanil bis zum OP-Ende und der Plasmakonzentration von ACTH am OP-Ende, getrennt nach den vier Studiengruppen. Dargestellt sind ACTH-Plasmakonzentrationen in ng/l sowie Sufentanildosierungen in µg/kg/min. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe, ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

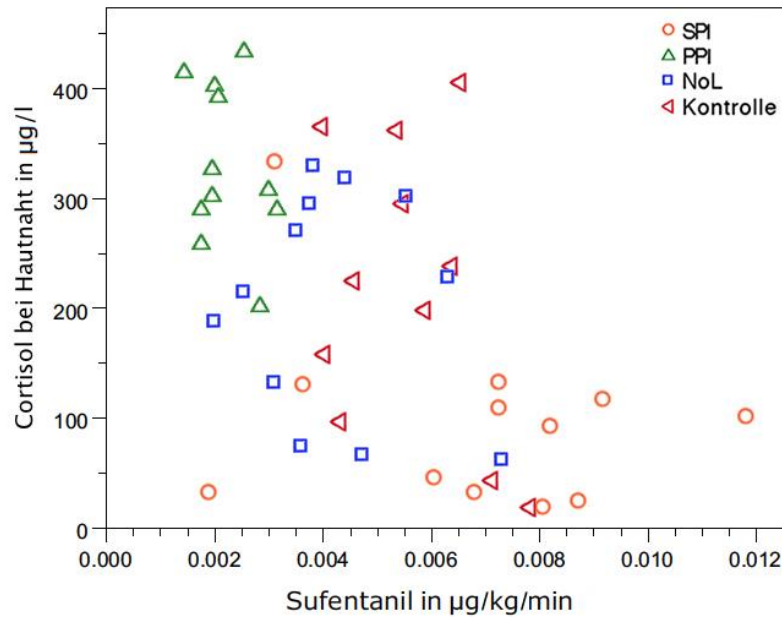


Abbildung 11: Streudiagramm der Gesamtmenge an verabreichtem Sufentanil bis zum OP-Ende und der Serumkonzentration von Cortisol am OP-Ende, getrennt nach den vier Studiengruppen. Dargestellt sind Cortisolserumkonzentrationen in $\mu\text{g/l}$ sowie Sufentanildosierungen in $\mu\text{g/kg/min}$. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

Zur Untersuchung weiterer Assoziationen erfolgte die Gegenüberstellung einzelner Parameter mittels Spearman-Korrelation. Es zeigten sich die folgenden Korrelationen.

Diverse ACTH-Konzentrationen korrelierten positiv mit entsprechenden Cortisolkonzentrationen. Die Sufentanilgesamtosis korrelierte positiv mit der für Gewicht und Dauer adjustierten Dosis ($r = 0,89$ ($p < 0,001$)). Gegenläufige Korrelationen zeigten sich zwischen der applizierten Sufentanildosis und einzelnen Messzeitpunkten (Sufentanil in $\mu\text{g/min/kg}$ – ACTH bei Hautnaht: $r = -0,051$ ($p < 0,001$), Sufentanil in $\mu\text{g/min/kg}$ – Cortisol bei Hautnaht: $r = -0,50$ ($p < 0,001$), Sufentanil in $\mu\text{g/min/kg}$ – Cortisol nach Extubation: $r = -0,48$ ($p = 0,001$)). Eine weitere negative Korrelation ergab sich zwischen der adjustierten Sufentanildosis und der Aufwachraumdauer ($r = -0,32$ ($p = 0,029$)). Positiv mit der Sufentanildosis korrelierte die Dauer vom Stopp der Anästhetika bis zur Extubation ($r = 0,29$ ($p = 0,042$)). Das Schmerzniveau zeigte diverse Korrelationen zwischen präoperativer Schmerzfreiheit und postoperativen NRS-Werten. Zudem wurden negative Korrelationen zur postoperativen Erholung erfasst (NRS maximal – QoR: $r = -0,36$ ($p = 0,013$), NRS in Ruhe – QoR: $r = -0,29$ ($p = 0,042$), NRS in Bewegung – QoR: $r = -0,52$ ($p < 0,001$)).

3.9 Postoperative Erholung nach zwei Tagen

48 Stunden nach dem Eingriff wurde die postoperative Erholung (Quality of Recovery, QoR) auf einer Skala von 0–18 erfasst (0: schlechter Erholungszustand – 18: guter Erholungszustand). Die Patienten gaben Punktwerte zwischen 11 und 18 Punkten (Minimum – Maximum: SPI: 11–18; PPI: 12–18; NOL: 12–18; Kontrolle: 12–18) an. Der Punktwert 13 wurde von 8 Patienten und damit am häufigsten angegeben. 6 Patienten (12,5 %) vergaben die maximale Punktzahl von 18. Der Gruppenvergleich zeigte keine Unterschiede, die sich auf die Gesamtheit übertragen ließen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Gruppenvergleich des Quality of Recovery Score am 2. postoperativen Tag

	SPI	PPI	NOL	Kontrolle	p-Wert
Median	15,5	14	15	14	0,847
IQR	12–16,5	13–17	14,5–16,5	13–15,5	

Dargestellt sind Punktwerte der Patientenfragebögen (Quality of Recovery, QoR) als Mediane und Interquartilsabstände (IQR, 25.–75. Perzentile) sowie der p-Wert. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

Die Angabe postoperativer Schmerzen zeigte bei allen 48 Patienten in Ruhe NRS-Werte zwischen 0 und 4 (Minimum – Maximum: SPI: 0–4; PPI: 0–3; NOL: 0–4; Kontrolle: 0–4). Belastungen (Husten, Bewegung) resultierten in einer Spannweite von 0 – 9 (Minimum – Maximum: SPI: 0–7; PPI: 1–7; NOL: 1–7; Kontrolle: 1–9). Nur 4 Patienten (8,3 %) beschrieben das Auftreten von Schmerzen in Ruhe mit NRS-Werten > 3. 15 Patienten (31,3 %), davon 6 Patienten der NOL Gruppe (50 % der Gruppe) gaben keine Schmerzen an. Gegenüber der NOL Gruppe präsentierte die SPI-Gruppe in Ruhe im Median fünfmal so hohe NRS-Werte und bei Belastung mehr als die doppelte Ausprägung. Der Gruppenvergleich zeigte keine Unterschiede, die sich auf die Gesamtheit übertragen ließen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Gruppenvergleich der Schmerzen (Ruhe und Belastung) am 2. postoperativen Tag

Ruhe	SPI	PPI	NOL	Kontrolle	p-Wert
Median	2,5	1	0,5	1	0,197
IQR	1–3	0,5–2	0–1,5	0–2	
Belastung					
Median	5	4	2	4,5	0,306
IQR	2,5–6	3–5,5	2–4,5	3,5–6,5	

Dargestellt sind Werte der NRS-Skala als Mediane und Interquartilsabstände (IQR, 25.–75. Perzentile) sowie deren p-Werte. SPI: Surgical Pleth Index, PPI: Pupillary Pain Index, NOL: Nociception Level, Kontrolle: Kontrollgruppe

3.10 Follow-up nach 21 Tagen

Die postalische Befragung 21 Tage nach dem Eingriff (Follow-up) resultierte in 45 Rückmeldungen (93,8 %). Zwei Antworten fehlten in der Kontrollgruppe (18,2 %) und eine in der SPI-Gruppe (8,3 %).

Tabelle 14: Gruppenvergleich der Follow-up-Fragebögen am 21. postoperativen Tag

	Alle (n=45)	SPI (n=11)	PPI (n=12)	NOL (n=12)	Kontrolle (n=10)	p-Wert
Schmerz						0,678
ja	26 (57,8)	8 (72,7)	7 (58,3)	6 (50)	5 (50)	
nein	19 (42,4)	3 (27,3)	5 (41,7)	6 (50)	5 (50)	
Miktionsprobleme						0,845
ja	17 (38,6)	4 (40)	4 (33,3)	4 (33,3)	5 (50)	
Nein	27 (61,4)	6 (60)	8 (66,7)	8 (66,7)	5 (50)	
Defäkationsprobleme						0,905
ja	3 (6,7)	1 (9,1)	1 (8,3)	1 (8,3)	0 (0)	
Nein	42 (93,3)	10 (90,9)	11 (91,7)	11 (91,7)	10 (100)	

Dargestellt sind alle nominalskalierten Parameter des Follow-up-Fragebogens. Gezeigt sind absolute Patientenzahlen mit Prozentangaben (%) sowie deren p-Werte.

26 Patienten (57,8 %) gaben am 21. postoperativen Tag noch Schmerzen an und bewerteten diese mit NRS-Werten zwischen 0 und 5, wobei ein NRS-Wert von 5 nur von zwei Patienten (4,5 %) dokumentiert wurde. 19 Patienten (42,4 %) äußerten komplette Schmerzfreiheit. Der Gruppenvergleich zeigte keine Unterschiede ($p = 0,851$). Anhaltende Störungen bei der Miktio n äußerten 27 Patienten (60 %). 3 Patienten (6,7 %) gaben fortbestehende Defäkationsprobleme an. Der Gruppenvergleich zeigte auch hier keine Unterschiede (Tabelle 14).

Abschließend wurde die Zufriedenheit mit der Allgemeinanästhesie (Level of satisfaction) durch Erfassung von Schulnoten (1: sehr gut – 6: ungenügend) ermittelt. 34 Patienten (75,6 %) vergaben die Note 1; 9 Patienten (20 %) die Note 2; und 2 Patienten (4,4 %) die Note 3. Mit 6 Bewertungen (60 %) der Note 2 zeigte die Kontrollgruppe die schlechteste Rückmeldung gegenüber der PPI-Gruppe mit Bewertungen der Note 1 aller 12 Patienten. Nach Differenzen im übergeordneten Gruppenvergleich ($p = 0,021$) zeigte ausschließlich diese Gegenüberstellung in weiterführenden Tests einen Unterschied (PPI vs. Kontrolle: $p = 0,017$, SPI vs. Kontrolle: $p = 0,114$, NOL vs. Kontrolle: $p = 0,346$, NOL vs. PPI: $p = 0,319$, NOL vs. SPI: $p = 0,695$, PPI vs. SPI: $p = 0,487$).

4 Diskussion

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die monitorgesteuerte, intraoperative Opioidtitration basierend auf der Detektion nozizeptiver Aktivität zu untersuchen. 48 Patienten wurden unter Allgemeinanästhesie für eine offene radikale retropubische Prostatektomie in drei Interventions- sowie einer Kontrollgruppe randomisiert. Der primäre Endpunkt war die intraoperative Sufentanilgesamtosis. Die Nullhypothese besagte, dass es keinen Unterschied in der Gesamtdosis zwischen den Studiengruppen gab. Weitere sekundäre Endpunkte wurden simultan untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung werden nachfolgend beleuchtet und in Zusammenschau mit dem aktuellen Stand der Forschung bewertet.

Im primären Endpunkt zeigten sich Unterschiede zwischen den monitorbasierten sowie der klinisch orientierten Opioiddosierung. Patienten der SPI-Gruppe erhielten die größten Sufentanilmengen, gefolgt von denen der Kontroll- und anschließend der NOL-Gruppe. Die PPI-Gruppe verzeichnete die geringsten Opioiddosierungen. Die Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte keine Differenzen, weder im Intervall zwischen dem Applikationsstopp der Anästhetika und der Extubation noch in der Verweildauer im Aufwachraum. Ebenso zeigten die postoperativ erfassten Schmerzniveaus sowie die verabreichte analgetische Medikation keine Unterschiede. Dementgegen zeigte der Vergleich der neuroendokrinen Antwort eine deutliche Assoziation niedriger Opioidmengen in der PPI-Gruppe mit höheren Cortisol- sowie ACTH-Spiegeln am Operationsende. Entsprechend zeigten die hohen, in der SPI-Gruppe verabreichten Dosen, niedrige Stresshormonspiegel. Diese ergaben sich auch nach der Extubation und spiegelten sich zudem in der kumulativen Hormonausschüttung wider. Bei Betrachtung der adjustierten Dosierung zeigte die SPI-Gruppe gegenüber der NOL- und der Kontrollgruppe auch bei vergleichbarer Opioiddosierung niedrigere ACTH- und Cortisolspiegel am Operationsende. Außerdem zeigte die Untersuchung des Gesamtkollektivs eine negative Assoziation zwischen der intraoperativ applizierten Opioiddosis und den gemessenen Stresshormonspiegeln. Unabhängig davon zeigten sich in allen erfragten Parametern der postoperativen Erholung innerhalb der ersten 48 Stunden keine Unterschiede. Nach 21 Tagen präsentierte lediglich die Patientenzufriedenheit der PPI-Gruppe eine bessere Bewertung gegenüber der Kontrollgruppe. Zu keinem Zeitpunkt zeigten sich Unterschiede im postoperativen Schmerzempfinden. Die Validität der Ergebnisse wird nachfolgend auf die Präzision der Untersuchungsmethoden (intern) und die Übertragbarkeit der Daten auf die Gesamtheit (extern) untersucht.

