

**Vorhersagekraft von drei verschiedenen
Nozizeptionsmonitoren für moderate bis starke
postoperative Schmerzen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Mahshid Shadloo
aus
Hamburg

2024

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 27.06.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Betreuer:in/Gutachter:in der Dissertation:	Prof. Dr. Stefanie Brassens
Gutachter:in der Dissertation:	PD Dr. Rainer Nitzschke
Vorsitz der Prüfungskommission:	Prof. Dr. Stefanie Brassens
Mitglied der Prüfungskommission:	PD Dr. Michael F. Nentwich
Mitglied der Prüfungskommission:	PD Dr. Regine Klinger
Datum der mündlichen Prüfung:	27.06.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	5
2	Einleitung.....	6
2.1	Perioperative Schmerztherapie.....	6
2.2	Schmerz und Nozizeption.....	7
2.3	Steuerung der intraoperativen Schmerztherapie.....	9
2.4	Nozizeptionsmonitoring.....	11
3	Material und Methoden.....	13
3.1	Studiendesign.....	13
3.2	Ethikvotum.....	13
3.3	Aufklärung und Einwilligung.....	13
3.4	Einschlusskriterien.....	14
3.5	Ausschlusskriterien.....	14
3.6	Verwendete Nozizeptionsmonitore.....	16
3.6.1	Surgical Pleth Index (SPI).....	16
3.6.2	Pupillometrie (Pupillary Pain Index, PPI).....	17
3.6.3	Nociception Level Index (NOL).....	20
3.7	Studienablauf.....	22
3.8	Primäre und sekundäre Endpunkte.....	24
3.9	Fallzahlberechnung.....	24
3.10	Statistische Auswertung.....	25
4	Ergebnisse.....	28
4.1	Studienkollektiv.....	28
4.2	Postoperative Parameter.....	33
4.2.1	Postoperative Schmerzangaben und Opioidverbrauch.....	33
4.3	Primärer Endpunkt.....	35
4.4	Sekundäre Endpunkte.....	37
4.4.1	Vorhersagewahrscheinlichkeiten (PK) und optimaler Grenzwert.....	37
4.4.2	Korrelation: Nozizeptionsindizes und postoperative Schmerzen.....	37
4.5	Logistische Regressionsanalyse.....	42

4.6	Ordinale Regressionsanalyse	42
5	Diskussion	45
5.1	Voraussetzungen für das Etablieren des Nozizeptionsmonitorings in der Klinik 46	
5.2	Postoperative Schmerzen: Risikofaktoren und potenzielle Folgen	47
5.3	Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	51
5.3.1	Entwicklung des Nozizeptionsmonitorings	51
5.3.2	Einfluss des Nozizeptionsmonitorings auf intra- und postoperative Parameter.....	52
5.3.3	Vorhersagekraft des Nozizeptionsmonitoring für postoperative Schmerzen	55
5.4	Limitationen der Nozizeptionsmonitore	61
5.5	Limitationen dieser Studie	63
5.6	Fazit	65
6	Zusammenfassung	66
7	Abstract	67
8	Literaturverzeichnis.....	68
9	Abkürzungsverzeichnis	76
10	Abbildungsverzeichnis	77
11	Tabellenverzeichnis	78
12	Dissertationsbezogene Publikation	79
13	Erklärung des Eigenanteils	80
14	Eidesstattliche Versicherung.....	81
15	Danksagung	82

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

In dieser Studie wurde untersucht, welche Vorhersagekraft die drei verschiedenen Nozizeptionsindizes Surgical Pleth Index (SPI), Pupillary Pain Index (PPI) und Nociception Level Index (NOL) ausgehend von ihren letzten Werten vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie, für moderate bis starke postoperative Schmerzen (Numerical Rating Scale (NRS) 4-10) haben.

Es wurden die folgenden Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1: Die Sensitivität und Spezifität der Nozizeptionsmonitore zur Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen nach dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie führen zu einer Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) in einer Receiver Operating Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) von mindestens 0,8 und zeigen damit eine hohe Testqualität an.

Hypothese 2: Die Nozizeptionsindizes, gemessen zwischen dem Ende der Operation und dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie, korrelieren mit dem postoperativen Schmerzniveau nach dem Aufwachen in der PACU.

Diese Arbeit möchte durch die Untersuchung dieser Hypothesen ihren Beitrag zur Beantwortung der Frage leisten, ob der Einsatz von Nozizeptionsmonitoring einen klinisch relevanten Vorteil für das Outcome von Patient:innen erbringen kann, indem es zur Verbesserung der Therapie postoperativer Schmerzen beiträgt.

2 Einleitung

2.1 Perioperative Schmerztherapie

Die Therapie von Schmerzen gehört zu den wichtigsten Aufgaben in der Gesundheitsversorgung und wurde von der International Association for the Study of Pain (IASP), der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der European Pain Federation (EFIC) 2004 zu einem universellen Menschenrecht erklärt (Cousins and Lynch, 2011).

Einen relevanten Anteil nimmt hierbei die Schmerztherapie im perioperativen Bereich ein. Laut Schätzungen aus dem Jahr 2012 lag die Anzahl der weltweit durchgeführten Operationen bei ca. 312,9 Millionen jährlich, Tendenz steigend (Weiser et al., 2015). Damit betreffen perioperative Schmerzen und ihre Therapie eine erhebliche Anzahl an Menschen weltweit. Gleichzeitig leidet ein Großteil der Patient:innen postoperativ weiterhin an moderaten bis starken Schmerzen, trotz der bisherigen intensiven Anstrengungen dem entgegen zu wirken (Wu and Raja, 2011, Gerbershagen et al., 2014). Die Schätzungen bewegen sich je nach Quelle weiterhin zwischen 20% bis 80% (Apfelbaum et al., 2003, Sommer et al., 2008, Gerbershagen et al., 2014, Buvanendran et al., 2015).

Abgesehen von der unbestrittenen Notwendigkeit der Schmerztherapie zur Minderung des Leids der Patient:innen, spielt eine adäquate Analgesie eine wichtige Rolle in Hinblick auf das postoperative Outcome. Sie beeinflusst die Geschwindigkeit der postoperativen Mobilisierung und Erholung sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts. Zudem spielt sie eine wichtige Rolle bei der Prävention postoperativer Komplikationen, einschließlich akuter postoperativer Schmerzen. Diese stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung chronischer Schmerzen dar (Andersen and Kehlet, 2011, Werner and Bischoff, 2014, Kehlet et al., 2015). Die perioperative Schmerztherapie kann damit zur Reduktion der Morbidität chirurgischer Patient:innen beitragen (Huiku et al., 2007, Pogatzki-Zahn et al., 2017).

2.2 Schmerz und Nozizeption

Im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie muss zwischen der intraoperativen und der postoperativen Phase unterschieden werden. Die aktuelle Definition der IASP für Schmerz lautet:

„Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichem oder drohendem Gewebsschaden verbunden ist, oder dieser ähnelt“ (Heitkamp, 2021).

In den Anmerkungen zu dieser Definition wird betont, dass Schmerz eine subjektive Erfahrung darstellt, die beeinflusst wird von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren und nicht allein das Ergebnis neuronaler Aktivität darstellt (Raja et al., 2020). Schmerz als ein bewusstes Erlebnis kann demnach im Zustand der Bewusstlosigkeit, wie sie intraoperativ durch eine adäquate Allgemeinanästhesie erreicht wird, nicht vorliegen. In Abgrenzung dazu existiert der Begriff der Nozizeption. Dieser beschreibt die Wahrnehmung und Verarbeitung von nozizeptiven Reizen auf neuronaler Ebene (von Dincklage, 2015).

Nozizeptive Reize sind potenziell und tatsächlich gewebsschädigende mechanische, thermische oder chemische Reize, die von Nozizeptoren wahrgenommen werden. Als Nozizeptoren werden Neurone mit sensorischen Endigungen im Gewebe bezeichnet, die nozizeptive Reize initial registrieren und weiterleiten (Robert F Schmidt, 2011). Antinozizeption bezeichnet in diesem Zusammenhang alle Maßnahmen, die zur Unterdrückung nozizeptiver Signale beitragen (Huiku et al., 2007, Gruenewald et al., 2009). Schmerz und Nozizeption können unabhängig voneinander vorliegen. Damit können auch unter Allgemeinanästhesie und damit der Abwesenheit von Schmerzen noxische Reize wie ein Hautschnitt Nozizeption auslösen (Loeser and Treede, 2008).

Verletzungen und Trauma führen automatisch zu einer systematischen Stressreaktion des Körpers, die endokrine, immunologische und hämatologische Veränderungen umfasst. Über afferente neuronale Signale aus dem Gebiet des Traumas kommt es zur Aktivierung des Hypothalamus. Von dort aus wird eine Kaskade aus endokrinen, metabolischen und autonomen Effekten in Gang gesetzt. Folgen sind die Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit hämodynamischen Reaktionen, eine katabole Stoffwechselsituation, Cytokinausschüttung und Aktivierung der Akuten Phase Reaktion. Gleichzeitig

werden antiinflammatorische Effekte durch die Sekretion von Glukokortikoiden ausgelöst (Desborough, 2000, von Dincklage, 2015).

Intraoperativ bemerkbar sind autonome Veränderungen wie ein Anstieg von Herzfrequenz (HF) und Blutdruck (BD). Zudem treten vegetative Reaktionen wie Schwitzen und Tränenfluss sowie plötzliche Abwehrbewegungen auf (Desborough, 2000, Gruenewald and Dempfle, 2017).

Im Rahmen der Allgemeinanästhesie werden Opioidanalgetika eingesetzt, um diese potenziell negativen Auswirkungen von intraoperativer nozizeptiver Stimulation effektiv zu unterdrücken (Brown et al., 2018, Meijer et al., 2019b, Egan, 2019). Die Analgesie gehört daher, neben der Hypnose und der Muskelrelaxierung, zu den drei wichtigsten Komponenten einer Allgemeinanästhesie, dem heute am häufigsten genutzten Narkoseverfahren (Guignard, 2006, Brown et al., 2018).

Eine moderne Allgemeinanästhesie kombiniert mehrere Medikamente, um den für die Operationsdauer gewünschten Zustand aus Bewusstlosigkeit, Immobilität und hämodynamischer Stabilität zu erreichen (Brown et al., 2018). Diese Kombination bewirkt, dass eine adäquate Allgemeinanästhesie unter Einsatz niedrigerer Dosen jeder einzelnen Komponente gewährleistet werden kann. Damit können die Nebenwirkungen der einzelnen Medikamentengruppen verringert werden (von Dincklage, 2015, Gruenewald and Dempfle, 2017, Brown et al., 2018).

Aufgrund der Relevanz einer adäquaten Analgesie und zur Vermeidung starker postoperativer Schmerzen spielen Opioide als äußerst potente und daher unverzichtbare Analgetika eine zentrale Rolle im perioperativen Bereich (Ledowski, 2019, Gerbershagen et al., 2014). Zugleich gehen sie mit diversen Nebenwirkungen und Risiken einher (Zöllner and Schäfer, 2008, Striebel, 2017).

Dazu gehören arterielle Hypotension und Bradykardie, Opioidüberhang mit verzögertem Aufwachen und respiratorischer Insuffizienz, sowie ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen wie Hyperalgesie, Delir, Übelkeit und Obstipation (Zöllner and Schäfer, 2008, von Dincklage, 2015, Nitzschke et al., 2021). Diese Nebenwirkungen können zu einer verzögerten postoperativen Erholung und einem verlängertem Krankenhausaufenthalt führen (Frauenknecht et al., 2019).

2.3 Steuerung der intraoperativen Schmerztherapie

Die intraoperative analgetische Therapie und ihre Steuerung stellen eine besondere Herausforderung für Anästhesist:innen dar, da während einer Allgemeinanästhesie eine Abfrage des individuellen Schmerzniveaus nicht möglich ist. Um den Analgetikabedarf abzuschätzen, werden traditionell verschiedene intraoperativ beobachtbare Reaktionen herangezogen, die auf ein hohes Nozizeptionslevel bzw. eine inadäquate Analgesie zurückgeführt werden (Guignard, 2006).

Zu diesen gehören die oben genannten unspezifischen autonomen und vegetativen Reaktionen, die im Rahmen einer Operation auftreten können (Desborough, 2000, Gruenewald and Dempfle, 2017). Vor allem ein Anstieg der HF begleitet von steigenden Blutdruckwerten wird in der Regel als Hinweis auf eine mangelnde Unterdrückung der Nozizeption verstanden (Cividjian et al., 2017). Zusätzlich fließt das Wissen über die Schmerzhaftigkeit der jeweils durchgeführten Operations-schritte mit in die Beurteilung ein (Gruenewald and Ilies, 2013). Als klares Zeichen für eine unzureichende Allgemeinanästhesie werden spontane Abwehrbewegungen gesehen (Guignard, 2006, Cividjian et al., 2017). Sie erschweren die Durchführung der Operation, gefährden die Patient:innen und sollten daher möglichst vermieden werden (Guignard, 2006, Meijer et al., 2019b).

Damit es nicht zu hämodynamischen Schwankungen und Abwehrbewegungen kommt, wird versucht, ein Gleichgewicht zwischen Nozizeption und Analgesie zu finden. Idealerweise werden durch eine gute Nozizeptions-Antinozizeptions-Balance sowohl die negativen Effekte der Nozizeption, als auch diejenigen einer Opioidüberdosierung vermieden (Anderson, 2020). Dabei stellen die zum Teil erheblichen Unterschiede im individuellen Opioidbedarf eine besondere Herausforderung dar. Dieselbe Dosis kann für eine Person intraoperativ zu Hypotonie und Bradykardie oder postoperativ zu einer gefährlichen Atemdepression führen, während sie für andere kaum eine adäquate Unterdrückung der Nozizeption herbeirufen kann (von Dincklage, 2015, Striebel, 2017, Anderson, 2020).

In Anbetracht ihres weitreichenden Einsatzes und der negativen Folgen einer Über- und Unterdosierung von Opioiden hat die traditionelle Methode zur Einschätzung der Nozizeptions-Antinozizeptions-Balance deutliche Limitationen (Ben-Israel et al., 2013, von Dincklage, 2015). Wie oben erwähnt handelt es sich bei der HF und dem BD um unspezifische Indikatoren der Nozizeption. Ihre Veränderungen können ebenso durch viele andere Faktoren bedingt sein, z. B. durch hämodynamische

Schwankungen aufgrund von intraoperativem Flüssigkeitsverlust oder durch intraoperativ verabreichte Medikamente wie β -Blocker (Gruenewald and Iliès, 2013). Bei einer Muskelrelaxierung fallen Abwehrbewegungen als Indikator für eine unzureichende Analgesie ebenfalls weg (Guignard, 2006, Gruenewald and Iliès, 2013, Ledowski, 2017).

Darüber hinaus bedeutet eine Einschätzung durch die behandelnden Anästhesist:innen unweigerlich, dass hier individuelle Erfahrungswerte und eine subjektive Bewertung der genannten Zeichen mit einfließen (Ben-Israel et al., 2013). An dieser Stelle könnte eine präzisere und objektive Messung der Nozizeptions-Antinozizeptions-Balance helfen, diese Einschränkungen zu umgehen, Über- und Unterdosierungen zu vermeiden und damit möglicherweise ein besseres Outcome für die Patient:innen zu erreichen (Ledowski, 2019, Anderson, 2020).

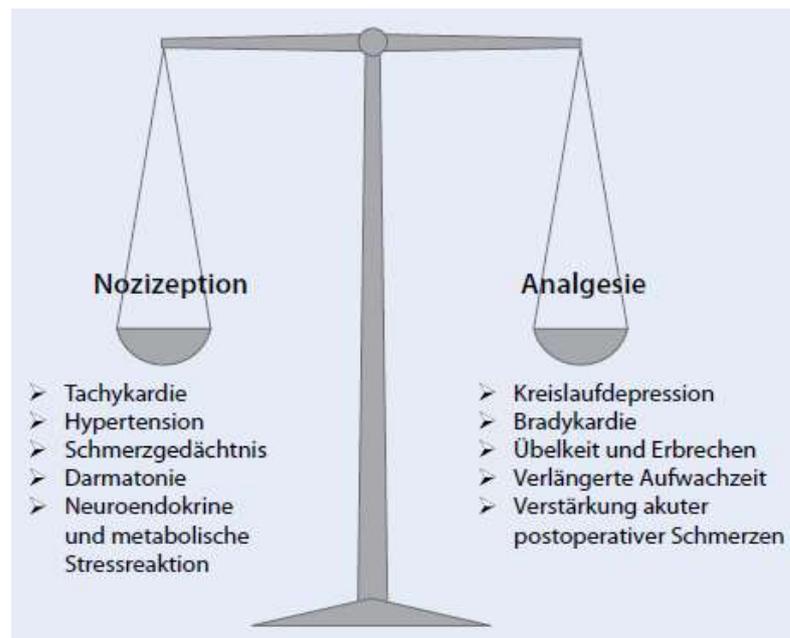


Abbildung 1: Gleichgewicht zwischen Nozizeption und Analgesie

Potenzielle Folgen einer mangelnden Antinozizeption (links) und mögliche Nebenwirkungen einer Überdosierung von Opioiden (rechts). Quelle: (von Dincklage, 2015)

2.4 Nozizeptionsmonitoring

Zur Überwachung der Hypnose und der Muskelrelaxierung existieren bereits klinisch etablierte Messmethoden, wie die EEG-basierte Messung des Bispektralindex zur Einschätzung der Sedierungstiefe und die Train-of-four-Messung zur Relaxometrie (Gomez-Rios et al., 2018, Nitzschke et al., 2021).

Seit einigen Jahren haben verschiedene Hersteller Messsysteme und dazugehörige Indizes auf den Markt gebracht, die in Anlehnung an die etablierten Monitoringmethoden eine objektive Messung der intraoperativen Nozizeption ermöglichen sollen. Dadurch soll eine besser steuerbare und auf die individuellen Bedürfnisse der Patient:innen zugeschnittene analgetische Therapie durchgeführt werden können (Gomez-Rios et al., 2018).