4.1 Interne Datenvalidität

Das Design der vorliegenden Studie erlaubte über die Erfassung intraoperativ applizierter Opioiddosierungen sowie weiterer sekundärer Endpunkte einen differenzierten Vergleich der Auswirkungen verschiedener Nozizeptionsmonitore auf Patienten in Allgemeinanästhesie. Vor der Interpretation der Ergebnisse sollen verschiedene Aspekte, die eine präzise Untersuchung der gestellten Hypothese unterstützen und die Wahrscheinlichkeit irrtümlicher Rückschlüsse reduzieren, im folgenden Abschnitt beleuchtet werden.

Bereits die Auswahl eines standardisierten Operationsverfahrens, das homogene Patientenkollektiv, die Block-Randomisierung sowie die Ausschlusskriterien der Studie maximierten die Vergleichbarkeit im Gesamtkollektiv (Schuhmacher und Schulgen 2007, Van Poppel et al. 2019). Zudem erlaubte eine direkt anschließende Aufwachphase eine zuverlässige Erhebung der sekundären Endpunkte. Im Rahmen der statistischen Auswertung versprach die Fallzahlkalkulation mittels ANOVA valide Ergebnisse auf Grundlage einer ausreichenden Stichprobengröße. Sie basierte auf der Erwartung normalverteilter Ergebnisse und wurde mit einem Fisher-Test mit 95%igem KI durchgeführt (Kohn 2005). Die Analyse von einem primären und vier sekundären Endpunkten erforderte zur Neutralisation kumulierender Fehler 1. Art die Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni auf $\alpha = 0,01$ mit maximal tolerierter Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % (Abdi 2007). Zudem wurde eine minimale Teststärke von 80 % orientiert an Jacob Cohens „impliziter Konvention“ (1988) festgelegt. Entgegen den Erwartungen zeigte sich eine asymmetrische Datenverteilung, sodass zur varianzanalytischen Beurteilung mehrerer unabhängiger Stichproben nicht parametrische Testverfahren mit fortlaufenden, ordinalskalierten Rangplätzen herangezogen wurden. Globale Gruppenvergleiche erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Tests und weiterführende Untersuchungen mittels Mann-Whitney-U-Tests (Cleff 2019). Multiple Paarvergleiche wurden mittels Hodges-Lehmann-Schätzer mit 99%igem KI dargestellt. Um metrisch skalierte sowie kategoriale Variablen in der Auswertung der neuroendokrinen Stressantwort berücksichtigen zu können, wurde ein gemischtes Modell mit Kovarianzstruktur angewandt. Dadurch wurden multiple Faktoren als feste Effekte und unabhängige Co-Variablen integriert und patientenspezifische Ausgangsniveaus sowie ihre Dynamik mit einbezogen. Zur Reduktion der Fehlervarianz fanden individuelle Variationen und Störeinflüsse als zufällige Effekte Berücksichtigung. Ergänzend erfolgte die Adjustierung der Hormonkonzentrationen im Blut an einen gemeinsamen Gesamtproteinspiegel, um Verdünnungseffekte auszugleichen. Durch die logarithmische

Transformation erlaubten parametrische Testverfahren eine präzisere Untersuchung reeller, pseudonormalverteilter Daten (Eid et al. 2017).

Neben den Methoden des Studiendesigns steigerte auch die Berücksichtigung patientenspezifischer Charakteristika die Zuverlässigkeit der gewonnenen Erkenntnisse. Die im Folgenden betrachteten Stammdaten zeigen die Übereinstimmungen sowie Unterschiede einzelner Studiengruppen innerhalb des Gesamtkollektivs.

4.2 Patientenkollektiv

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ließen die dargestellten Mittelwertdifferenzen und Effektstärken der biometrischen Stammdaten allein keine Rückschlüsse auf endpunktrelevante Auswirkungen zu. Sie dienten dazu, gruppenspezifische Ausprägungen einzelner Merkmale quantitativ zu differenzieren. Ihre Interpretation orientierte sich an den Untersuchungen von Cohen im Jahr 1988, beginnend mit einem „kleinen Effekt“ ab einem absoluten Wert $> 0,2$ bzw. $< -0,2$, einem „mittleren Effekt“ $> 0,5$ bzw. $< -0,5$ und einem „großen Effekt“ $> 0,8$ bzw. $< -0,8$ (Rasch et al. 2010). Die gruppenspezifischen Mittelwertdifferenzen im Alter sowie im Gewicht erlaubten aufgrund zu geringer Unterschiede (≤ 3 Jahre, \leq BMI von 1) keine kausalen Assoziationen zu abweichenden Opioiddosierungen (Lauterbacher et al. 2017, Torensma et al. 2017). Effektstarke Differenzen innerhalb der ASA-Klassifikation sowie der Vormedikation hatten aufgrund des Ausschlusses schwerwiegend (ASA $>$ III) bzw. pharmakologisch beeinträchtigter Patienten keinen ergebnisrelevanten Einfluss. Nach Betrachtung aller erfassten Patientencharakteristika zeigten sich keine ergebnisrelevanten Differenzen zwischen den Studiengruppen.

4.3 Externe Datenvalidität

Die Übertragbarkeit von Ergebnissen einer Stichprobe auf die Gesamtheit hängt von verschiedenen Faktoren ab, die im Folgenden beleuchtet werden.

Klinische Routinebedingungen wie in der vorliegenden Studie erhöhten die Validität der erfassten Zusammenhänge bei Übertragung auf die Gesamtheit. Ein standardisierter, invasiver, abdominal-chirurgischer Eingriff versprach eine relevante, reproduzierbare Gewebsschädigung mit endogener Stressreaktion (Schrickler et al. 2000). Zudem ergaben sich authentische, alltägliche Operationsbedingungen mit reellem Komplikationsrisiko (Van

Poppel et al. 2019). Im Literaturvergleich zu berücksichtigen sind Effekte, die auf dem Ausmaß des Eingriffes, der Lagerung, dem Operationsgebiet oder der verwendeten Operationstechnik beruhen können. So können laparoskopische Operationen über eine Zunahme des intrathorakalen Drucks die kardiale Auswurfleistung verändern und damit nozizeptive Messverfahren beeinflussen (Jain et al. 2019). Ein weiterer Vorteil bei der Übertragung der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit war die Wahl der Medikamente. Sevofloran und Sufentanil – als umfassend erforschte und häufig angewandte Substanzkombination in der Allgemeinanästhesie – erlaubten eine Übertragung der Ergebnisse auf eine Vielzahl klinisch alltäglicher Anwendungsgebiete. Dementgegen können sich alternative Substanzen der Allgemeinanästhesie unterschiedlich auf sowohl die Reagibilität der Pupille als auch die Hämodynamik auswirken und so die Messverfahren beeinflussen. Volatile Anästhetika allein können unabhängig von Opioiden den Pupillendurchmesser um bis zu 2 mm verringern. Eine längere Applikation kann außerdem zur Dilatation der Pupille führen (Larson et al. 1997) und die nozizeptive Reagibilität hemmen (Bourgeois et al. 2012, Shirozu et al. 2017). Hämodynamisch wirksam dagegen zeigen sich Propofol sowie regionalanästhesiologische Verfahren (z. B. Spinalanästhesie), die eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes induzieren (Ilies et al. 2012). Zudem sind variierende Pharmakokinetik und -dynamik von kurzwirksamen, kontinuierlich applizierten Substanzen gegenüber Bolus-basierten, länger wirksamen Medikamenten (z. B. Sufentanil) zu berücksichtigen. Bei der anschließenden Betrachtung perioperativer Hormonkonzentrationen können abweichende Studienergebnisse im Literaturvergleich unter anderem auf variierenden Messzeitpunkten sowie unterschiedlicher Adjustierung gegenüber Verdünnungseffekten beruhen. Im Sinne maximaler Datenvalidität erfolgte die Beurteilung postoperativer Schmerzen mittels NRS. Daran orientiert basierte die analgetische Intervention – bei Zuständen, die keine oder nur milde, ausreichend kompensierte Schmerzen (≤ 3) überschreiten – auf dem Konsens langjähriger Erfahrungen (Hjermstad et al. 2011). Eine subjektive, patientenindividuelle Bewertung lässt sich bei der Erfassung von Schmerz jedoch nicht komplett vermeiden. Auch die Aussagekraft postoperativer Erholungsangaben wurde durch den Einsatz zuvor validierter Fragebögen maximiert (Myles et al. 1999, Eberhart et al. 2002). Bei allen Gesichtspunkten gilt es zu bedenken, dass die Betreuung der Kontrollgruppe lokalen Standards sowie dem persönlichen Ermessen des/der betreuenden Anästhesiolog:in unterlag.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit dem aktuellen Forschungsstand verglichen.

4.4 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit bestehender Literatur

Zur Interpretation der Studienergebnisse werden nachfolgend die Daten der einzelnen Endpunkte in Relation zu bestehenden Erkenntnissen gesetzt. Da sich viele Studien mit nur einem der hier angewandten Monitore befassen, erfolgt der Vergleich zur Literatur innerhalb der Endpunkte nach Monitorsystemen gegliedert. Anschließend werden Schlussfolgerungen in Zusammenschau mit dem aktuellen Forschungsstand gezogen.

4.4.1 Intraoperative Opioiddosis

Die monitorbasierte, intraoperative Opioidtitration ist in den letzten Jahren als Vergleich zwischen einzelnen, neuentwickelten Nozizeptionsmonitoren und einer klinischen Beurteilung wiederholt untersucht worden. Die Anwendung verschiedener Opioide bei unterschiedlichen operativen Eingriffen gilt es bei dem Vergleich der vorliegenden Studie mit der Literatur zu berücksichtigen.

Die Auswertung des primären Endpunkts zeigte Unterschiede zwischen der absoluten und der (für das Körpergewicht sowie die Eingriffsdauer) adjustierten Sufentanildosis. Das zwischen 84 kg und 91 kg variierende Körpergewicht sowie unterschiedlich lange Eingriffszeiten beeinflussten die Kontroll-, die NOL- und die SPI-Gruppe. Es fanden sich kürzere Eingriffszeiten in der NOL-Gruppe (NOL vs. Kontrolle: 27 min; NOL vs. SPI: 10 min) und ein geringeres Gewicht gegenüber der Kontrollgruppe (NOL vs. Kontrolle: 5 kg). Nach Adjustierung der Sufentanildosis für die Dauer der Operation und das Körpergewicht zeigten sich geringere p-Werte als im nicht adjustierten Vergleich (NOL vs. Kontrolle: $p = 0,001$ vs. $p = 0,017$; NOL vs. SPI: $p = 0,006$ vs. $p = 0,024$). Zudem zeigte die Kontrollgruppe mit der höchsten Kumulativdosis sowohl die im Median längste Operationsdauer mit 195 Minuten als auch die schwersten Patienten mit 91 kg. Dies führte dazu, dass sich nach Adjustierung die höchste intraoperative Opioiddosis mit $7,22 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ in der SPI-Gruppe zeigte (höchste Kumulativdosis in der Kontrollgruppe erfasst), womit die Bedeutung der Adjustierung an patientenindividuelle Gegebenheiten verdeutlicht wird.

Bei Anwendung des SPI zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe mit einer medianen Opioidmenge von $5,61 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ lediglich eine Tendenz zu einer erhöhten Sufentanilgabe um $1,61 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ (28 %). Mit den vorliegenden Ergebnissen einhergehend, konnten auch diverse andere Studien keine unterschiedlichen intraoperativen

Opioiddosierungen zwischen der SPI- und Kontrollgruppe zeigen (Colombo et al. 2014, Gruenewald et al. 2014, Geuenwald et al. 2021). Lediglich im zeitlichen Verlauf zeigte eine Untersuchung eine frühere Sufentanilgabe in der SPI-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Dostalova et al. 2019). Einen Widerspruch zu diesen Ergebnissen zeigten Funcke et al. (2021) im gleichen Studiensetting bei der Verwendung von Remifentanil anstelle von Sufentanil mit einer signifikanten Steigerung der intraoperativen Remifentanildosis in der SPI-Gruppe um 44 %. Ebenso ergab eine Untersuchung von 130 laparoskopischen Cholezystektomien um 11 % höhere Fentanyl dosierungen in der SPI-Gruppe. Zu berücksichtigen ist dabei, dass das Pneumoperitoneum bei laparoskopischen Eingriffen die kardiozirkulatorischen Regulationsmechanismen verändert und damit den SPI beeinflusst (Jain et al. 2019). Erneut abweichende Ergebnisse zeigten verschiedene Studien, in denen eine SPI-basierte Opioidtitration zu einer Reduktion der Gesamtdosis führte (Won et al. 2018). Chen et al. (2010) erfassten in einer Studie mit 80 Patient:innen intraoperativ um 23 % reduzierte Opioiddosierungen. Bergmann et al. (2013) zeigten eine Reduktion der Remifentanilgesamtdosis von über 25 % und Won et al. (2014) um 40 % reduzierte Oxycodondosierungen bei Anwendung des SPI. Zusammenfassend zeigt die Studienlage eine große Variabilität widersprüchlicher Daten bei der Anwendung des SPI gegenüber der konventionellen Opioidtitration. Reproduzierbare Ergebnisse im Sinne einer einheitlich gesteigerten bzw. reduzierten intraoperativen Opioiddosierung zeigen sich nicht.