Hierbei stellt sich als besondere Herausforderung dar, dass eine direkte Messung der nozizeptiven Signale im klinischen Alltag äußerst schwierig ist. Daher werden als Messparameter die Reaktionen des Organismus auf eine nozizeptive Stimulation genutzt. Wie oben erläutert führen nozizeptive Reize zu einer Stressreaktion des Körpers. Es kommt grundsätzlich zu einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems und das Gleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem Tonus verschiebt sich (Ledowski, 2019).

Für das Nozizeptionsmonitoring werden die Veränderungen gemessen, die ihm Rahmen der Aktivierung des sympathischen Nervensystems auftreten. Dazu gehören im kardiovaskulären System der HF- und BD-Anstieg, die Veränderung der Herzfrequenzvariabilität (HFV) und eine periphere Vasokonstriktion. Weitere typische Veränderungen sind die Zunahme der galvanischen Hautleitfähigkeit und die Pupillendilatation (Ledowski, 2019, Gruenewald and Dempfle, 2017).

Daneben gibt es Monitoringsysteme, die Reflexantworten wie z. B. den Pupillendilatations-reflex, nutzen, um die Nozizeption-Antinozizeption-Balance abzuschätzen (Gruenewald and Iliès, 2013). Im Anschluss werden mit Hilfe von Algorithmen auf Basis der gemessenen Parameter Nozizeptionsindizes errechnet, die anzeigen sollen, ob eine optimale Nozizeptions-Antinozizeptions-Balance vorliegt (von Dincklage, 2015, Meijer et al., 2019b). In der vorliegenden Studie wurden der CARESCAPE B 650 Patientenmonitor mit dem Surgical Pleth Index (SPI, GE Healthcare), der AlgiScan®-Monitor mit dem Pupillary Pain Index (PPI, IDMED) und der PMD200™ Monitor mit dem Nociception Level Index (NOL, Medasense) untersucht.

Die verschiedenen Nozizeptionsmonitore wurden über die Jahre auf unterschiedliche Endpunkte hin untersucht, von deren Optimierung man sich einen positiven Einfluss auf das Outcome der Patient:innen verspricht. Dazu gehören die intraoperative Opioidmenge, hämodynamische Stabilität und Stresshormonlevel, die Anzahl an Abwehrbewegungen sowie der postoperative Opioidbedarf, das Schmerzniveau und die Erholung in der PACU (post anaesthesia care unit bzw. Aufwachraum) (Meijer et al., 2019b, Ledowski, 2019, Nitzschke et al., 2021).

Weiterhin wurde in einer Reihe von Studien als möglicher Ansatzpunkt zur Reduktion postoperativer Schmerzen untersucht, ob die verschiedenen Indizes eine Vorhersagekraft für das postoperative Schmerzniveau besitzen. Eine frühzeitige Identifikation von Patient:innen mit einem erhöhte Risiko für die Entwicklung starker postoperativer Schmerzen, z. B. durch die Detektion von hohen Nozizeptionsleveln gegen Ende der Operation, könnte zu einer rechtzeitigeren und damit effektiveren Schmerztherapie beitragen (Gerbershagen et al., 2014, Jakuscheit et al., 2017, Ledowski, 2019, Ledowski et al., 2021).

Die bisher vorliegenden Ergebnisse für einige der Indizes (Analgesia Nociception Index (ANI), NOL, SPI, PPI) deuten zwar auf eine mögliche Vorhersagekraft hin, allerdings handelt es sich um wenige Studien mit kleinen Studienpopulationen, deren Ergebnisse einer weiteren Validierung bedürfen. Die aktuell verfügbaren Daten sind nicht aussagekräftig genug, um diese Frage abschließend beantworten zu können (Ledowski, 2019, Meijer et al., 2019b, Nitzschke et al., 2021).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive doppelblinde, klinische Anwendungsbeobachtung zur Überprüfung der Vorhersagekraft von drei verschiedenen Nozizeptionsmonitoren für moderate bis starke postoperative Schmerzen. Die Patient:innen waren nicht über die gemessenen Werte der Nozizeptionsmonitore informiert, diese wurden ausschließlich während der Allgemeinanästhesie erhoben. Die behandelnden Anästhesist:innen wurden ebenfalls nicht über die Messwerte der Monitore während der Operation in Kenntnis gesetzt. Das postoperative Schmerzniveau wurde von Mitarbeiter:innen in der PACU evaluiert, die gegenüber den gemessenen Nozizeptionsindizes am Ende der Allgemeinanästhesie verblindet waren. Es erfolgte keine Randomisierung.

3.2 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde am 06.09.2021 durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg bewilligt (Referenznummer 2021-100623-BO-ff) und im Studienregister ClinicalTrials.gov unter der Kennung ClinicalTrials.gov-Identifizier: NCT05063227 registriert.

3.3 Aufklärung und Einwilligung

In Frage kommende Patient:innen wurden im Rahmen des präoperativen Aufklärungsgespräches, spätestens aber am Vortag der Operation über die Studie aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Im Rahmen der Aufklärung wurde den Teilnehmer:innen die Zielsetzung der Studie, das geplante Vorgehen sowie die zur Anwendung kommenden Monitorsysteme vorgestellt. Die Punkte Datenschutz, Pseudonymisierung und Anonymisierung wurden ebenfalls erläutert.

3.4 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patient:innen ≥ 18 Jahre, die sich zwischen dem 05. Oktober und 02. Dezember 2021 einer unfallchirurgischen oder orthopädischen Operation im Zentral-OP des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unterzogen.

3.5 Ausschlusskriterien

Operationen an der oberen Extremität und Operationen in Bauchlage wurden ausgeschlossen, um die gleichzeitige Messung mit allen drei Nozizeptionsmonitoren zu ermöglichen. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von Therapien mit β -Blockern, Herzglykosiden oder Herzschrittmachern sowie höhergradige Herzrhythmusstörungen, da diese die HF, die HFV und den BD beeinflussen. Vorerkrankungen mit Beeinträchtigung der Pupillenreaktivität wurden als Ausschlusskriterium definiert, um eine korrekte Messung durch die Pupillometrie zu gewährleisten.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patient:innen mit schwerwiegenden peripheren oder kardialen autonomen Neuropathien. Intraoperative Ausschlusskriterien waren die Therapie mit Ketamin, β -Blockern, β_2 -Sympathomimetika oder Clonidin sowie die Therapie mit vasoaktiver Medikation innerhalb von 10 Minuten vor und während des Datenerhebungszeitraumes.

Schließlich wurden Patient:innen ausgeschlossen, die nicht in der Lage waren, ihr Schmerzniveau in der PACU mit ausreichender Genauigkeit anzugeben (z. B. aufgrund kognitiver oder sprachlicher Barrieren) und diejenigen mit geplanter postoperativer Behandlung auf der Intensivstation oder der postoperativen Überwachungsstation (PACU24).

Tabelle 1: Ausschlusskriterien

Operationsbedingungen
OP an der oberen Extremität
Bauchlagerung oder weitere Lagerungsarten, die eine Messung verhindern
Vorerkrankungen
Höhergradige Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, AV-Blöcke > I° Grades)
Notwendigkeit einer Herzschrittmachertherapie
Schwerwiegende periphere oder kardiale autonome Neuropathie (autonome diabetische Neuropathie, periphere sensomotorische und alkoholische Polyneuropathie)
Augenerkrankungen mit Beeinträchtigung der Pupillenreaktivität (Horner-Syndrom, Pupillenstarre, Pupillotonie)
Vormedikation
Therapie mit β -Blockern, Herzglykosiden
Intraoperativ
Therapie mit Ketamin, β -Blockern, β_2 -Sympathomimetika oder Clonidin sowie vasoaktiver Medikation innerhalb von 10 Minuten vor und während des Datenerhebungszeitraumes
Postoperativ
Unfähigkeit das postoperative Schmerzniveau mit ausreichender Genauigkeit anzugeben, z. B. durch kognitive Einschränkungen (z. B. fortgeschrittene Demenz) oder Sprachbarrieren
Postoperative Behandlung auf der Intensivstation oder auf der perioperativen Überwachungsstation mit geplanter Übernachtung (PACU24)

PACU24 = postanaesthesia care unit bzw. Aufwachraum

3.6 Verwendete Nozizeptionsmonitore

3.6.1 Surgical Pleth Index (SPI)

Der Surgical Pleth Index (SPI) ist ein Nozizeptionsindex der Firma GE Healthcare (Helsinki, Finnland), der mit dem CARESCAPE™B650 Monitor erhoben wird und auf der Messung von Veränderungen des Herzfrequenzintervalls und der photoplethysmographischen Pulswellenamplitude basiert (Huiku et al., 2007). Damit werden zwei Parameter herangezogen, die die zentrale bzw. kardiale und die periphere bzw. vasomotorische Komponente des aktivierten sympathischen Nervensystems widerspiegeln (Ledowski et al., 2010). Der SPI wurde mit dem Ziel entwickelt, einen objektiven Parameter zur Messung der Stressreaktion im Rahmen operativer Eingriffe zu finden und eine intraoperative Einschätzung der Analgesie zu ermöglichen (Huiku et al., 2007).

Die Messung erfolgt über einen Fingersensor mit Photoplethysmograph, der mit einem GE-Healthcare-Patientenmonitor verknüpft ist. Die Photoplethysmographie ist eine Methode zur Messung des Blutvolumens im mikrovaskulären Gefäßbett (Allen, 2007). Verringerter Blutfluss durch periphere Vasokonstriktion, die durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems, z. B. aufgrund nozizeptiver Stimulation, bewirkt wird, kann durch das photoplethysmographische Signal (PPG-Signal) detektiert werden (Magerl et al., 1990). Nozizeptive Reize führen zu einer Abnahme der photoplethysmographischen Pulswellenamplitude (PPGA) (Magerl et al., 1990). Das PPG-Signal setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Aus der pulsatilen Komponente (AC-Komponente), die synchron zum Herzschlag ist, lässt sich die HF und das Herzfrequenzintervall (heart beat intervall, HBI) ableiten (Allen, 2007, Browne and Friedman, 2015).

Der Index wird über eine geräteinterne Software generiert. Der SPI wird auf einer Skala von 0 bis 100 ausgedrückt, wobei 0 eine sehr geringe und 100 maximale Nozizeption darstellt. Ursprünglich als Surgical Stress Index (SSI) von Huiku et al. entwickelt, wird der SPI mit Hilfe des normalisierten Herzfrequenzintervalls (HBI_{norm}) und der normalisierten plethysmographischen Pulswellenamplitude ($PPGA_{norm}$) berechnet (Huiku et al., 2007). Die damals entwickelte und bis heute genutzte Formel lautet:

$$SPI = 100 - (0.7 \times PPGA_{norm} + 0.3 \times HBI_{norm})$$



Abbildung 2: Monitoranzeige des SPI

Darstellung des SPI als Index-Wert (links) und als Trend-Graph über 30 Minuten (rechts) auf dem GE Healthcare Monitor. Quelle: Eigenes Material.

Nozizeptive Stimulation führt über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zum Abfall der PPGA und des HBI. Dies spiegelt sich in einem höheren SPI-Wert wider. Die Normalisierung der beiden Variablen erfolgt mit Hilfe von Daten einer größeren Patientenpopulation. Nach Beginn der Messung werden die Daten der Patient:innen initial auf die eingespeicherten Populationsdaten normalisiert und später zu einem immer größeren Anteil auf die individuellen Daten der Patient:innen, die laufend erfasst werden. Dieser Prozess erlaubt es die interindividuelle Variabilität des Index zwischen den Patient:innen zu verringern (Huiku et al., 2007). Vom Hersteller wird ein SPI-Wert zwischen 20 und 50 als optimaler Bereich angesehen, wobei der SPI < 50 liegen sollte, um eine adäquate Analgesie zu gewährleisten (Meijer et al., 2019b, Nitzschke et al., 2021).

3.6.2 Pupillometrie (Pupillary Pain Index, PPI)

Der Pupillary Pain Index wurde von der Firma IDMED (Marseille, Frankreich) entwickelt und wird mit dem AlgiScan® Monitor ermittelt. Der PPI soll unter Allgemeinanästhesie die Einschätzung der Nozizeptions-Antinozizeptions-Balance ermöglichen, um die intraoperative analgetische Therapie zu optimieren und das Risiko einer Über- und Unterdosierung von Opioiden zu minimieren (Nitzschke et al., 2021, Sabourdin et al., 2019).

Der Pupillendurchmesser wird vom autonomen Nervensystem beeinflusst. Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt über den Musculus dilatator pupillae zur Vergrößerung, die Aktivierung des parasympathischen Nervensystems

über den Musculus sphincter pupillae zur Verkleinerung der Pupille. Nozizeptive Reize bewirken unter anderem eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und verursachen daher eine Pupillendilatation (Hofle et al., 2008). Diesen Effekt nennt man den Pupillendilatationsreflex (PDR) (Sabourdin et al., 2017b).

Neben der Reizintensität wird der Pupillendurchmesser und seine Veränderung im Rahmen des PDR auch durch Opioide beeinflusst. Je höher die Opioiddosis, desto geringer die Pupillendilatation als Reaktion auf einen nozizeptiven Reiz (Larson et al., 1997, Barvais et al., 2003). Wie groß der Pupillendurchmesser und wie stark die Pupillendilatation im Rahmen des PDR sind, ist also abhängig von dem Verhältnis zwischen Nozizeption und der Analgesie mit Opioiden (Nitzschke et al., 2021). Aufgrund dieser Beobachtungen kam schon früh die Idee auf, die Beziehung zwischen dem PDR und der verabreichten Opioiddosis zu nutzen, um das



Abbildung 3: Monitoranzeige des AlgiScan®

Unten links wird der Ausgangsdurchmesser für diese Messung angezeigt (Basis), darunter die prozentuale Zunahme des Pupillendurchmessers sowie der entsprechende Wert in Millimetern (Variation). Rechts unten wird der PPI-Score („2“) angezeigt und die Stromstärke, bei der die Messung unterbrochen wurde. Quelle: Eigenes Material.

Analgesielevel unter Allgemeinanästhesie besser einschätzen zu können (Larson et al., 1997).

Der AlgiScan® nutzt hierfür die Videopupillometrie, um mit Hilfe einer Infrarotkamera den Pupillendurchmesser und seine Änderungen zu ermitteln. Über der Kamera befindet sich ein lichtundurchlässiger Aufsatz, mit dem die Linse sicher über dem Auge platziert werden kann. Der AlgiScan® kann über ein Kabel mit zwei Hautelektroden verbunden werden, um standardisierte elektrische Reize über dem N. ulnaris abzugeben (Sabourdin et al., 2019, Nitzschke et al., 2021)

Zur Ermittlung des PPI werden innerhalb kurzer Zeit mehrere Reize mit ansteigender Stromstärke über dem N. ulnaris appliziert, während das Videopupillometer kontinuierlich misst. Nach jeder Reizabgabe wird die Pupillendilatation gemessen und neben der Angabe in Millimetern wird der prozentuale Zuwachs des Pupillendurchmessers ermittelt (Abbildung 3). Die Reizintensität beginnt bei 10 mA und steigert sich in 10er Schritten jede Sekunde bis auf 60 mA, wobei die Stimulation mit 60 mA für drei Sekunden anhält. Die Stimulation wird unterbrochen, sobald nach einer Reizabgabe der Pupillendurchmesser um mehr als 13% im Vergleich zum Ausgangsdurchmesser zugenommen hat (Sabourdin et al., 2019). Je nachdem bei welcher Stromstärke dies geschieht, wird ein Punktwert auf der PPI-Skala vergeben. Diese reicht von 1 bis 9, wobei 9 maximaler Nozizeption und 1 fehlender Nozizeption entspricht. Ein PPI-Wert von 9 wird angezeigt, wenn bereits nach einer Stimulation mit 10 mA eine Pupillendilatation von mehr als 13% gemessen wurde. Ein PPI-Wert von 1 wird vergeben, wenn nach drei Sekunden Stimulation mit 60 mA die Pupillendilatation unter 5% bleibt (Tabelle 2). Vom Hersteller wird ein PPI-Wert von 4 oder niedriger empfohlen, um intraoperativ eine ausreichende Unterdrückung der Nozizeption zu gewährleisten.

Tabelle 2: PPI-Punkteskala

Die von der Stimulation (mA) erreichte maximale Intensität	Maximale Pupillendilatation nach Ende der Stimulation	PPI-Score
10 mA	> 13%	9
20 mA	> 13%	8
30 mA	> 13%	7
40 mA	> 13%	6
50 mA	> 13%	5
60 mA für 1 Sekunde	> 13%	4
60 mA für 2 Sekunden	> 13%	3
60 mA für 3 Sekunden	5-13%	2
60 mA für 3 Sekunden	< 5%	1
Jede Intensität	> 20%	+ 1 Punkt

Quelle: „Figure 2: Pupillary Pain Index calculation algorithm“ (Sabourdin et al., 2019)

Die Anwendung des AlgiScan® hat einige Limitationen. Bestimmte Lagerungsarten erlauben intraoperativ keinen Zugang zum Auge, z. B. die Bauchlagerung oder die Beach Chair Lagerung. Außerdem darf die Pupillenreaktivität nicht beeinträchtigt sein, wie es z. B. beim Horner-Syndrom, der Pupillotonie oder den verschiedenen Formen der Pupillenstarre der Fall ist.

3.6.3 Nociception Level Index (NOL)

Der Nociception Level Index (NOL) ist ein multiparametrischer Nozizeptionsindex, der mit dem PMD200™-Monitor der Firma Medasense Biometrics Ltd. (Ramat Gan, Israel) ermittelt wird. Der Index soll das Level der Nozizeption von Patient:innen unter Allgemeinanästhesie ermitteln und darstellen können.