Im Vergleich zwischen der PPI- und der SPI-Gruppe zeigte die vorliegende Studie mit den niedrigsten Sufentanildosierungen in der PPI-Gruppe ($2,03 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$) eine Reduktion um $5,19 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ (72 %). Damit einhergehend zeigte eine Vergleichsstudie zwischen dem PPI und dem SPI um 40 % reduzierte Remifentanilmengen bei Anwendung des PPI (Kim et al. 2020). Funcke et al. (2021) erfassten um 86 % geringere Dosierungen von Remifentanil. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $5,61 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ zeigte die vorliegende Studie um $3,58 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ (64 %) geringere Opioiddosierungen in der PPI-Gruppe. In der einzig bestehenden Vergleichsstudie mit Sufentanil zeigten Berthoud et al. (2020) an 50 herzchirurgischen Patient:innen eine Reduktion der Opioidgesamtmenge um $28,1 \mu\text{g}$ ($83,9 \mu\text{g}$ vs. $55,8 \mu\text{g}$) (33 %) sowie der für die Operationsdauer und das Körpergewicht adjustierten Dosierungen um $1,17 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ ($4 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ vs. $2,83 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$) (29,25 %). Funcke et al. (2021) erfassten um 79 % geringere Remifentanildosierungen bei Anwendung des PPI gegenüber der Kontrollgruppe. Im Vergleich zur NOL-Gruppe mit $3,75 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ zeigte die PPI-Gruppe um $1,72 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ (46 %) geringere intraoperative Opioiddosierungen. Funcke et al. (2021)

zeigten eine entsprechende Tendenz ($p = 0,015$) mit Reduktion der Remifentanilmenge um 62 %. Zusammenfassend zeigen bei Anwendung des PPI sowohl die vorliegende Studie als auch die bestehende Literatur eine deutliche Reduktion der intraoperativen Opioidmenge gegenüber klinischer Beurteilung sowie anderer Monitorsysteme.

Der Vergleich zwischen der NOL- und der SPI-Gruppe zeigte in der Sufentanilgesamtosis eine Reduktion um $3,47 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ (48 %) in der NOL-Gruppe. Im Gegensatz dazu ergab der Vergleich der für das Gewicht und die Operationsdauer adjustierten Menge beider Gruppen keinen Unterschied ($p = 0,024$). Funcke et al. (2021) zeigten eine Reduktion der Remifentanilgesamtmenge um 62 %, wenn mit dem NOL dosiert wurde, im Vergleich zur Dosierung mit dem SPI. Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte die NOL-Gruppe eine Tendenz zu geringeren intraoperativen Opioiddosierungen von $1,86 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$ (33 %). Statistische Tests konnten jedoch keine signifikante Differenz ($p = 0,017$) erfassen. Funcke et al. (2021) erfassten im gleichen Studiensetting bei der Verwendung von Remifentanil anstelle von Sufentanil eine um 46 % geringere Remifentanildosierung. Ähnlich wie beim Vergleich zwischen der NOL- und der SPI-Gruppe ($p = 0,006$) zeigte sich auch zwischen der NOL- und der Kontrollgruppe eine signifikante Differenz in der Opioidgesamtosis ($p = 0,001$). Anhand von 80 Patient:innen mit abdominal-chirurgischen Eingriffen zeigten Meijer et al. (2019) eine um $0,039 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ (28 %) geringere Remifentanildosierung bei Anwendung des NOL im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine ähnlich konstruierte Studie erneut von Meijer et al. (2020) untersuchte 50 Patient:innen in Allgemeinanästhesie mittels Sevofluran und Fentanyl. Entgegen der vorherigen Ergebnisse zeigte sich kein Unterschied in den intraoperativen Opioiddosierungen. Zusammenfassend zeigt der Vergleich der NOL-gesteuerten Opioiddosierung mit der herkömmlichen Beurteilung bzw. mit anderen Monitorsystemen in der Literatur variierende Dosierungen von vergleichbarer bis reduzierter Menge.

4.4.2 Schmerzen im Aufwachraum

Die Untersuchung postoperativer Schmerzzustände zeigte in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Diverse weitere Studien zeigen in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen trotz unterschiedlicher intraoperativer Opioidmengen keine Differenzen in der Analyse postoperativer Schmerzzustände (Chen et al. 2010, , Colombo et al. 2014, Gruenewald et al. 2014, Won et al. 2016, Sabourdin et al. 2017, Won et al. 2018, Dostalova et al. 2019, Meijer et al. 2019, Berthoud et al. 2020, Funcke et al. 2021, Gruenewald et al. 2021). Demgegenüber zeigten Jain et al. (2019) bei reduzierter intraoperativer Opioiddosierung unter Anwendung des SPI weniger postoperative, interventionsbedürftige Schmerzzustände. Ähnliche Zusammenhänge zeigte ein Vergleich zwischen einer SPI- und einer PPI-Gruppe mit niedrigeren, postoperativen Schmerzmaxima (NRS: 7 vs. 5) sowie geringeren postoperativen Opioidmengen bei intraoperativ niedrigerer Opioiddosis in der PPI-Gruppe (Kim et al. 2020). Als möglichen kausalen Mechanismus führen die Autor:innen die Opioid-induzierte Hyperalgesie an. Geringere intraoperative Opioiddosierungen versprechen demzufolge eine bessere postoperative Wirksamkeit Opioid-basierter Analgesie (ebd.). In einer Untersuchung von Meijer et al. (2020) zeigten Patient:innen mit dem NOL um 33 % reduzierte postoperative NRS-Werte (4,8 vs. 3,2), eine Tendenz zu geringeren postoperativen Opioiddosierungen von 30 % sowie eine um fast 50 % verringerte Inzidenz von Schmerzspitzen ($\text{NRS} \geq 6$) bei intraoperativ vergleichbarer Opioiddosierung.

Auch wenn vereinzelte Untersuchungen (Jain et al. 2019, Kim et al. 2020) eine geringere postoperative Schmerzbelastung bei reduzierter intraoperativer Opioiddosierung erkennen lassen, zeigt die Mehrheit der Studien keine eindeutigen Assoziationen zwischen der Anwendung spezieller Monitorsysteme und dem postoperativen Schmerzausmaß.

4.4.3 Zeitintervalle

Die Analyse der Zeitintervalle zeigte für beide erfassten Zeitspannen keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Vom Stopp der Anästhetika bis zur Extubation deutete lediglich eine Tendenz ($p = 0,289$) auf eine – im Median um 3,5 Minuten – verlängerte Aufwachphase nach höherer, intraoperativer Opioiddosierung hin. Den Erkenntnissen der vorliegenden Studie entsprechend, zeigten weitere Vergleichsstudien zwischen der SPI und der Kontrollgruppe keine Differenzen in der Aufwachphase sowie der Verweildauer im Aufwachraum (Chen et al. 2010, Colombo et al. 2014, Gruenewald et al. 2014, Dostalova et al. 2019, Jain et al. 2019, Funcke et al. 2021). Auch im Vergleich zur PPI- (Sabourdin et al. 2017, Berthoud et al. 2020) sowie zur NOL-Gruppe (Meijer et al. 2020) konnten sowohl für die vorliegende als auch für frühere Analysen trotz abweichender intraoperativer Opioiddosierung in beiden Zeitintervallen keine Differenzen festgestellt werden. Davon abweichend ergab eine Meta-Analyse ein reduziertes Zeitintervall bis zur Extubation bei geringerer intraoperativer Opioidmenge in der SPI-Gruppe (Mittelwertdifferenz: $-1,91$; 95%-KI: $-3,33$ — $-0,49$) (Won et al. 2018). Damit einhergehend erfassten Bergmann et al. (2013) eine um durchschnittlich 3,2 Minuten verkürzte Aufwachphase bei reduzierter intraoperativer Remifentanildosis und Won et al. (2016) ein um 2,8 Minuten kürzeres Intervall bis zur Extubation. Kim et al. (2020) zeigten verkürzte Intervalle (9,3 vs. 5,3 Minuten) vom Operationsende bis zur Extubation in der PPI-Gruppe, jedoch ohne Unterschiede in der intraoperativen Opioiddosierung. Im Vergleich zwischen der NOL- und einer Kontrollgruppe erfassten Meijer et al. (2019) eine reduzierte Zeit bis zur Extubation – von 2 Minuten – bei verminderter intraoperativer Opioiddosierung.

Bei der Betrachtung des Zeitintervalls bis zur Extubation zeigen verschiedene Studien eine verminderte Dauer als Folge reduzierter intraoperativer Opioiddosierung (Bergmann et al. 2013, Won et al. 2016, Won et al. 2018, Meijer et al. 2019). Trotz dieses Zusammenhangs ergeben sich in Anbetracht variierender Opioiddosierungen (bei Einsatz des gleichen Monitors in verschiedenen Untersuchungen) und diverser Studien ohne Unterschied keine zuverlässigen Assoziationen zwischen einzelnen Monitorsystemen und der Zeit bis zur Extubation. Gleiches gilt für die Verweildauer im Aufwachraum.

4.4.4 Perioperative, neuroendokrine Stressreaktion

Bei der Betrachtung perioperativer Stresshormonkonzentrationen zeigte die vorliegende Untersuchung Übereinstimmung mit diversen früheren Erkenntnissen. Bereits 1981 (Traynor und Hall) ist eine gesteigerte Sekretion von ACTH und Cortisol, induziert durch operative Stimulation, auch in Allgemeinanästhesie nachgewiesen worden. Neben direkten Zusammenhängen zwischen chirurgischer Reizung und endogener Stressreaktion (Furuya et al. 1993) stimmen auch physiologische Zusammenhänge zwischen ACTH und Cortisol (Manou-Stathopoulou et al. 2019) mit früheren Ergebnissen überein. Trotz maximaler Standardisierung des gewählten operativen Eingriffs gilt es zu bedenken, dass die Freisetzung endogener Stresshormone mit der Schwere der operativen Gewebeverletzung korreliert (Cusack und Buggy 2020). Die Erfassung der endokrinen Stressantwort erfolgte bisher unter Einbezug des Einflusses von volatilen (Furuya et al. 1993) und i.v. applizierten Anästhetika (Wu et al. 2019) sowie intraoperativ verabreichten Opioiden (Schricker et al. 2000, Ledowski et al. 2005). Der nachfolgende Vergleich zwischen den Gruppen ist nach Blutentnahmezeitpunkt sowie kumulativer Hormonausschüttung gegliedert. Zwischen den Messzeitpunkten zeigten sich in allen Studiengruppen Veränderungen der Hormonspiegel, basierend auf operativ bzw. anästhesiologisch induziertem Stress. Differenzen im Verlauf zwischen den Gruppen spiegelten die Auswirkungen variierender, intraoperativer, durch Opioidtitration beeinflusster Nozizeption wider. Innerhalb der einzelnen Studiengruppen zeigten sich keine abweichenden Hormonspiegel ($p = 0,232$).

Hinsichtlich der Ausgangswerte der Hormone ACTH und Cortisol zeigte die Studie keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Demzufolge gab es im Patientenkollektiv keine relevant abweichenden präoperativen Stresslevel mit endokrinologischer Auswirkung.

Am Operationsende zeigte die Gesamtkohorte höhere Blutkonzentrationen beider Stresshormone bei geringerer intraoperativer Opioiddosierung ($p < 0,001$). Übereinstimmende Ergebnisse lieferte eine vergleichbar konstruierte Studie von Funcke et al. (2021) mit der Verwendung von Remifentanyl anstelle von Sufentanyl. Die geschätzten Randmittel der ACTH-Spiegel zeigten in der PPI-Gruppe – mit einem Anstieg um das 15-fache auf 321,1 ng/l – die intensivste Stressreaktion bei gleichzeitig geringsten intraoperativen Sufentanyldosierungen. Die größte Differenz zeigte sich zur SPI-Gruppe mit den geringsten ACTH-Plasmakonzentrationen – um mehr als das 20-fache niedriger mit 15,6 ng/l – und den gleichzeitig höchsten Sufentanyldosierungen. Auch die vorliegende Studie zeigt damit deutlich den hemmenden Effekt intraoperativer Opiode auf die neuroendokrine

Stresshormonsekretion. Damit einhergehend ergab eine Studie von Chen et al. (2012) eine moderate bis zuverlässige Korrelation zwischen einer inadäquaten Schmerzkomensation orientiert am SPI (Werte ≥ 45) und einer erhöhten ACTH- (≥ 15 ng/l) bzw. Cortisolblutkonzentration (≥ 120 μ g/l). Neben den Auswirkungen variierender Gesamtdosierungen verdeutlichen die vorliegenden Ergebnisse die Bedeutung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Stimulus und Intervention sowie eines konstanten Wirkstoffspiegels. Im Vergleich zwischen der SPI- und der Kontrollgruppe ergaben sich um das Fünffache reduzierte Stresshormonkonzentrationen (ACTH und Cortisol) in der SPI-Gruppe bei vergleichbarer Opioiddosierung. Grund dafür könnte eine häufigere, dynamischere und präziser an das Schmerzniveau angepasste Titration kleinerer Opioidboli in der SPI-Gruppe sein. Bereits frühere Studien verdeutlichten die Relevanz zeitlicher Zusammenhänge (Berthoud et al. 2020). Meijer et al. (2020) zeigten im Vergleich zwischen der NOL- und einer Kontrollgruppe einen um 50 % verminderten Anstieg der Stresshormonspiegel (ACTH und Cortisol) innerhalb der NOL-Gruppe bei vergleichbaren Opioidgesamtdosierungen ($p < 0,01$). Einen plausiblen Erklärungsansatz bietet auch hier, ähnlich dem Vergleich zwischen der SPI- und der Kontrollgruppe, eine zeitlich präzisere Titration bedarfsgerechter Opioide in der NOL-Gruppe.