Zur Berechnung des NOL-Index werden über einen Fingerclip mit vier Sensoren verschiedene Parameter bestimmt. Zu diesen Parametern gehören die HF, die HFV,

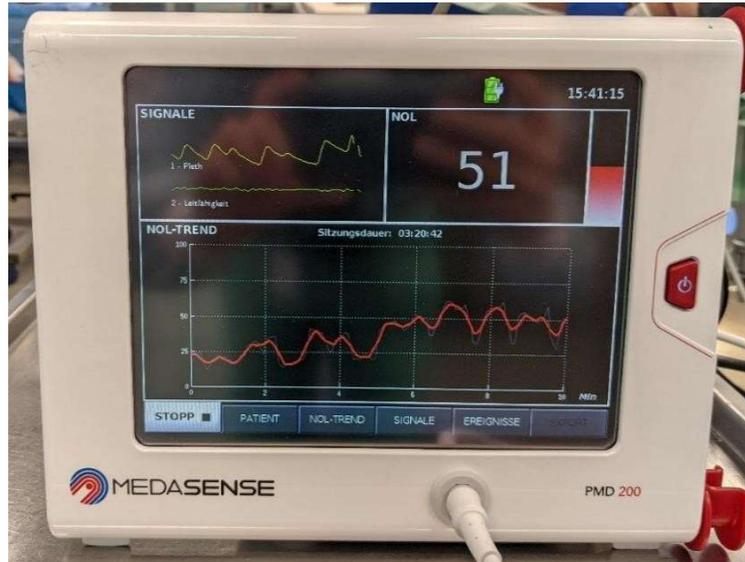


Abbildung 4: PMD200-Monitoranzeige

Rechts oben ist der NOL-Index als Zahl dargestellt, rechts daneben befindet sich eine Farbskala, die den Wert bezogen auf die Skala von 0-100 farblich darstellt. Links sind die gemessenen Signale der photoplethysmographischen Pulswellenkurve (1. Pleth) sowie der Hautleitfähigkeit (2. Leitfähigkeit) dargestellt. In der unteren Hälfte der Anzeige wird der NOL-Index als Trendkurve über einen Zeitraum von 10 Minuten dargestellt. Quelle: Eigenes Material.

die plethysmographische Pluswellenamplitude, die galvanische Hautleitfähigkeit und die Anzahl der Fluktuationen der Hautleitfähigkeit pro Sekunde (NFCS, number of fluctuations of skin conductance per second), sowie die Hauttemperatur. Darüber hinaus können Bewegungen mit einem Beschleunigungssensor erfasst werden (Martini et al., 2015, Edry et al., 2016). Ein proprietärer Algorithmus verarbeitet die kontinuierlich erfassten Daten und generiert den NOL-Index. Dieser wird auf einer Skala von 0 bis 100 ausgedrückt, wobei 0 für fehlende Nozizeption und 100 für maximale Nozizeption steht (Ben-Israel et al., 2013).

Zu Beginn der Messung findet eine Kalibrierungsphase von ca. 30 Sekunden statt, die sowohl vor als auch nach der Einleitung stattfinden kann. Der Wert, der nach der Kalibrierung angezeigt wird, ist normalisiert auf vorgeladene Populationsdaten der Firma Medasense. Während der ersten 10 Minuten nach Messbeginn wird der NOL-Index zunehmend auf die sich ansammelnden, individuellen Patientendaten normalisiert. Im Verlauf wird eine Kombination der laufend gesammelten Patientendaten und der vorgeladenen Daten zur Normalisierung des Index genutzt (Dan Longrois, 2021, Nitzschke et al., 2021). Dies ermöglicht eine Reduktion der

interindividuellen Variabilität zwischen den Patient:innen und eine individuelle Kalibrierung des Index (Ben-Israel et al., 2013). Laut dem Hersteller sollte der NOL-Index zwischen 0 und 25 liegen, um eine adäquate Analgesie sicherzustellen. Dabei werden Werte > 25 für einen Zeitraum von über einer Minute als Hinweis für ein hohes Nozizeptionslevel und einen Bedarf an analgetischer Therapie angesehen. Der Verlauf der Werte kann dabei konstant oder fluktuierend sein (Abbildung 5). NOL-Werte unter 10 während einer nozizeptiven Stimulation, die für einen Zeitraum von über einer Minute anhalten, werden als Hinweis für eine zu starke Unterdrückung der Nozizeption angesehen. In solch einem Fall wird empfohlen, eine Reduktion der Analgetikadosis in Betracht zu ziehen (Dan Longrois, 2021).



Abbildung 5: Interpretation des NOL-Trends

A) Der NOL liegt mehr als eine Minute lang regelmäßig über 25, womit ein erhöhtes Nozizeptionslevel angezeigt wird. Laut Hersteller besteht hier die Empfehlung zur analgetischen Therapie. B) Der NOL liegt mehr als eine Minute lang unter 10, womit ein sehr niedriges Nozizeptionslevel angezeigt wird. Laut Hersteller sollte in dieser Situation eine Reduktion der analgetischen Therapie erwogen werden. C) Der NOL fluktuiert zwischen 0 und 25. Damit wird laut Hersteller eine adäquate Balance zwischen Antinozizeption und Nozizeption angezeigt.

3.7 Studienablauf

Die Datenerhebung erfolgte im Zentral-OP des UKE. Alle Patient:innen erhielten ein präoperatives und intraoperatives Anästhesiemanagement nach klinikinternen Standards sowie eine Allgemeinanästhesie entweder in Form einer balancierten Allgemeinanästhesie mit Sevofluran und einem Opioid oder als eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol-Infusion und einem Opioid. Die Opioiddosis wurde in beiden Anästhesieregimen von den behandelnden Anästhesist:innen nach

Facharztstandard gewählt. Gemäß den klinischen Anforderungen und den institutionellen Behandlungsstandards wurden die Patient:innen über eine Kehlkopfmaske oder einen Endotrachealtubus beatmet. Die Patient:innen erhielten gemäß den klinischen Anforderungen und der institutionellen Routineversorgung nach Einleitung der Allgemeinanästhesie eine ultraschallgesteuerte periphere Regionalanästhesie, wenn dies für die postoperative Schmerzkontrolle als sinnvoll erachtet wurde.

Die Routineüberwachung umfasste die Elektrokardiographie, nichtinvasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, Temperaturmessung, Kapnographie und die Überwachung des Bispektralindex. Vor Beginn der Einleitung wurden die HF und der mittlere arterielle Druck (MAP) dokumentiert und die Patient:innen wurden nach ihrem Schmerzniveau auf der numerischen Bewertungsskala (NRS) von 0 bis 10 Punkten befragt. In der zweiten Hälfte der Operationsdauer wurde mit dem Aufzeichnen der Nozizeptionsindizes begonnen.

Das Hypnotikum wurde während der Operation und der Datenerfassungsperiode nach dem Ende der Operation so dosiert, dass der BIS zwischen 40 und 60 lag. Während der letzten 20 Minuten der Operation wurden alle fünf Minuten die HF, der MAP, der BIS sowie die Nozizeptionindizes SPI, PPI und NOL erhoben.

Alle Patient:innen erhielten während der Allgemeinanästhesie und vor dem Ende der Operation 1 g Metamizol i.v. zur präventiven Analgesie. Wenn ein Tourniquet im Rahmen der Operation verwendet wurde, musste dieses vor Beginn des Datenerfassungszeitraums gelöst worden sein, da die mit der Anwendung eines Tourniquets verbundenen Schmerzen und die Zunahme der kardialen Nachlast möglicherweise die Nozizeptionsindizes beeinflussen können.

Zwischen dem Ende der Operation (definiert als der Zeitpunkt des Abschlusses des Wundverbandes) und dem Aufwachen (definiert als BIS > 60) wurden innerhalb von fünf Minuten jede Minute (t₀, t₁, t₂, t₃, t₄, t₅) erneut die HF, der MAP, der BIS sowie SPI, PPI und NOL in einer ruhigen Umgebung ohne weitere Stimulation aufgezeichnet. Aufgrund der schnellen Fluktuationen des SPI und des NOL wurde für jeden Messzeitpunkt der Mittelwert der Indexwerte über 5 Sekunden gewählt.

Während dieses Zeitraumes wurde den Patient:innen zur zusätzlichen Abschirmung ein Lärmschutzkopfhörer aufgesetzt. Die genannten Werte wurden zusätzlich zum Zeitpunkt des OP-Endes erhoben. Der letzte Wert (t₅), der Mittelwert (t₀-t₅) und der höchste Wert von SPI, PPI und NOL wurden für die weitere Analyse gemäß der

zuvor veröffentlichten Literatur verwendet (Ledowski et al., 2016, Ledowski et al., 2019).

Nach dem Aufwachen aus der Allgemeinanästhesie wurden die Patient:innen von den behandelnden Anästhesist:innen in die PACU verlegt. Sobald sie bei Bewusstsein und als nicht delirant eingestuft wurden, wurden sie gebeten, das Ausmaß der postoperativen Schmerzen anhand der NRS-Skala anzugeben. Die postoperativen Schmerzen wurden zum Zeitpunkt t0 und alle fünf Minuten für einen Zeitraum von 15 Minuten aufgezeichnet (t5, t10, t15). Für die nächsten 45 Minuten wurde das postoperative Schmerzniveau alle 15 Minuten oder bis zur Entlassung aus der PACU erfragt und dokumentiert (t30, t45, t60). Die Behandlung von Schmerzen richtete sich nach den Aufwachraum-Standards der Klinik für Anästhesiologie. Es wurden 3,75 mg i. v. Piritramid verabreicht, jedes Mal, wenn das Schmerzniveau mit NRS > 3 angegeben wurde. Für die weiteren Analysen wurden die ersten und die höchsten in der PACU erhobenen NRS-Werte genutzt.

3.8 Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurden die Sensitivität und Spezifität der Nozizeptionsindizes nach dem Ende der OP und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie als Kriterien der diagnostischen Testqualität für die Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen (NRS 4-10) gewählt.

Sekundäre Endpunkte waren die Korrelation zwischen den Nozizeptionsindizes am Ende der Operation und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie mit der unmittelbaren postoperativen Schmerzangabe in der PACU, dem Schmerzniveau nach 60 Minuten und dem höchsten postoperativen Schmerzniveau in der PACU sowie der in den ersten 30 und 120 Minuten verabreichten Menge an Opioiden.

3.9 Fallzahlberechnung

Für die Berechnung der Stichprobengröße wurden retrospektiv die postoperativen Schmerzangaben aus der klinischen Routinedokumentation einer Stichprobe von 74 aufeinanderfolgenden Patient:innen nach elektiven unfallchirurgischen oder orthopädischen Operationen genutzt. Das Verhältnis von Patient:innen mit keinen

bis leichten postoperativen Schmerzen, definiert als NRS 0-3 (N-, die Stichprobengröße aus der negativen, nicht erkrankten Population) und moderaten bis starken postoperativen Schmerzen, definiert als NRS 4-10 (N +, die Stichprobengröße aus der positiven, erkrankten Population) lag bei 2:1 (1,5:1 bei Patient:innen ohne und 3:1 bei Patient:innen mit Regionalanästhesie).

Der Stichprobenumfang sollte es ermöglichen, einen signifikanten Unterschied von 0,30 zwischen der AUC der ROC-Kurve unter der Nullhypothese von 0,50 (\triangleq Zufall) und einer AUC von 0,80 unter der Alternativhypothese zu erkennen, um moderate bis starke postoperative Schmerzen vorherzusagen. Auf Grundlage des oben genannten Verhältnisses ergaben die Berechnungen mittels zweiseitigen Z-Tests und unter Anwendung einer Bonferroni-Korrektur zur Anpassung von Alpha für die vier Prädiktoren des postoperativen Schmerzniveaus (HF, SPI, PPI und NOL), dass eine Stichprobengröße von 54 Patient:innen (36 aus der negativen Gruppe bzw. N- und 18 aus der positiven Gruppe bzw. N+) eine Teststärke (Power) von 90% mit einem Signifikanzniveau von 0,0125 (0,05/4) erreichen würde, um den Unterschied von 0,30 festzustellen. Um eine Ausfallquote von 10% mit einzukalkulieren, wurde eine Stichprobengröße von 60 Patient:innen gewählt. Die Fallzahlschätzung wurde mit dem Softwarepaket PASS 2008 Version 08.0.6 (NCSS LLC, Kaysville, UT, USA) erstellt.

3.10 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS statistical software package 27.0 (IBM SPSS Statistics Inc., Armonk, NY, USA). Die kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) dargestellt oder, wenn die Datenverteilung nicht symmetrisch war, als Median mit dem 25. und 75. Perzentil. Die kategorischen Daten wurden als absolute Zahlen und Prozentsätze dargestellt. Die Daten wurden mithilfe von Histogrammen und Box-Plot-Analysen auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht. Daraufhin wurde die in der PACU verabreichte Dosis an Piritramid aufgrund der schiefen Verteilung der Rohdaten in eine 3-stufige ordinalskalierte Variable umgewandelt. Die Vorhersagekraft der Mittelwerte der unabhängigen Prädiktorvariablen HF, SPI, PPI und NOL für die abhängige, dichotome Outcomevariable wurde untersucht. Die Outcomevariable war die erste postoperative Schmerzangabe unmittelbar nach der Ankunft in der PACU, wobei

diese Variable zwei Ausprägungen hatte: NRS 0-3 (keine bis leichte Schmerzen) und NRS 4-10 (moderate Schmerzen). Der primäre Endpunkt wurde mithilfe von ROC-Kurven und der zugehörigen AUC analysiert, um die Sensitivität und Spezifität von HF, SPI, PPI, NOL und einem in dieser Studie ermittelten multivariablen Prädiktor (abgeleitet aus einem multivariaten logistischen Regressionsmodell) für die Vorhersage von unmittelbaren moderaten bis starken postoperativen Schmerzen zu bestimmen. Unter der Nullhypothese, dass die wahre AUC = 0,5 ist, wurde für jede AUC das asymptotische 95%-Konfidenzintervall und der asymptotische *P*-Wert berechnet.

Es wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen HF, SPI, PPI und NOL nach dem Ende der Operation und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie mit den unmittelbaren postoperativen Schmerzen in der PACU und mit der in der PACU verabreichten Opioiddosis berechnet.

Außerdem wurden die Vorhersagewahrscheinlichkeiten (prediction probability, PK), Sensitivität, Spezifität und der Youden-Index für den spezifischen, optimalen Grenzwert *g* zur Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen bestimmt. Die Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten (PK) erfolgte mithilfe des PK Tool 3.0, wie es von Jordan et al. beschrieben wurde (Jordan et al., 2010). Das PK Tool 3.0 ist eine Weiterentwicklung der PKMACRO Kalkulationstabelle, die von Smith et al. für die Auswertung von Indikatoren der Anästhesietiefe entwickelt wurde (Smith et al., 1996).

Die PK ist ein statistisches Maß, das eine Quantifizierung der Beziehung zwischen der beobachteten Anästhesietiefe und einem Indikatorwert ermöglicht. Die AUC von ROC-Kurven wurde eingeführt, um Prädiktoren für dichotome Patientenzustände (z. B. Bewusstsein oder Bewusstlosigkeit in der Anästhesie) zu bewerten. Die PK kann dagegen auch für polytome Klassen (z. B. mehr als zwei Analgesieniveaus) genutzt werden und ist als Verallgemeinerung der AUC anzusehen. AUC- und PK-Werte liegen zwischen 0,5 und 1, wobei ein Ergebnis von 1 eine perfekte Vorhersage der unmittelbaren postoperativen Schmerzen darstellt, während ein Ergebnis von 0,5 reinen Zufall widerspiegelt. In dieser Arbeit wurde mit dem PK der Zusammenhang zwischen der ersten postoperativ erhobenen Schmerzangabe und den Prädiktorvariablen quantifiziert.

Der beste Grenzwert (optimaler Grenzwert *g*) ist der Indexwert mit der maximalen Summe aus Sensitivität und Spezifität (Jordan et al., 2010). Dieser dient als

spezifischer Indexwert zur Einteilung in die Gruppe „keine bis milde postoperative Schmerzen (NRS 0-3)“, wenn der Indexwert \leq dem Grenzwert ist oder in die Gruppe „moderate bis starke postoperative Schmerzen (NRS 4-10)“, wenn der Indexwert über dem Grenzwert liegt (Schisterman et al., 2008).

Im Anschluss wurde mit einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse untersucht, wie gut die Vorhersagekraft der Prädiktorvariablen für die Outcomevariable ist und ob ein relevanter Zusammenhang zwischen ihnen besteht. Vor der Erstellung des Modells wurde eine Multikollinearität zwischen den Variablen ausgeschlossen. Es wurde eine Vorwärtsselektion und Rückwärtselimination durchgeführt, um Prädiktorvariablen aus dem Regressionsmodell auszuschließen, die keinen signifikanten Einfluss auf die Outcomevariable haben. Beide Verfahren führten zu identischen finalen Modellen. Das Ausschlusskriterium war ein P -Wert $\geq 0,05$. Die Assoziation zwischen den Prädiktorvariablen und der Wahrscheinlichkeit für die Gabe höhere Piritramiddosen in den ersten 30 Minuten in der PACU wurde mithilfe eines multivariaten ordinalen Regressionsmodells untersucht. Alle unabhängigen Variablen wurden schrittweise vorwärts aufgenommen, wenn sich ihr Effekt als signifikant erwies.