Der Messzeitpunkt nach der Extubation zeigte nur zwischen der SPI- und der PPI-Gruppe unterschiedliche ACTH-Plasmakonzentrationen. Während Patienten der PPI-Gruppe bereits am Operationsende hohe Hormonkonzentrationen zeigten, stiegen die ACTH-Plasmaspiegel in der NOL-, der SPI- und der Kontrollgruppe erst durch die Extubation deutlich an ($p < 0,01$). Nach initial relativ geringen Hormonkonzentrationen zeigte besonders die Kontrollgruppe – mit einem ACTH-Anstieg um mehr als das 3,5-fache – trotz zweithöchster intraoperativer Opioiddosierungen eine ausgeprägte endogene Reaktion auf die Extubation. Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine restriktive Nutzung von Opioiden kurz vor Ende der Operation in der Kontrollgruppe – zur Vermeidung einer Opioid-induzierten respiratorischen Insuffizienz in der Aufwachphase. Unabhängig vom Monitorsystem und der daran orientierten Opioiddosierung löste die Extubation, wie schon zuvor beschrieben (Bai et al. 2018), eine massive neuroendokrine Stressreaktion – mit bis zu 17-fachem Anstieg der ACTH- und Cortisolausgangswerte – aus. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine vollständige Inhibition der endokrinen Stressreaktion durch Opioide selbst im experimentellen Ansatz unter Überschreitung klinisch tolerabler Dosierungen nicht erreicht werden kann (Lichtner et al. 2018).

Am Ende der Aufwachraumzeit zeigten alle vier Gruppen reduzierte ACTH-Spiegel im Vergleich zu den Konzentrationen zum Messzeitpunkt nach der Extubation. Weiterhin steigende Cortisolspiegel in der SPI-, der NOL- und der Kontrollgruppe waren mit Ergebnissen aus früheren Studien vereinbar (Cusack und Buggy 2020). Cusack und Buggy zeigten endokrinologische Sekretionsprozesse, in denen gesteigerte Cortisolserumkonzentrationen bis zu sieben Tage nach der Operation persistierten (ebd.). Auch in der hier vorliegenden Studie zeigten alle Gruppen beim Verlassen des Aufwachraums höhere Hormonspiegel als vor der Operation. Unterschiede zwischen den Gruppen gab es nicht. Dementsprechend zeigte sich keine Assoziation zwischen der Anwendung einzelner Monitore und der postoperativen Hormonsekretion am Ende der Verweildauer im Aufwachraum.

Die kumulativen Hormonkonzentrationen zeigten, entsprechend der Messungen am Operationsende, gegenläufige Assoziationen zur intraoperativ applizierten Opioiddosierung. Differenzen ergaben sich unter anderem zwischen der PPI-Gruppe mit den höchsten (ACTH: 54,36 ng/l x Minute; Cortisol: 98,46 µg/l x Minute) und der SPI-Gruppe mit den niedrigsten Blutkonzentrationen (ACTH: 16,50 ng/l x Minute; Cortisol: 51,75 µg/l x Minute). Erneut wird der hemmende Einfluss intraoperativer Opiode auf die endogene ACTH- und Cortisolsekretion deutlich. Der Vergleich zwischen der NOL- und der Kontrollgruppe ergab keine Unterschiede, zeigte jedoch erneut eine Tendenz zu höheren Stresshormonspiegeln – trotz höherer intraoperativer Opioiddosierungen – in der Kontrollgruppe. Auch wenn dies mit zuvor beschriebenen Effekten einer präziseren Titration vereinbar ist, erlaubt die Bestimmung der kumulativen Hormonfreisetzung keine zusätzlichen Rückschlüsse auf die zeitlichen Zusammenhänge zwischen Schmerzstimuli und Opioidboli.

Die Betrachtung der ähnlich konstruierten Studie von Funcke et al. (2021) mit Remifentanyl als Opioid erlaubt den Vergleich einer kontinuierlichen Remifentanylapplikation mit einer Titration über Boli von Sufentanyl wie in der vorliegenden Studie. In allen vier Studiengruppen zeigten sich sowohl kumulativ als auch zu fast allen Messzeitpunkten niedrigere ACTH- sowie Cortisolspiegel bei der kontinuierlichen Opioidtitration mit Remifentanyl. Besonders deutlich zeigte sich die niedrigere Hormonfreisetzung bei Verwendung von kontinuierlichem Remifentanyl im Vergleich zur Titration über Boli mit Sufentanyl in der Kontrollgruppe (ebd.). Dies unterstützt erneut die Bedeutung einer dynamischen, präzise an die nozizeptive Stimulation angepassten, bedarfsadaptierten Titration intraoperativer Opiode zur effektiveren Suppression der neuroendokrinen Stressreaktion.

4.4.5 Postoperative Nachbefragung

Die Auswertung der postoperativen Erholung nach 48 Stunden zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des allgemeinen Patientenzustands sowie der erfassten Körperfunktionen. Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Untersuchung von Funcke et al. (2021). Die im Median erreichte Punktzahl von 15 von 18 Punkten spiegelte – orientiert an der Erstuntersuchung sowie der deutschen Übersetzung des Fragebogens – eine adäquate postoperative Erholung wider (Myles et al. 1999, Eberhart et al. 2002). Weiterhin ergaben sich keine Gruppenunterschiede bei der Auswertung postoperativer Ruhe- sowie Belastungsschmerzen. Es zeigte sich zwar eine Tendenz zu den geringsten Schmerzen in der NOL-Gruppe, sowie den stärksten – bis zu fünffach höhere NRS-Werte – Schmerzen in der SPI-Gruppe, ein überzufälliger Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich aber statistisch nicht nachweisen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen demnach keine Zusammenhänge zwischen der Anwendung einzelner Monitore und der postoperativen Erholung.

Die Befragung nach 21 Tagen ergab keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Analyse von Miktions- und Defäkationsproblemen sowie bei der Objektivierung persistierender Schmerzen. In Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen zeigten auch weitere Studien bei der Erfassung postoperativer Schmerzen im Verlauf keine Differenzen (Berthoud et al. 2020, Funcke et al. 2021). Sabourdin et al. (2017) erfassten eine reduzierte Inzidenz chronischer Schmerzen drei Monaten nach Anwendung des PPI gegenüber einer Kontrollgruppe. Demzufolge ergeben sich keine Assoziationen zwischen der Anwendung eines speziellen Monitorsystems und der postoperativen Schmerzwahrnehmung. Die allgemeine Patientenzufriedenheit zeigte Unterschiede mit der besten Bewertung in der PPI-Gruppe gegenüber der schlechtesten in der Kontrollgruppe.

Zur Darlegung möglicher Konsequenzen der erfassten Unterschiede werden im Folgenden die klinischen Auswirkungen variierender intraoperativer Opioiddosierungen betrachtet.

4.5 Relevanz im klinischen Alltag

Die klinische Relevanz monitorgesteuerter Opioidtitration resultiert aus den Folgen intraoperativer Nozizeption sowie den Arzneimittelwirkungen von Opioiden. Nozizeptionsmonitore werden entwickelt, um mittels präziserer, bedarfsadaptierter Analgesie eine suffiziente Unterdrückung nozizeptiver Reize zu ermöglichen und gleichzeitig Überdosierungen zu verhindern. Das Ziel ist es, die im Folgenden beschriebenen, akuten und chronischen negativen Auswirkungen von Nozizeption sowie unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu reduzieren.

Bei der Betrachtung der Operationsbedingungen zeigt eine unzureichende Opioiddosierung ein erhöhtes Risiko plötzlicher, reflexvermittelter Patientenbewegungen und verringert somit die Patientensicherheit (Funcke et al. 2021).

Bei der Betrachtung akuter hämodynamischer Veränderungen löst eine inadäquate Suppression nozizeptiver Stimulation vermeidbare Stressepisoden mit Tachykardie, Hypertonie und erhöhter kardiozirkulatorischer Belastung aus (Guignard 2006, Cividjian et al. 2017). Daraus resultierende längere Liegezeiten und schwerere Krankheitsverläufe mit gesteigerter Letalität bei größeren operativen Eingriffen sind hinreichend bewiesen (Reich et al. 2002). Dementgegen steht das Risiko einer medikamenteninduzierten Kreislaufdepression mit arterieller Hypotension und Bradykardie bis hin zur Asystolie (Ippolito et al. 2016). Periphere sowie zerebrale Minderperfusionen mit hypoxischer Schädigung ischämiesensibler Gewebe, vor allem bei altersbedingt insuffizienten kardialen Kompensationsmechanismen, können die Folge sein (Gal et al. 2006).

Bei der Betrachtung endogener Stresshormone kann sich eine übermäßige Freisetzung als Folge einer unzureichenden Opioiddosierung negativ auf verschiedene Organsysteme auswirken. Zum einen kann ein Aldosteron-vermittelter, fehlbalancierter Volumenstatus zu einer erhöhten kardiozirkulatorischen Belastung führen (Iwasaki et al. 2015). Zudem reduziert eine renal afferente Vasokonstriktion die Nierenfunktion und erhöht das Risiko eines perioperativen akuten Nierenversagens – vor allem bei Vorschädigung (ebd.). Weiterhin resultiert eine cortisolinduzierte, reduzierte Darmaktivität in einer höheren Inzidenz paralytischer Ileii, besonders nach abdominellen Eingriffen. Darüber hinaus hemmen erhöhte Cortisolspiegel die Insulinsekretion und bewirken eine katabole Stoffwechsellage mit gesteigerter Insulinresistenz, Hyperglykämien und dem Abbau von Muskelmasse. Demzufolge treffen, in der Phase postoperativer Erholung, schwindende Energiereserven und eine erschwerte Mobilisation auf den gesteigerten Energiebedarf des

Postaggressionsstoffwechsels (ebd.). Weitere Auswirkungen erhöhter Glukose- und Cortisolspiegel sind eine verminderte Kollagensynthese, eine Beeinträchtigung der Immunantwort sowie höhere Inzidenzen von Wundheilungsstörungen und -infektionen (Khoo et al. 2017). Zudem zeigt sich eine cortisolassozierte erhöhte Inzidenz postoperativer kognitiver Dysfunktionen bis hin zum Delir (Kudoh et al. 2005). Im klinischen Alltag präsentieren bis zu 60 % aller älteren, von postoperativer kognitiver Dysfunktionen betroffenen Patient:innen verlängerte Krankenhausaufenthalte und höhere Mortalitätsraten nach großen Operationen (Manou-Stathopoulou et al. 2019). Weitere Auswirkungen sowie das Gesamtausmaß an peri- und postoperativen Konsequenzen einer gesteigerten neuroendokrinen Stressreaktion sind nicht abschließend geklärt.

Bei der Betrachtung des patientenindividuellen Schmerzempfindens zeigt die Datenlage keine eindeutigen Ergebnisse zu den Auswirkungen einer intraoperativ erhöhten nozizeptiven Aktivität. Grundlegend widerspricht die Notwendigkeit eines aktiven Bewusstseinszustandes zur Wahrnehmung von Schmerz einem negativen Einfluss erhöhter Nozizeption auf das subjektive Schmerzempfinden in Allgemeinanästhesie. Anders ist dies bei postoperativen Effekten, die jedoch weitgehend ungeklärt sind (Cividjian et al. 2017). Im Zusammenhang mit schmerzfreiem Patientenerwachen wurden wiederholt positive Auswirkungen einer suffizienten Opioidtherapie dokumentiert (Kehlet et al. 2006). Demgegenüber stehen mögliche Risiken einer inadäquaten Versorgung, wie früh einsetzende, intensivere Schmerzen im Aufwachraum sowie die Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses mit Chronifizierung (Kehlet et al. 2006, Werner et al. 2014). Die möglichen schwerwiegenden Folgen chronischer Schmerzen mit massiver Einschränkung der Lebensqualität (durch u. a. Depression, Schlaflosigkeit, mangelnde Resilienz Stress gegenüber, verändertes Essverhalten, eingeschränkte kognitive Fähigkeiten oder Immunschwäche, bis hin zum Suizid) verdeutlichen die Dringlichkeit maximaler Präventionsanstrengungen (Baliki und Apkarian 2015). Jedoch auch in der Akutphase kann bereits bei der Bewertung nozizeptiver Stimulation eine gesteigerte Sensitivität im Rahmen primärer und sekundärer Hyperalgesie auftreten. Grund hierfür können sowohl schmerzhafte Reize und lokale Mediatoren (Malik et al. 2017) als auch die Applikation von Opioiden sein (Guignard 2006, Fletcher und Martinez 2014). Heterogene Studienergebnisse zur Relevanz der schmerzinduzierten Hyperalgesie erlauben weder mit Blick auf die Aufwachraumphase, den semiakut-postoperativen Verlauf noch die Entwicklung chronischer Schmerzzustände eine klare Aussage (Kehlet et al. 2006, Werner et al. 2014, Kumar et al. 2017). Ebenso kontrovers diskutiert wird das klinische Ausmaß sowie die Prävalenz der Opioid-induzierten

Hyperalgesie (Colvin et al. 2019). In verschiedenen Studien zeigen sich eindeutig signifikant stärkere Schmerzzustände assoziiert mit einer intensiveren Opioidtherapie – besonders am ersten postoperativen Tag (Fletcher und Martinez 2014) sowie in der Langzeittherapie chronischer Schmerzen (Lee et al. 2011). Umstritten jedoch sind kausale Rückschlüsse auf deren Ursache. Mögliche Erklärungen sind sowohl veränderte afferente Verarbeitungspfade als Zeichen der Hyperalgesie bzw. Allodynie, als auch stärkere Schmerzen als Folge vielfältiger potentieller Einwirkungen, Pathologien und individueller Verläufe ohne neuropathologische Veränderungen (Colvin et al. 2019).