Mithilfe von Odds Ratio wurde die Stärke des Zusammenhangs zwischen den Variablen in den initialen und finalen Regressionsmodellen ausgedrückt und es wurden die dazugehörigen Konfidenzintervalle und P -Werte berechnet. Außerdem wurde das Pseudobestimmtheitsmaß Nagelkerkes R^2 für beide Modelle angegeben. In linearen Regressionsmodellen sagt das Bestimmtheitsmaß R^2 etwas darüber aus, welcher Anteil der Varianz der Outcomevariable durch die Prädiktorvariablen erklärt werden kann (Vetter and Schober, 2018). Dadurch kann die Aussagekraft des Modells eingeschätzt werden. In logistischen Regressionsmodellen kann das Bestimmtheitsmaß R^2 nicht genutzt werden. Stattdessen gibt es eine Reihe von sogenannten Pseudobestimmtheitsmaßen, unter anderem Nagelkerkes R^2 , die zum Einsatz kommen können.

Es wurde ein α -Fehler von 0,05 festgelegt, wobei für das Signifikanzniveau der vier primären Endpunkte eine Bonferroni-Anpassung durchgeführt wurde, um die Überprüfung der Nullhypothese mit der ROC-AUC von vier verschiedenen unabhängigen Variablen zu berücksichtigen. Daher wurden P -Werte $< 0,0125$ als signifikant angesehen. Alle sekundären Endpunkte wurden explorativ analysiert.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Eingeschlossen wurden Patient:innen im Alter von ≥ 18 Jahren, die sich im Zeitraum vom 05. Oktober bis 02. Dezember 2021 im Zentral-OP des Universitätsklinikums Eppendorf einer elektiven unfallchirurgischen oder orthopädischen Operation unter Allgemeinanästhesie mit oder ohne zusätzlicher Regionalanästhesie unterzogen haben.

Es wurden 82 Patient:innen eingeschlossen. Im Verlauf mussten 22 Patient:innen sekundär ausgeschlossen werden. Von diesen wurde in 12 Fällen die Operation abgesagt oder verschoben, in neun Fällen kam es zu einem Bruch des Studienprotokolls und in einem Fall wurden zwei Operationen zeitgleich beendet, sodass nur eine von beiden Patient:innen eingeschlossen werden konnte. Zum Bruch des Studienprotokolls kam es in vier Fällen durch intraoperative Medikamentengabe (Clonidin, Ketamin), in weiteren vier Fällen durch laufende vasoaktive Medikation (Noradrenalin) während des Datenerhebungszeitraumes und in einem Fall aufgrund von BIS-Werten > 60 während der Messung. In der Abbildung 6 ist der Verlauf der Studiendurchführung dargestellt.

In 41 Fällen (68%) wurde zusätzlich zur Allgemeinanästhesie ein regional-anästhesiologisches Verfahren durchgeführt. Es wurden hauptsächlich Nervenblockaden im Single Shot Verfahren durchgeführt ($n = 32$ bzw. 78%), in den restlichen Fällen wurde zusätzlich ein Katheter eingesetzt. Die mittlere Operationsdauer betrug 115 ± 51 Minuten und die mittlere Aufenthaltsdauer in der PACU 47 ± 17 Minuten.

Die Tabelle 3 zeigt die Charakteristika des Studienkollektivs. Die Patient:innen waren im Mittel 42 ± 16 Jahre alt. Von ihnen waren 42% ($n = 25$) in der ASA-Klasse I, 53% ($n = 32$) in der ASA-Klasse II und 5% ($n = 3$) in der ASA-Klasse III. Vor der Operation wurden von 72% ($n = 43$) keine Schmerzen (NRS = 0), von 25% ($n = 15$) leichte Schmerzen (NRS = 1-3) und von 3% ($n = 2$) moderate Schmerzen (NRS = 4-6) angegeben.

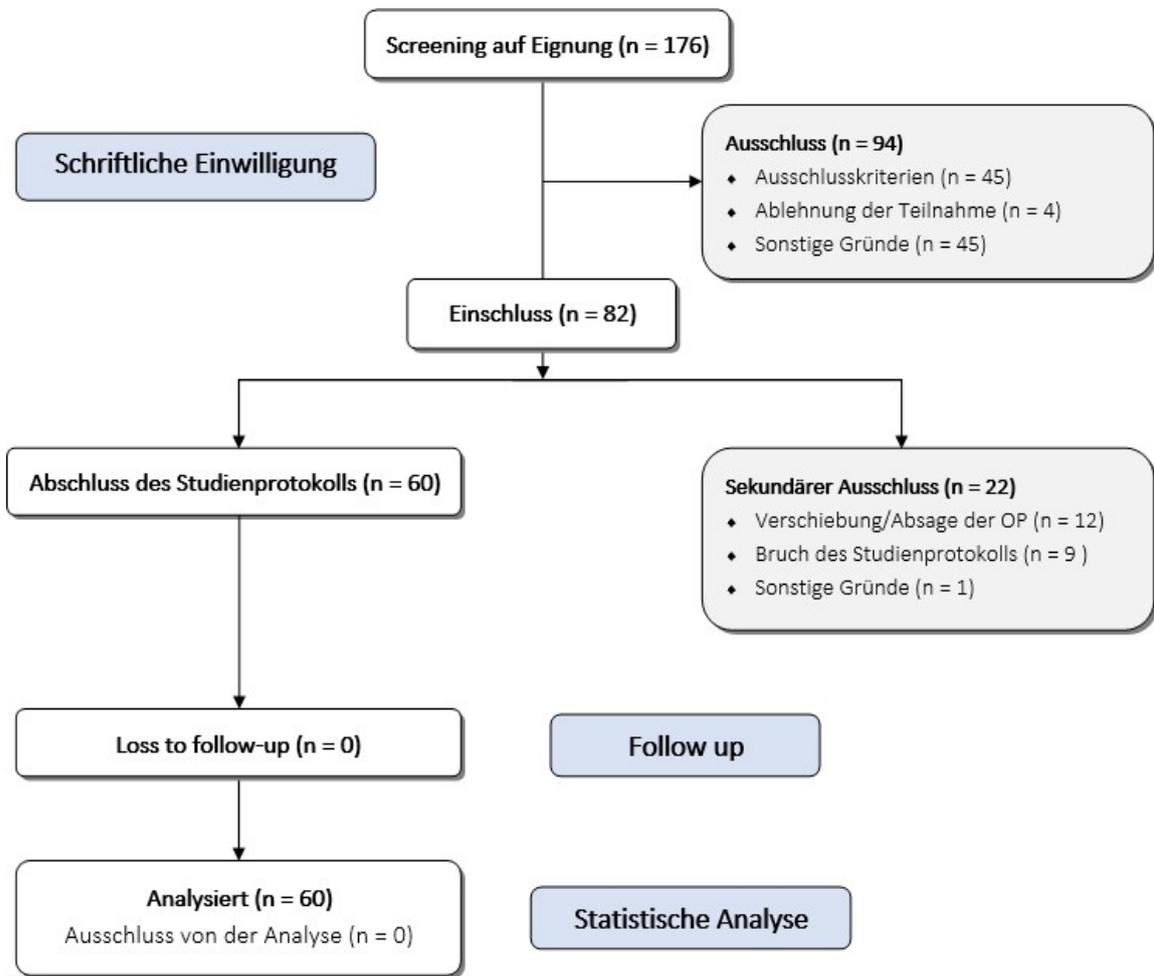


Abbildung 6: Screening und Rekrutierung der Proband:innen

Flussdiagramm erstellt mithilfe der „CONSORT 2010 Flow Diagram“ Vorlage

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	
Alter (Jahre)	41,93 (\pm 16,14)
Größe (cm)	176,38 (\pm 9,95)
Gewicht (kg)	80,59 (\pm 17,11)
Body Mass Index (BMI) (kg/m ²)	25,76 (\pm 4,25)
ASA I	25 (41,6%)
ASA II	32 (53,3%)
ASA III	3 (5%)
Medikation	
Kardiovaskulär	6 (10%)
Gerinnungshemmer (ASS, Antikoagulanzen)	12 (20%)
Metabolisch	2 (3,3%)
Analgetika	17 (28,3%)
Sonstige	35 (58,3%)
Keine	21 (35%)
NRS präoperativ	
0	43 (71,6%)
1-3	15 (25%)
4-10	2 (3,3%)

Kontinuierliche Daten: Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), kategorische Daten: Anzahl und prozentuale Verteilung. ASA = American Society of Anesthesiologists Klassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos. Kardiovaskulär: Diuretika, Antihypertensiva, Antiarrhythmika (außer β -Blocker, da diese als Ausschlusskriterium galten). Metabolisch: Insulin, Statine.