Bei der Betrachtung postoperativer Patientenerholung sind Schmerzen hinreichend als Ursache komplizierter Verläufe beschrieben worden (Colvin et al. 2019). Im Einklang damit zeigt die vorliegende Studie gegenläufige Assoziationen der gesamten Kohorte zwischen der Schmerzbelastung im Aufwachraum, sowie nach 48 Stunden und der postoperativen Erholung ($p = 0,013$). Zudem zeigten sich eine längere Verweildauer im Aufwachraum ($p = 0,029$) sowie kürzere Aufwachphasen ($p = 0,042$) bei niedrigerer intraoperativer Opioiddosis. Eine mögliche Erklärung verlängerter Aufwachraumzeiten sind stärkere Schmerzen im Aufwachraum. Neben intra- und postoperativen Schmerzzuständen können auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (bspw. als Folge einer überdosierten Opioidtherapie) die postoperative Erholung beeinträchtigen. Zu den relevantesten Nebenwirkungen zählen persistierende Vigilanzminderungen, respiratorische Insuffizienzen, PONV und delirante Zustände (Lüllmann et al. 2010, Ippolito et al. 2016). Besonders die postoperative Übelkeit verzögert die Patientenerholung, verlängert Aufwachraum- und Krankenhausaufenthalte und führt zu erneuter Hospitalisierung (Gan et al. 2014). Daraus ergeben sich neben gesundheitlichen Auswirkungen auch direkte Effekte auf alltägliche, perioperative Prozesse. Eine präzisere Opioidtherapie kann dabei die Versorgungsdauer der Patienten, die personelle sowie materielle Ressourcenbindung und die Krankenhausauslastung optimieren (Chen et al. 2010).

Deutlicher als bei der kurzfristigen Anwendung von Opioiden zeigt vor allem der längerfristige Einsatz klinisch relevante Auswirkungen, die eine bereichsübergreifende Notwendigkeit bedarfsadaptierter Opioiddosierungen verdeutlichen sollen. Zum einen erfordert die progrediente Toleranzentwicklung oftmals im Verlauf das Vielfache der Initialdosis, bei der sich unerwünschte Nebenwirkungen stärker potenzieren als der analgetische Effekt (Ramsin et al. 2008). Klinische Relevanz resultiert dabei vor allem aus einer progressiven Vigilanzminderung. Sie führt zu dauerhafter Bewusstseinsveränderung und beeinträchtigt Lebensqualität in der chronischen Schmerztherapie (ebd.) sowie zu

verzögertem Patientenerwachen bei perioperativer Anwendung (Ippolito et al. 2016). Zum anderen präsentiert sich das hohe Suchtpotenzial, dessen Gefahren im Zuge der Opiatkrise in den USA sowie am weltweiten Ausmaß missbräuchlicher Substanzenanwendung deutlich werden (Rose 2018). Zu den Opioid-assoziierten Erkrankungen zählen außerdem Immundefekte, besonders als Komplikation missbräuchlichen Konsums (Ramsin et al. 2008). Dabei können sich veränderte immunologische Prozesse jedoch bereits bei fachgerechter Langzeitmedikation sowie bei kurzzeitiger, intraoperativer Applikation zeigen (Beilin et al. 1996). Nachgewiesen wurde dies bereits 1996 in Form einer gesteigerten und prolongierten Suppression natürlicher Killerzellen als Konsequenz höherer, intraoperativer Opioiddosierungen (ebd.). Durch die postoperative Gabe hochpotenter Opiode wird die Proliferation und Aktivität von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen weiter gehemmt. Demgegenüber zeigt die Anwendung niedrigpotenter Substanzen (z. B. Tramadol) eine zügige Erholung der Zellzahl sowie eine rasche Aktivitätszunahme (Sacerdote 2000). Im Rahmen operativer Eingriffe treffen derartige Effekte auf eine hinreichend bewiesene verminderte Immunkompetenz als Folge chirurgischer Intervention (Ben-Eliyahu et al. 1999). Das klinische Ausmaß Opioid-assoziiierter, immunologischer Veränderungen, inklusive der Relevanz eines potentiell erhöhten Infektionsrisikos, sind Gegenstand aktueller Forschung. Ein weiterer Bereich derzeitiger Forschungsanstrengungen sind die Effekte applizierter Opiode auf individuelles Tumorstadium sowie den onkologischen Verlauf (Wall et al. 2019). Frühere Studien haben gezeigt, dass Opiode eine stimulierende Wirkung auf die onkologische Angiogenese und Neovaskularisation haben können (Gupta et al. 2002). Gleichzeitig wurde dem chirurgischen Eingriff selbst auch in diesem Zusammenhang ein Einfluss auf das Fortschreiten einer Tumorerkrankung zugesprochen (Ben-Eliyahu et al. 1999). Zusätzlich verschlechtert die oben beschriebene verminderte Immunkompetenz im Rahmen operativer Eingriffe die Abwehr gegenüber verbliebenen Tumorzellen und erhöht das Risiko eines Rezidivs oder Metastasen (Sessler 2008, Cusack und Buggy 2020). Ähnlich der immunologischen Effekte bedarf es auch bei den Opioid-induzierten Auswirkungen auf Tumore sowie deren klinische Relevanz weitere Untersuchungen, um bestehende Zusammenhänge umfassend zu verstehen.

Die hier beschriebenen potenziellen klinischen Auswirkungen variierender, intraoperativer Opioidmengen sollen die Notwendigkeit bedarfsgerechter Dosierungen sowie die Bedeutung der hier erfassten Unterschiede für den klinischen Alltag aufzeigen. Neben der

Optimierung intraoperativer Opioidtitration stellen alternative Forschungsansätze das Konzept der Opioid-basierten Analgesie als obligate Säule der Allgemeinanästhesie in seiner Bedeutung vermehrt in Frage. Derzeit etablierte Annahmen, wie die Unterdrückung spinalneuroner Hyperexzitabilität durch präventive Opioidapplikation vor dem Hautschnitt (Doleman et al. 2018) oder die Reduktion postoperativer Schmerzen durch intraoperative Opioide werden zunehmend kritisch hinterfragt. Der Vergleich von 23 randomisiert kontrollierten Studien mit über 1300 Patient:innen präsentiert bei Betrachtung postoperativer Schmerzen keine Unterschiede (2 h: $p = 0,38$, 12 h $p = 0,79$, 24 h $p = 0,93$) zwischen Studiengruppen gleicher operativer Eingriffe in Allgemeinanästhesie mit und ohne (keine Alternativsubstanz) Opioiden (Frauenknecht et al. 2019). Zudem zeigten Opioid-freie Allgemeinanästhesien eine um 20 % reduzierte PONV-Inzidenz (ebd.). Neben dem ersatzlosen Verzicht auf Opioide tritt vermehrt die Anwendung alternativer bzw. additiver Substanzen zur Suppression nozizeptiver Aktivität in den experimentellen Fokus. Nicht steroidale Antirheumatika, Metamizol, Alpha-2-Agonisten, Ketamin, Pregabalin, Gabapentin, Lidocain, Magnesium, Calcium-Antagonisten, Dexamethason oder Esmolol sind in verschiedenen Studien untersucht und mit einem breiten Spektrum therapeutischer Wirksamkeit bewertet worden (Mauermann et al. 2017, Brown et al. 2018, Fawcett und Jones 2018). Zusätzlich zur Kombination verschiedener Medikamente erlaubt der Einsatz regionaler sowie rückenmarksnaher Anästhesieverfahren eine Reduktion des systemischen Opioidbedarfs (Kumar et al. 2017). Auch wenn das vielversprechende Konzept supportiver bzw. alternativer Substanzen zur Vermeidung Opioid-induzierter Komplikationen zunehmend an Beachtung gewinnt, sind die Vorteile, Risiken, Wechselwirkungen sowie Kurz- und Langzeiteffekte noch unzureichend untersucht. Weitere Studien sind nötig, um eine multimodale bis Opioid-freie Versorgung zuverlässig beurteilen zu können und ggf. im klinischen Alltag der Anästhesiologie zu etablieren (Mauermann et al. 2017).

Für eine realitätsnahe Bewertung der vorliegenden Studienergebnisse ist die Berücksichtigung einiger, nachfolgend beschriebener Einschränkungen erforderlich.

4.6 Limitationen

Mit Blick auf das Studiendesign gilt es, folgende Aspekte bei der Interpretation der Ergebnisse kritisch zu bedenken.

Die Wahl der Prostatektomie als operativer Eingriff beschränkte das Studienkollektiv auf männliche, erwachsene Patienten, die eine potentielle geschlechter- und altersassoziierte Variabilität (Ellermeier und Westphal 1994, Aubrun et al. 2005) nicht widerspiegeln. Die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten bei anderen Patient:innenkollektiven und -konstitutionen (ausschlussrelevant vorerkrankt bzw. pharmakologisch vorbehandelt), einhergehend mit abweichenden Stressreaktionen und kardiozirkulatorischen Kompensationsmechanismen, ist nicht beurteilbar (Park et al. 2015). Rückschlüsse auf die Gesamtheit sind selbst nach Einbezug weiterer Literatur nur unter Berücksichtigung variabler Patient:innencharakteristika möglich.

Die Detektion der nozizeptiven Aktivität wies bei allen angewandten Messverfahren Ungenauigkeiten bei der Differenzierung zwischen nozizeptiver und nicht nozizeptiver sympathischer Stimulation auf. In diversen Studien zeigten kontinuierlich erfasste, kreislaufbasierte Indizes – wie der SPI und der NOL – wiederholt eine unzuverlässige Abgrenzung nozizeptiver Aktivität gegenüber hämodynamisch bedingten Veränderungen (Edry et al. 2016, Won et al. 2018). Die intermittierende Bewertung von Reflexantworten – wie im Falle des PPI – verspricht zumindest in der Theorie eine präzisere Erfassung rein nozizeptiver Stimuli. Im klinischen Gebrauch zeigte sich allerdings auch hier der kompromittierende Einfluss vegetativer sympathischer Aktivität (Sabourdin et al. 2018, 2020). Zudem vernachlässigte die lückenhafte Abbildung der nozizeptiven Aktivität – anders als bei der kontinuierlichen Messung des SPI und des NOL – potentiell ausgelöste Stimuli im messfreien Intervall.

Die Opioidgabe als Bolus-Prinzip wird im klinischen Alltag häufig eingesetzt und steigert somit die externe Datenvalidität der vorliegenden Ergebnisse. Gleichzeitig verringert sie – als intermittierende Intervention bei teilweise kontinuierlicher Nozizeptionserfassung – die Zuverlässigkeit zeitlicher Zusammenhänge zwischen der Detektion nozizeptiver Stimuli und der Opioidgabe. Die mittellange Halbwertszeit des eingesetzten Sufentanils (Zöllner und Schäfer 2008) hemmt potentiell länger als nötig das nozizeptive System und reduziert damit die Präzision der angestrebten bedarfsgerechten Titration. Zudem gilt es zu berücksichtigen, dass die Opioidtitration in der Kontrollgruppe den Eigenheiten lokaler Standards sowie dem subjektiven Ermessen variierender, betreuender Anästhesiolog:innen folgt.

Die Betrachtung der Stresshormonspiegel basierte auf einer Intervallmessung neuroendokriner Veränderungen zu vier Einzelzeitpunkten. Hieraus ergaben sich Assoziationen der endogenen Stressantwort zu sowohl operativ als auch anästhesiologisch induziertem Stress unter abweichender Opioidtherapie. Aufgrund messfreier Intervalle lassen sich jedoch unentdeckte Zusammenhänge nicht ausschließen.

Die Fallzahlplanung vorab – ausschließlich basierend auf der kumulativen Sufentanilgesamt-dosis – erfolgte vor dem Hintergrund potenziell variierender, intraoperativer Opioid-dosierungen zwischen den Gruppen. Weitere Unterschiede in den sekundären Endpunkten bleiben möglicherweise aufgrund einer unzureichenden Patientenzahl unentdeckt.

Unter Berücksichtigung der genannten Limitationen werden nachfolgend Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur gezogen. Nach Betrachtung des primären Endpunktes folgen Konklusionen der sekundären Endpunkte mit separater Bewertung der neuroendokrinen Stressreaktion.

4.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen unterschiedliche intraoperative Opioiddosierungen abhängig vom eingesetzten Nozizeptionsmonitor. Dem zugrunde liegt die unterschiedliche Bewertung der nozizeptiven Aktivität bei vergleichbarer perioperativer Stimulation abhängig vom eingesetzten Monitorsystem. Trotz höherer Sensitivität und Spezifität der hier angewandten Messverfahren gegenüber der herkömmlichen klinischen Beurteilung bei der Detektion nozizeptiver Aktivität ergibt sich ein breites Spektrum indexbasierter Opioiddosierungen. In der aktuellen Literatur zeigen sich sowohl im Einzelvergleich der Monitore mit einer Kontrollgruppe als auch in der Gegenüberstellung untereinander widersprüchliche Studienergebnisse. Dies verdeutlicht die unzureichende Validität der angewandten Monitore bei der Interpretation nozizeptiver Stimulation als Indikator intraoperativer Opioidtitration. Eine zuverlässige Nozizeptionserfassung erfordert eine differenziertere Messung sowie optimierte, präzisere Referenzbereiche. Hierfür werden weitere Studien mit Validierung der jeweiligen Zielbereiche nötig sein.

Die Auswertung der sekundären Endpunkte ergab trotz unterschiedlicher, intraoperativer Opioidmengen keine unterschiedlichen Aufwach- und Erholungszeiten sowie post-

operativen Schmerzzustände. Auch die aktuelle Literatur liefert derzeit keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen nozizeptiven Messverfahren und der individuellen, postoperativen Erholung. Folglich sind zum jetzigen Zeitpunkt keine Vorhersagen zu postoperativer Erholung, Schmerzzuständen oder individuellen Zeitintervallen nach monitorbasierter Titration der intraoperativen Opioide möglich. Die Betrachtung der Stresshormonspiegel erlaubt eine Bewertung (patho-) physiologischer Auswirkungen einer intraoperativen indexbasierten Opioidapplikation ohne den Einfluss individuell subjektiver Patientenwahrnehmung. Assoziationen zwischen niedrigen Opioiddosierungen und hohen Blutkonzentrationen von ACTH und Cortisol sowie umgekehrt wurden erfasst. Unterschiede in der Stresshormonkonzentrationen zwischen den Studiengruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten korrelieren mit früheren Untersuchungen, in denen Opioide zu einer Suppression der operativ induzierten, endogenen Stressreaktion führten. Um die endogene Stressreaktion in der klinischen Routine durch differenziertere, ggf. monitorbasierte Applikation derzeit gängiger Opioiddosierungen zu reduzieren, bedarf es weiterer Untersuchungen. In welchem Ausmaß die Ausprägung der perioperativen, neuroendokrinen Stressreaktion mit klinisch relevanten Folgen für den Organismus und die postoperative Patientengesundheit einhergeht, ist bisher nicht abschließend geklärt.

Zum jetzigen Zeitpunkt erweist sich keines der angewandten bzw. kommerziell erhältlichen Monitorsysteme als ausgereift, um nozizeptive Aktivität objektiv zu erfassen und eine indexbasierte Opioidtitration während der Allgemeinanästhesie zuverlässig zu ermöglichen. Potentielle Kurz- und Langzeitfolgen intraoperativer Nozizeption und Opioidapplikation sowie die Prävalenz von chronischen Schmerzen und missbräuchlichem Opioidkonsum verdeutlichen die Relevanz einer bedarfsadaptierten, intraoperativen Opioidtitration – ggf. unter Anwendung präziserer Nozizeptionsmonitore. Zukünftige Untersuchungen erfordern neben der Betrachtung der nozizeptiven Aktivität und intraoperativen Opioiddosierung auch die Beurteilung kurz- sowie langfristiger Patientenerholung, postoperativer Schmerzzustände, ablaufrelevanter Prozesszeiten, potentieller Komplikationen sowie unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Weitere Studien werden nötig sein, um eine differenzierte Detektion sowie präzise Interpretation der erfassten Indizes anhand valider Referenzbereiche zu ermöglichen und die monitorbasierte Nozizeptionserfassung sowie indexbasierte Opioidtitration für eine mögliche Anwendung in der klinischen Routine weiterzuentwickeln.

5 Zusammenfassung

ZIELSETZUNG: Die Dosierung intraoperativer Opiode beruht aktuell maßgeblich auf der Bewertung klinischer Parameter. Mit dem Ziel einer bedarfsgerechteren Opioiddosierung wurden verschiedene Messverfahren zur Erfassung nozizeptiver Aktivität mit unterschiedlichen Messgrundlagen entwickelt. Die vorliegende Pilotstudie untersuchte die Effekte einer nozizeptionsmonitorbasierter Sufentaniltitration gegenüber einer klinisch orientierten Dosierung.

METHODEN: In der vorliegenden Studie wurden 48 Patienten im Zuge einer radikalen retropubischen Prostatektomie in Allgemeinanästhesie mit Sevofluran und Sufentanil in vier Gruppen randomisiert. Die nozizeptive Aktivität wurde mithilfe des Surgical Pleth Index (SPI), des Pupillary Pain Index (PPI) und des Nociception Level Index (NOL) erfasst. Die intraoperative Sufentanilgabe orientierte sich an einem der drei Monitorsysteme bzw. der Beurteilung klinischer Parameter (Kontrolle). Primärer Endpunkt war die intraoperative Sufentanildosis. Zusätzlich wurden das postoperative Schmerzniveau und die Piritramiddosierungen im Aufwachraum, die Aufwach- und Erholungszeiten sowie die Hormonspiegel von ACTH und Cortisol im Verlauf als sekundäre Endpunkte erfasst. Die Daten wurden mittels Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Tests ausgewertet. Die Analyse der Hormonspiegel erfolgte mittels Regressionsanalyse mit einem gemischten Modell.

ERGEBNISSE: Die Sufentanilgesamtosis ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$) variierte zwischen den Gruppen (Median [Quartile]: Kontrolle: 5,6 [4,4–6,4], SPI: 7,2 [4,8–8,4], PPI: 2,0 [1,8–2,9], NOL: 3,8 [3,3–5,1]; Hodges–Lehmann-Schätzer [99%-KI], p-Wert: SPI vs. Kontrolle: $-1,6$ [$-3,7$ – $1,7$], $p = 0,128$; PPI vs. Kontrolle: $3,4$ [$2,0$ – $4,6$], $p < 0,001$; NOL vs. Kontrolle: $1,6$ [$-0,2$ – $3,3$], $p = 0,017$; NOL vs. PPI: $1,7$ [$0,6$ – $3,4$], $p < 0,001$; NOL vs. SPI: $-3,0$ [$-5,2$ – $0,2$], $p = 0,024$; PPI vs. SPI: $-5,1$ [$-6,6$ – $1,3$], $p < 0,001$). Die kumulativen Hormonspiegel als Flächenintegral (AUC) zeigten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. ACTH-Konzentrationen ($\text{ng}/\text{l} \times \text{min}$, \log_{10} , Mittelwert [99%-KI], p-Wert): NOL vs. PPI ($-1,079$ [$-1,950$ – $0,208$], $p = 0,001$) und SPI vs. PPI ($1,192$ [$0,317$ – $2,068$], $p = 0,001$); Cortisolkonzentrationen ($\mu\text{g}/\text{l} \times \text{min}$, Mittelwert [99%-KI], p-Wert): SPI vs. PPI ($46,710$ [$21,145$ – $72,274$], $p < 0,001$), SPI vs. NOL ($27,645$ [3163 – $52,126$], $p = 0,003$) und SPI vs.

Kontrolle (31,824 [6974–56,675], $p = 0,001$). Die weiteren sekundären Endpunkte zeigten keine Unterschiede.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Anwendung der Nozizeptionsmonitore resultierte in unterschiedlichen Sufentanilgesamtdosierungen. Geringere Dosierungen waren mit einer gesteigerten neuroendokrinen Stressreaktion assoziiert und umgekehrt. Diese Ergebnisse zeigen eine eingeschränkte Validität der Monitorsysteme zur indexbasierten Opioidtitration. Für den klinischen Routinegebrauch benötigen die untersuchten Nozizeptionsmonitore und die intraoperativen Zielbereiche der Nozizeptionsindizes noch weitere Entwicklungsarbeit.

Abstract

OBJECTIVE: Currently, the intraoperative titration of opioids is primarily based on the evaluation of clinical parameters. However, with the objective of a more accurate treatment, different monitoring devices have been developed to detect nociceptive activity and thereby guide intraoperative opioid administration. This presented pilot study investigated different effects resulting from nociceptor monitor-based sufentanil titration.

METHODS: 48 patients undergoing radical retropubic prostatectomy in general anesthesia with sevoflurane and sufentanil were randomized into four groups. The nociceptive activity was determined by using the Surgical Pleth Index (SPI), the Pupillary Pain Index (PPI) and the Nociception Level Index (NOL). The intraoperative titration of sufentanil was based on one of the three monitoring devices or the interpretation of clinical parameters by the attending anesthesiologist (control group). The primary endpoint was the amount of intraoperative sufentanil administration. Secondary endpoints were the time from end of narcosis to extubation, the postoperative pain level and total amount of piritramid consumption in the postanesthesia care unit, the duration of time in postanesthesia care unit until fit-for-discharge and the release of stress hormones (plasma levels of adrenocorticotrophic hormone [ACTH] and serum cortisol) at four different time points during the day of surgery. All data were analyzed by Kruskal-Wallis- and Mann-Whitney-U-tests. In addition, hormone concentrations were analyzed by linear mixed model and area under the curve (AUC) analysis for group comparisons and time effects of stress hormones.

RESULTS: The sufentanil administration in total ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg} \times 10^3$) varied between the groups (median [quartiles]: control: 5,6 [4,4–6,4], SPI: 7,2 [4,8–8,4], PPI: 2,0 [1,8–2,9], NOL: 3,8 [3,3–5,1]; Hodges–Lehmann-estimator [99%-confidence interval], p-value: SPI vs. control: $-1,6$ [$-3,7$ – $-1,7$], $p = 0,128$; PPI vs. control: $3,4$ [$2,0$ – $4,6$], $p < 0,001$; NOL vs. control: $1,6$ [$-0,2$ – $3,3$], $p = 0,017$; NOL vs. PPI: $1,7$ [$0,6$ – $3,4$], $p < 0,001$; NOL vs. SPI: $-3,0$ [$-5,2$ – $0,2$], $p = 0,024$; PPI vs. SPI: $-5,1$ [$-6,6$ – $-1,3$], $p < 0,001$). AUC analysis showed differences in cumulative hormone concentrations (mean [99%-confidence interval], p-value) of ACTH levels ($\text{ng}/\text{l} \times \text{min}$, \log_{10}) between the groups NOL vs. PPI ($-1,079$ [$-1,950$ – $0,208$], $p = 0,001$) and SPI vs. PPI ($1,192$ [$0,317$ – $2,068$], $p = 0,001$) as well as differences of cortisol levels ($\mu\text{g}/\text{l} \times \text{min}$) between the groups SPI vs. PPI ($46,710$ [$21,145$ – $72,274$], $p < 0,001$), SPI vs. NOL ($27,645$ [3163 – $52,126$], $p = 0,003$) and SPI vs. control

(31,824 [6974–56,675], $p = 0,001$). The secondary endpoints showed no differences between the groups.

CONCLUSIONS: The use of nociception monitoring devices resulted in strongly diverging total amounts of sufentanil administration. Lower doses were associated with increased neuroendocrinological stress response and vice versa. Titration by SPI caused no opioid reduction compared to the control group but was associated with a reduced endocrine stress response. These results show only a limited validity for each nociception monitoring device. At this stage, the three investigated nociception monitoring devices and the target ranges of the nociception indices need further development.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropin
ANOVA	Unifaktorielle Varianzanalyse
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area-under-the-curve
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispektralindex
I.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
Kontrolle	Kontrollgruppe
Log	Logarithmus
NOL	Nociception Level
NRS	Numerische Rating-Skala
PONV	Postoperative nausea and vomiting
PPI	Pupillary Pain Index
QoR	Quality of Recovery
SPI	Surgical Pleth Index
ToF	Train of Four
UKE	Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
ZNS	Zentrales Nervensystem

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

<i>Schematische Darstellung zeitlicher Abläufe im perioperativen Management.....</i>	<i>16</i>
<i>CARESCAPE™ B650 von General Electric Healthcare, Helsinki, Finnland.....</i>	<i>18</i>
<i>Surgical Pleth Index (SPI) im Display des Patientenmonitors CARESCAPE™ B650</i>	<i>18</i>
<i>AlgiScan® – Pupilläres Analgesiemeter von IDMED, Marseille, Frankreich</i>	<i>19</i>
<i>Pupillary Pain Index (PPI) im Display des Patientenmonitors AlgiScan®</i>	<i>19</i>
<i>PMD200™ von Medasense Biometrics Ltd., Ramat-Gan, Israel</i>	<i>20</i>
<i>Nociception Level Index (NOL) im Patientenmonitor des PMD200™.....</i>	<i>20</i>
<i>Flowchart – Patientenfluss.....</i>	<i>24</i>
<i>Sufentanilgesamtdosis pro Studiengruppe.....</i>	<i>28</i>
<i>Sufentanildosis adjustiert für die Operationsdauer und das Körpergewicht</i>	<i>29</i>
<i>Zeitlicher Verlauf der ACTH-Konzentrationen zu einzelnen Blutentnahmezeitpunkten.....</i>	<i>36</i>
<i>Zeitlicher Verlauf der Cortisolkonzentrationen zu einzelnen Blutentnahmezeitpunkten</i>	<i>36</i>
<i>Streudiagramm der Gesamtmenge an verabreichtem Sufentanil bis zum OP-Ende und der Plasmakonzentration von ACTH am OP-Ende getrennt nach den vier Studiengruppe.....</i>	<i>38</i>
<i>Streudiagramm der Gesamtmenge an verabreichtem Sufentanil bis zum OP-Ende und der Serumkonzentration von Cortisol am OP-Ende getrennt nach den vier Studiengruppe.....</i>	<i>39</i>

Tabellen

<i>Biometrische Stammdaten der Studienpatienten</i>	<i>25</i>
<i>Standardisierte Mittelwertdifferenzen im Paarvergleich der Stammdaten</i>	<i>26</i>
<i>Intra- und postoperative Variablen</i>	<i>27</i>
<i>Gruppenvergleich der postoperativen Aufwachzeiten.....</i>	<i>30</i>
<i>Gruppenvergleich der postoperativen Verweildauer im Aufwachraum.....</i>	<i>31</i>
<i>Gruppenvergleich des maximalen Schmerzniveaus im Aufwachraum</i>	<i>32</i>
<i>Gruppenvergleich der postoperativen Piritramiddosis.....</i>	<i>32</i>
<i>Perioperative ACTH-, Coritsol- und Gesamtproteinkonzentrationen im Blut.....</i>	<i>33</i>
<i>Perioperative ACTH- und Cortisolkonzentrationen adjustiert für eine Gesamtproteinkonzentration von 64 g/l im Blutplasma</i>	<i>34</i>
<i>Post-hoc Vergleich der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut zwischen den Studiengruppen mithilfe des linearen gemischten Models</i>	<i>35</i>
<i>Kumulative ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Blut als area under the curve (AUC) im zeitlichen Verlauf vom Anästhesiebeginn bis zur Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum.....</i>	<i>37</i>
<i>Gruppenvergleich des Quality of Recovery Score am 2. postoperativen Tag.....</i>	<i>40</i>
<i>Gruppenvergleich der Schmerzen (Ruhe und Belastung) am 2. postoperativen Tag.....</i>	<i>41</i>
<i>Gruppenvergleich der Follow-up Fragebögen am 21. postoperativen Tag.....</i>	<i>41</i>

8 Literaturverzeichnis

- Abdi H (2007) *Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons*. Encyclopedia of Measurement and Statistics. Sage. 2. Auflage. 103-107.
- American Society of Anesthesiologists (2004) *Standards. Guidelines and Statements*.
- Apkarian AV (2019) Definitions of nociception, pain, and chronic pain with implications regarding science and society. *Neurosci Lett*. 702:1-2.
- Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B (2005) Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 103:156-160.
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA et al. (2008) Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 358:1097–1108.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (2020) *S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen*. Verfügbar: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale-Volumentherapie-Erwachsene_2020-10.pdf (Letzter Zugriff am 23.11.2021)
- Bai WY, Yang YC, Teng XF, Wan YX, Wei W, Zhu JC (2018) Effects of Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation on the Stress Response During Extubation After General Anesthesia in Elderly Patients Undergoing Elective Supratentorial Craniotomy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 30(4):337-346.
- Baliki MN, Apkarian AV (2015) Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 87(3):474-91.
- Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN (2003) Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*. 91:347-352.
- Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H (1996) Effects of Anesthesia Based on Large Versus Small Doses of Fentanyl on Natural Killer Cell Cytotoxicity in the Perioperative Period, *Anesth Analg*. 82:492-497.
- Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G (1999) Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*. 80(6):880-8.
- Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R (2013) Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. 27:659-668.
- Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, Bauer M, Hinz JM (2013) Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth*. 110:622.

- Berthoud V, Nguyen M, Appriou A, Ellouze O, Radhouani M, Constandache T, et al. (2020) Pupillometry pain index decreases intraoperative sufentanyl administration in cardiac surgery: a prospective randomized study. *Sci Rep.* 10(1):21056.
- Blobner M, Frick CG, Stauble RB, Feussner H, Schaller SJ, Unterbuchner C, Lingg C, Geisler M, Fink H (2015) Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc.* 29:627-636.
- Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I (2012) Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *Br J Anaesth.* 108:648-654.
- Brennan MJ (2013) The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med* 126:12-18
- Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M (2018) Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice, *Anesth Analg.* 127(5):1246-1258.
- Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW (1999) Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: Relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology.* 36:44-52.
- Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Ilies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B (2010) Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology.* 112:1175-83
- Chen X, Thee C, Gruenewald M, Ilies C, Hocker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B (2012) Correlation of surgical pleth index with stress hormones during propofol-remifentani anaesthesia. *ScientificWorldJournal.* 879158
- Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L (2017) Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 31:445e467.
- Cleff T (2019) *Angewandte Induktive Statistik und Statistische Testverfahren.* Springer Gabler. 1. Auflage. 202-206.
- Cohen J. (1988) *Statistical Power Analysis of the Behavioral Science.* Lawrence Erlbaum Associates. 2. Auflage. 56.
- Colombo R, Raimondi F, Corona A, Rivetti I, Pagani F, Porta vD (2014) Comparison of the surgical Pleth index with autonomic nervous system modulation on cardiac activity during general anaesthesia: a randomised cross-over study. *Eur J Anaesthesiol.* 31:76-84.
- Colvin LA, Bull F, Hales TG (2019) Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet.* 393(10180):1558-1568.
- Cusack B, Buggy DJ (2020) Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 20(9):321–328.

- Desborough JP (2000) The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 85:109-117.
- Derbyshire DR, Smith G (1984) Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth.* 56:725–739.
- Dieffenbach JF (1847) *Der Äther gegen den Schmerz.* Verlag von August Hirschmann. 1.
- Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Bhattacharjee D, Lund JN, Williams JP (2018) Pre-emptive and preventive opioids for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database of Syst Rev.* 12(12):CD012624.
- Dostalova V, Schreiberova J, Bartos M, Kukralova L, Dostal P (2019) Surgical Pleth Index and Analgesia Nociception Index for intraoperative analgesia in patients undergoing neurosurgical spinal procedures: a comparative randomized study. *Minerv Anesthesiol.* 85:1265-72.
- Eberhart LH, Greiner S, Geldner G, Wulf H (2002) Patient evaluation of postoperative recovery. An evaluation of the QoR scores in 577 patients. *Anaesthesist.* 51:463-466.
- Eckart WU (2011) *Illustrierte Geschichte der Medizin.* Springer Verlag. 139-141.
- Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI (2016) Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor, *Anesthesiology.* 125:193-203.
- Eid M, Gollwitzer M, Schmitt M (2017) *Statistik und Forschungsmethoden.* Beltz. 5. Auflage. 629 ff., 676 ff., 727 ff.
- Ellermeier W, Westphal W (1995) Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli, *Pain.* 61:435-439.
- Evans JM (1987) Pain and awareness during general anaesthesia. *Lancet.* 2(8566):1033
- Fawcett WJ, Jones CN (2018) Bespoke intra-operative anaesthesia – the end of the formulaic approach. *Anaesthesia.* 73:1062.
- Fletcher D, Martinez V (2014) Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 112(6):991-1004.
- Franks NP (2006) Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol.* 147:72-81.
- Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E (2019) Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 74:651-662.
- Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C (2009) Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia.* 64:82–89.
- Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. (2017) Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General

- Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*. 127(2):272-83.
- Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wesseler S, Beyer B, Fischer M, et al (2021) Nociception-monitor-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 126(2):516-524.
- Furuya K, Shimizu R, Hirabayashi Y, Ishii R, Fukuda H (1993) Stress hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth*. 40(5):435-439.
- Gal J, Bogar L, Acsady G, Kertai MD (2006) Cardiac risk reduction in non-cardiac surgery: the role of anaesthesia and monitoring techniques. *Eur J Anaesthesiol*. 23(8):641-648.
- Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. (2014) Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 118:85-113.
- Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Hocker J, Hanss R, Scholz J, et al. (2009) Influence of different remifentanyl concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 103(4):586-93.
- Gruenewald M, Ilies C (2013) Monitoring the nociception-antinociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 27:235-47.
- Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B (2014) Sufentanyl administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. 112:898-905.
- Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B (2015) Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanyl anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 81(5):480-9.
- Gruenewald M, Harju J, Preckel B, Molnár Z, Yli-Hankala A, Roskopf F, Koers L, Orban A, Bein B, AoA Study Group, et al. (2021) Comparison of adequacy of anaesthesia monitoring with standard clinical practice monitoring during routine general anaesthesia: An international, multicentre, single-blinded randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 38(1):73-81.
- Guglielminotti J, Mentré F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D (2013) Assessment of pain during labor with pupillometry: A prospective observational study. *Anesth Analg*. 116:1057-62.
- Guignard B (2006) Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 20(1):161-80.
- Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP (2002) Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 62(15):4491-8.
- Hirose M, Kobayashi Y, Nakamoto S, Ueki R, Kariya N, Tatara T (2018) Development of a Hemodynamic Model Using Routine Monitoring Parameters for Nociceptive

- Responses Evaluation During Surgery Under General Anesthesia. *Med Sci Monit.* 24: 3324-31.
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) (2011) Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 41(6):1073-93.
- Hocker J, Broch O, Grasner JT, Gruenewald M, Ilies C, Steinfath M, et al. (2010) Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *Br J Anaesth.* 105(2):150-4.
- Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A (2007) Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 98:447-455.
- Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, Thee C, Hocker J, Hanss R, et al. (2010) Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 105(4):533-7.
- Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, Thee C, Hanf J, Hanss R, et al. (2012) The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia.* 67(5):508-13.
- International Association of the Study of Pain (2020) *Classification of Chronic Pain.* Second Edition. 209-214.
- Ippolito A, Raimann F, Warszawska K, Pape A (2016) *Opioides in der Anästhesie.* Arzneimitteltherapie. 34:235–42.
- Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D (2015) Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 53(3):99-104.
- Jain N, Gera A, Sharma B, Sood J, Chugh P (2019) Comparison of Surgical Pleth Index-guided analgesia using fentanyl versus conventional analgesia technique in laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 85:358-65.
- Jensen EW, Valencia JF, Lopez A, Anglada T, Agusti M, Ramos Y, et al. (2014) Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 58(8):933-41.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ (2006) Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 367(9522):1618-25.
- Khoo B, Boshier PR, Freethy A, Tharakan G, Saeed S, Hill N, Tan T, et al. (2017) Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 87(5):451-458.
- Kim JH, Jwa EK, Choung Y, Yeon HJ, Kim SY, Kim E (2020) Comparison of Pupillometry With Surgical Pleth Index Monitoring on Perioperative Opioid Consumption and Nociception During Propofol-Remifentanyl Anesthesia: A Prospective Randomized Controlled Trial, *Anesth Analg.* 131(5):1589-1598.

- Kohn W (2005) *Statistik - Datenanalyse und Wahrscheinlichkeitsrechnung*. Springer Verlag. 454-461.
- Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T (2005) Postoperative Interleukin-6 and Cortisol Concentrations in Elderly Patients with Postoperative Confusion. *Neuroimmunomodulation*. 12(1):60-66.
- Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL (2017) A review of opioid-sparing modalities in perioperative pain management: methods to decrease opioid use postoperatively. *Anesth Analg*. 125(5):1749-60.
- Larson MD, Sessler DI, Eger EI, Tayefeh F, et al. (1997) Time-dependent changes in heart rate and pupil size during desflurane or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 85(6):1362-6.
- Lauterbacher S, Peters JH, Heesen M, Scheel J, Kunz M (2017) Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neurosci Biobehav Rev*. 75:104-113.
- Ledowski T, Bein B, Hanss R, et al. (2005) Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg*. 101:1700-1705.
- Ledowski T, Burke J, Hruby J. (2016) Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. *Br J Anaesth*. 117(3):371-4.
- Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L (2011) A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain physician*. 14(2):145-161.
- Lichtner G, Auksztulewicz R, Velten H, et al. (2018) Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 121(1):291-302.
- Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. (2010) PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010:1194-7.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010) *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen*. Georg Thieme Verlag. 17. Auflage. 289.
- Malik OS, Kaye AD, Urman RD (2017) Perioperative Hyperalgesia and Associated Clinical Factors, *Curr pain headache rep*. 21(1):4.
- Manchikanti L, Sanapati J, Benyamin RM, Atluri S, Kaye AD, Hirsch JA (2018) Reframing the Prevention Strategies of the Opioid Crisis: Focusing on Prescription Opioids, Fentanyl, and Heroin Epidemic, *Pain Physician*. 21:309-326.
- Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL (2019) Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anesth*. 123(5):570-583.

- Martini CH, Boon M, Broens SJ, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. (2015) Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 123(3):524-34.
- Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O (2017) Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 31(4):533-545.
- Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, Olofsen E, van Velzen M, Dahan A (2019) Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial, *Anesthesiology*. 130(5):745-755.
- Meijer FS, Honing M, Roor T, et al. (2020) Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial, *Br J Anaesth*. 125(6):1070-1078.
- Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, Fuchs-Buder T (2003) Laryngeal Morbidity and quality of tracheal intubation. *Anesthesiology*. 98:1049-1056.
- Myles PS, Hunt JO, Nightingale CE, Fletcher H, Beh T, Tanil D, Nagy A, Rubinstein A, Ponsford JL (1999) Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesth Analg*. 88:83-90.
- Oliveras JL, Besson JM, Guilbaud G, Liebeskind JC (1974) *Behavioral* and electrophysiological evidence of pain inhibition from midbrain stimulation in the cat. *Exp Brain Res*. 20:32-44.
- Park JH, Lim BG, Kim H, Lee IO, Kong MH, Kim NS (2015) Comparison of Surgical Pleth Index-guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children: A Randomized Controlled Trial, *Anesthesiology*. 122(6):1280-7.
- Raft J, Coulombe MA, Renaud-Roy E, Tanoubi I, Verdonck O, Fortier LP, et al. (2020) Impact of intravenous phenylephrine bolus administration on the nociceptive level index (NOL). *J Clin Monit Comput*. 34(5):1079-86.
- Ramsin B, Trescot AM, Detta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R (2008) Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 11:105-120.
- Reich DL, Bennett-Guerrero E, Bodian CA, Hossain S, Winfree W, Krol M (2002) Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. *Anesth Analg*. 95(2):273-277.
- Renaud-Roy E, Stockle PA, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dube P, et al. (2019) Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Can J Anaesth*. 66(9):1049-61.
- Rhudy JL, France CR (2007) Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*. 128(3):244-53.

- Rose (2018) Are Prescription Opioids Driving the Opioid Crisis? Assumptions vs Facts. *Pain medicine*. 19(4):793-807.
- Rowbotham DJ (2001) Endogenous opioids, placebo response, and pain. *Lancet*. 357:1901-1902.
- Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye ML, Dadure C, et al. (2017) Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology*. 127(2):284-92.
- Sabourdin N, Peretout JB, Khalil E, Guye ML, Louvet N, Constant I (2018) Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion: A Crossover Randomized Pilot Study. *Anesth Analg*. 126(1):70-7.
- Sabourdin N, Meniolle F, Chemam S, Rigouzzo A, Hamza J, Louvet N, et al. (2020) Effect of Different Concentrations of Propofol Used as a Sole Anesthetic on Pupillary Diameter: A Randomized Trial. *Anesth Analg*. 131(2):510-7.
- Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai AE (2000) The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 90(6):1411-4.
- Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, Heeremans EH, De Smet T, et al. (2014) Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia. *Anesth Analg*. 119(2):288-301.
- Schmidt RF, Schaible HG (2006) *Neuro- und Sinnesphysiologie*, Springer Verlag. 229-239.
- Schricker T, Carli F, Schreiber M, et al. (2000) Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg*. 90:450-455.
- Schuhmacher M, Schulgen G (2007) *Methodik klinischer Studien, Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. Springer Verlag. 2. Auflage. 16-17.
- Sessler DI (2008) Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur J Cancer Prev*. 17(3):269-272.
- Shirozu K, Setoguchi H, Tokuda K, Karashima Y, Ikeda M, Kubo M, Nakamura K, Hoka S (2017) The effects of anesthetic agents on pupillary function during general anesthesia using the automated infrared quantitative pupillometer, *J Clin Monit Comput*. 31(2):291-296.
- Stockle PA, Julien M, Issa R, Decary E, Brulotte V, Drolet P, et al. (2018) Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 84(10):1160-8.
- Storm H (2008) Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 21(6):796-804.

- Striebel HW (2010) *Die Anästhesie – Grundlagen und Praxis*. Springer Verlag. 2. Auflage. 4-8, 129-135, 169-172, 195.
- Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyært NB, Mortier EP (2007) Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth.* 99(3):359-67.
- Torensma B, Oudejans L, Van Velzen M, Swank D, Niesters M, Dahan A (2017) Pain sensitivity and pain scoring in patients with morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 13:788-795.
- Traynor C, Hall GM (1981) Endocrine and metabolic changes during surgery, *Br J Anaesth.* 53(2):153-160.
- Van Poppel H, Everaerts W, Tosco L, Joniau S (2019) Open and robotic radical prostatectomy, *Asian Journal of Urology.* 6:125-128.
- Vide S, Castro A, Antunes P, Lima D, Larson M, Gambus P, et al. (2020) Pharmacodynamic modelling of the effect of remifentanil using the Pupillary Pain Index. *J Clin Monit Comput.* 34(2):319-24.
- Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ (2019) Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 123(2):135-50.
- Werner MU, Kongsgaard UE (2014) Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth.* 113(1):1-4.
- Wildemeersch D, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G (2018) Pain assessment by pupil dilation reflex in response to noxious stimulation in anaesthetized adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 62(8):1050-1056.
- Won YJ, Lim BG, Lee SH, Park S, Kim H, Lee IO (2016) Kong, M. H., Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anesthesia: A randomized controlled trial, *Medicine (Baltimore).* 95:e4743.
- Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H (2018) Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res.* 46(11):4386-98.
- Wu Y, Zhang L, Yin G, Liu Y, Chen L (2019) Stress Response to Propofol versus Isoflurane Anesthesia in Patients Undergoing Gastric Surgery, *J Coll Physicians Surg Pak.* 29(3):201-204.
- Zedler BK, Saunders WB, Joyce AR, Vick CC, Murrelle EL (2018) Validation of a Screening Risk Index for Serious Prescription Opioid-Induced Respiratory Depression or Overdose in a US Commercial Health Plan Claims Database. *Pain medicine.* 19(1):68-78.
- Zöllner C, Schäfer M (2008) Opioids in anesthesia. *Anaesthesist.* 57:729-740.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Rainer Nitzschke sowie Frau Dr. Sandra Funcke für die ausgezeichnete Betreuung. Vielen Dank für Eure Hilfe vom ersten Patienten bis zur letzten Zeile, Eure Zeit und die viele Mühe, die Ihr so selbstverständlich aufgebracht habt.

Weiterhin möchte ich mich beim Team der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie sowie den Mitarbeiter:innen der Martini-Klinik für die stets freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt Dr. Hans Pinnschmidt für die kompetente Unterstützung bei der statistische Datenauswertung.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Charlotte Brinkmann. Deine Motivation und Deine herzliche Art haben viele Tage leichter gemacht.

Bei meinen Eltern und meinem Bruder möchte ich mich für Eure jahrelang uneingeschränkte Unterstützung, Eure vielen guten Worte und Euer ewig offenes Ohr bedanken. Ihr habt nie an mir gezweifelt.

Zuletzt möchte ich mich bei Charlotte Jung für Deine vielen Gedanken, Fragen und Ideen bedanken, die spürbaren Einfluss in dieser Arbeit hinterlassen haben. Besonders zu schätzen aber weiß ich Deine Geduld, die unzähligen Kleinigkeiten, mit denen Du mich immer wieder neu motivierst und Deine Zuversicht, mit der Du an mich glaubst.

10 Lebenslauf

Stefan Wessler

*29.06.1990 in Georgsmarienhütte

BILDUNGSWEG

- 05/2021 **Approbation als Arzt**
- 10/2014 - 05/2021 **Studium der Humanmedizin**
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- 04/2013 - 03/2016 **Stipendium zur weiteren beruflichen Qualifizierung**
SBB - Stiftung für Begabtenförderung
- 06/2011 - 06/2013 **Ausbildung zum Rettungsassistenten**
DRK Rettungsdienst gGmbH Hannover, Hannover, Deutschland
DRK Rettungsschule Münster, Münster, Deutschland
- 07/2002 - 06/2010 **Allgemeine Hochschulreife**
Gymnasium Bad Iburg, Bad Iburg, Deutschland

BERUFLICHE ERFAHRUNG

- Sei 11/2021 **Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie**
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf – Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
- 11/2018 – 05/2020 **Rettungsassistent**
Berufsfeuerwehr Hamburg, Hamburg, Deutschland
- 11/2017 – 10/2018 **Studentische Aushilfe in der pädiatrischen Notaufnahme**
Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg, Deutschland
- 07/2013 - 10/2017 **Rettungsassistent**
ASB Rettungsdienst gGmbH, Hamburg, Deutschland
Berufsfeuerwehr Hamburg, Hamburg, Deutschland
- 08/2010 - 01/2011 **Zivildienst in der Pflege** einer orthopädischen Rehabilitationsklinik
Parklinik Bad Rothenfelde, Bad Rothenfelde, Deutschland

11 Anhang

11.1 Fragebogen „Quality of Recovery“ (2. postoperativer Tag)



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Prof. Dr. med. Christian Zöllner
Klinikdirektor

Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz
Ärztlicher Leiter des Zentrums
und Klinikdirektor

PD Dr. med. Rainer Nitzschke
Oberarzt

r.nitzschke@uke.de

www.uke.de

The MOGADA Study Monitor-Guided Analgesia During General Anesthesia

Patientenfragebogen zur postoperativen Erholung

Sehr geehrter Patient, wie haben Sie sich in den letzten Stunden seit der Rückkehr aus dem Aufwachraum nach Ihrer Operation gefühlt?

	Überhaupt nicht	Manchmal	Die meiste Zeit
Ich habe mich insgesamt gut gefühlt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andere haben mir geholfen (besonders die Ärzte und Schwestern).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich konnte Erklärungen und Anweisungen verstehen und war klar im Kopf.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich konnte ohne Hilfe auf die Toilette gehen und meine Körperpflege selbst (ohne Hilfe) erledigen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich konnte gut Wasser lassen und Magen und Darm funktionieren problemlos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich konnte problemlos durchatmen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich hatte Kopf-, Rücken-, oder Muskelschmerzen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich hatte Übelkeit oder musste würgen oder erbrechen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich hatte zeitweise starke Schmerzen oder mittelstarken Dauerschmerz.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wie stark sind Ihre Schmerzen im Moment in Ruhe?

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

Kein Schmerz

Stärkst vorstellbar

Und wie stark sind Ihre Schmerzen im Moment bei Belastung (Husten, Bewegung)?

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

Kein Schmerz

Stärkst vorstellbar

Vielen herzlichen Dank für Ihre Mithilfe in der Studie!

Gerichtsstand: Hamburg
Körperschaft des öffentlichen Rechts
UST-Id: DE 21 8618 948

Bank: HSH Nordbank | BIC: HSHNDE33
BLZ: 210 500 00 | Konto: 104 364 000
IBAN: DE97 2105 0000 0104 3640 00

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorstandsvorsitzender)
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Gromus | Joachim Pröll | Martina Saurin (komm.)



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

11.2 Fragebogen „Patientenzufriedenheit“ (21. postoperativer Tag)



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

The MOGADA Study

Monitor-Guided Analgesia During General Anesthesia
Fragebogen zur postoperativen Erholung



Sehr geehrter Patient,

Sie haben im Rahmen Ihres Klinikaufenthaltes in der Martini-Klinik eine Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) von Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erhalten.

Vor der Operation waren Sie damit einverstanden, an einer klinischen Studie der Klinik für Anästhesiologie teilzunehmen. Heute möchten wir uns im Rahmen dieser Studie nach Ihrer postoperativen Erholung nach der Entlassung erkundigen. Dafür möchten wir Sie bitten, die folgenden vier Fragen auf diesem Fragebogen zu beantworten und den ausgefüllten Fragebogen in dem frankierten Rückumschlag zurück zu senden.

1. Haben Sie heute noch Schmerzen im OP-Gebiet?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Wenn ja, wie stark:		
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8
<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10	
kein Schmerz $\xrightarrow{\hspace{10em}}$ stärkst vorstellbar		
2. Haben Sie Probleme beim Wasserlassen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
3. Haben Sie Probleme mit dem Stuhlgang?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
4. Waren Sie zufrieden mit der Narkose zur Operation?	Geben Sie gerne eine Schulnote von 1 (sehr gut) bis 6 (unzureichend).	
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Die Mitarbeiter der Martini-Klinik und der Klinik für Anästhesiologie des UKE möchten sich auf diesem Weg bei Ihnen für die Unterstützung der Studie bedanken.

Wir wünschen Ihnen eine gute Besserung und eine hoffentlich schnelle und möglichst vollständige Genesung.

PD Dr. med. Rainer Nitzschke
E-Mail: r.nitzschke@uke.de

11.3 Studienassoziierte Publikationen

- 1) Funcke S, Pinnschmidt HO, Wessler S, Brinkmann C, Beyer B, Jazbutyte V, Behem, CR, Trepte C, Nitzschke R (2020) Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release: A Randomized Controlled Pilot Study. *Anesth Analg.* 130(5):1264-7.

- 2) Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wessler S, Beyer B, Fischer M, Nitzschke R (2021) Nociception-monitor-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy. A randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 126(2):516-24.

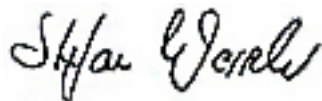
12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Stefan G. J. J. J.', written in a cursive style.