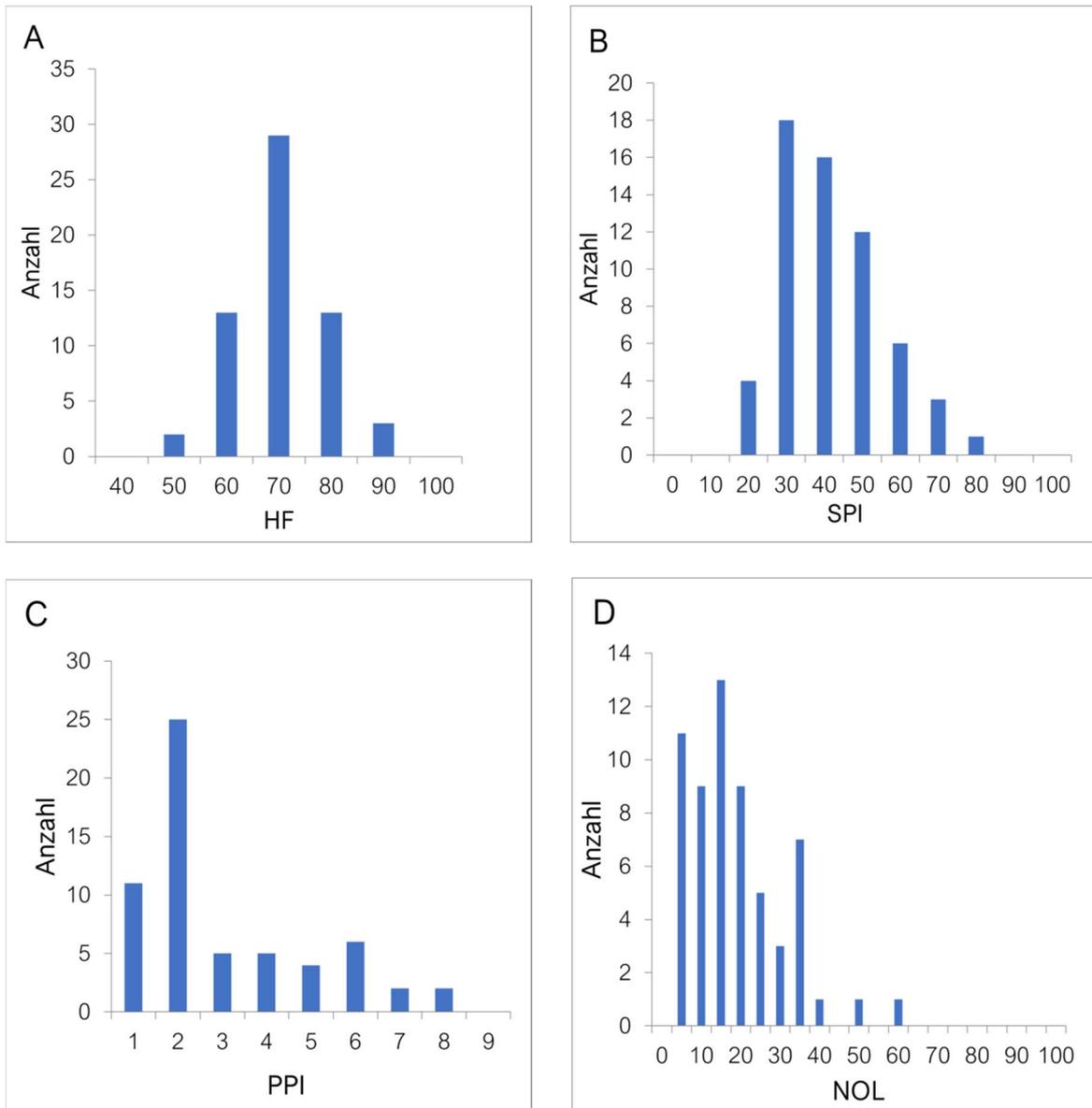


Abbildung 7: Histogramme

Histogramme der vier unabhängigen Prädiktorvariablen HF (A), SPI (B), PPI (C) und NOL (D). Diese Variablen wurden gebildet als Mittelwerte der Messwerte des fünfminütigen Datenerhebungszeitraumes am Ende der Operation und vor dem Aufwachen aus der Allgemeinanästhesie (BIS < 60).

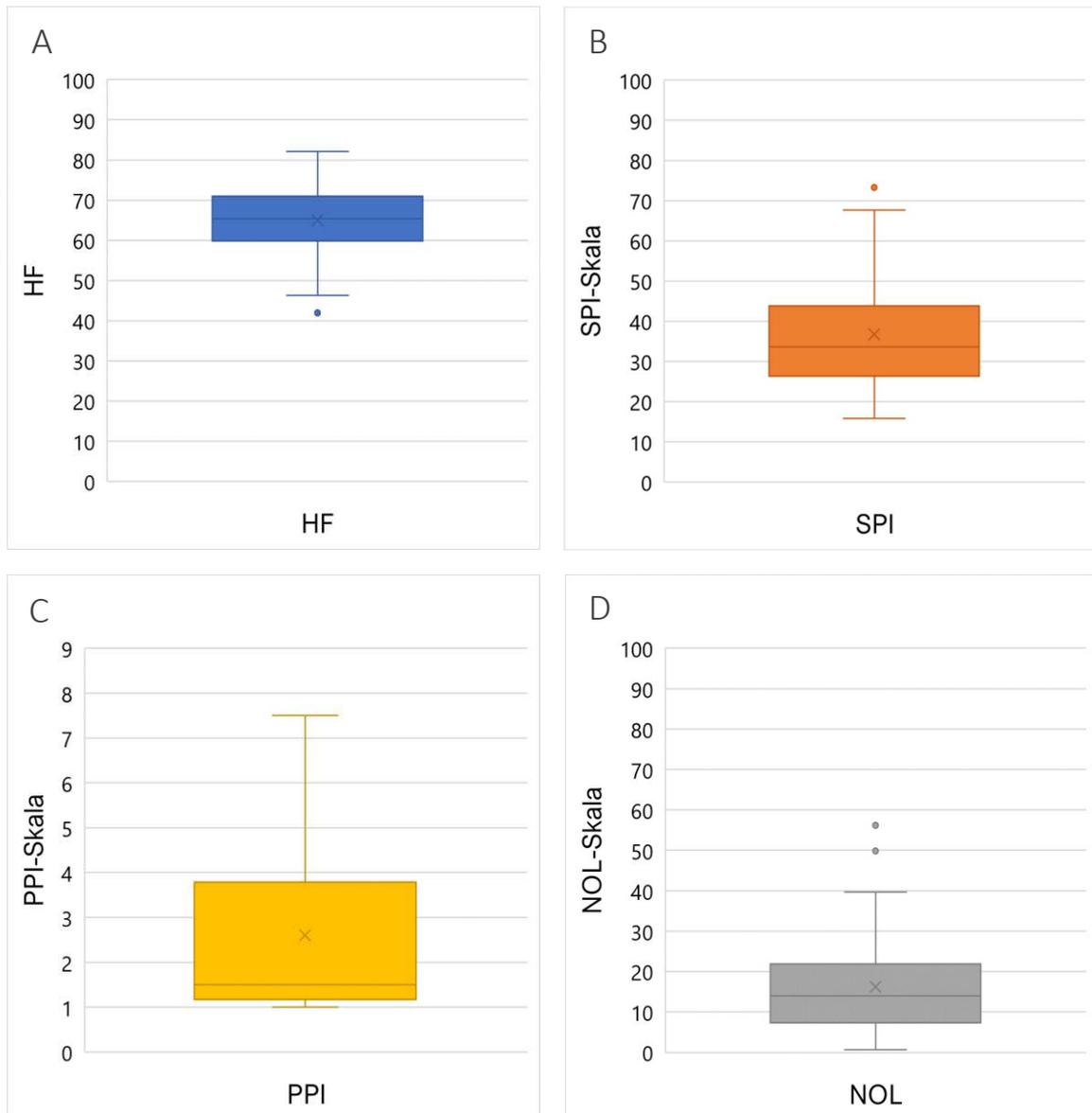


Abbildung 8: Verteilung der Daten der Variablen HF, SPI, PPI und NOL

Boxplots zur Darstellung der Datenverteilung der vier Prädiktorvariablen HF (A), SPI (B), PPI (C) und NOL (D). Die Werte wurden gebildet als Mittelwerte der Messwerte des fünfminütigen Datenerhebungszeitraumes am Ende der Operation und vor dem Aufwachen aus der Allgemeinanästhesie ($BIS < 60$).

4.2 Postoperative Parameter

4.2.1 Postoperative Schmerzangaben und Opioidverbrauch

Die unmittelbare Schmerzangabe nach der Ankunft in der PACU lag in 30 Fällen bei NRS 0, in 13 Fällen bei NRS 1-3 und in 17 Fällen bei NRS 4-10. Damit hatten 43 Patient:innen (71,6%) keine bis leichte Schmerzen und 17 Patient:innen (28,3%) moderate bis starke Schmerzen (NRS 4-10) unmittelbar nach dem Aufwachen. Der höchste NRS-Wert in den ersten 60 Minuten in der PACU lag in 8 Fällen bei NRS 0, in 15 Fällen bei NRS 1-3 und in 37 Fällen bei NRS 4-10. Damit hatten 23 Patient:innen (38,3%) keine bis leichte Schmerzen postoperativ und 37 Patient:innen (61,6%) moderate bis starke Schmerzen.

In den ersten 30 Minuten in der PACU wurden durchschnittlich 3,5 mg Piritramid verabreicht, in den ersten 120 Minuten durchschnittlich 5,79 mg. Die durchschnittliche Gesamtmenge an verabreichten Opioiden in der PACU betrug 5,23 mg.

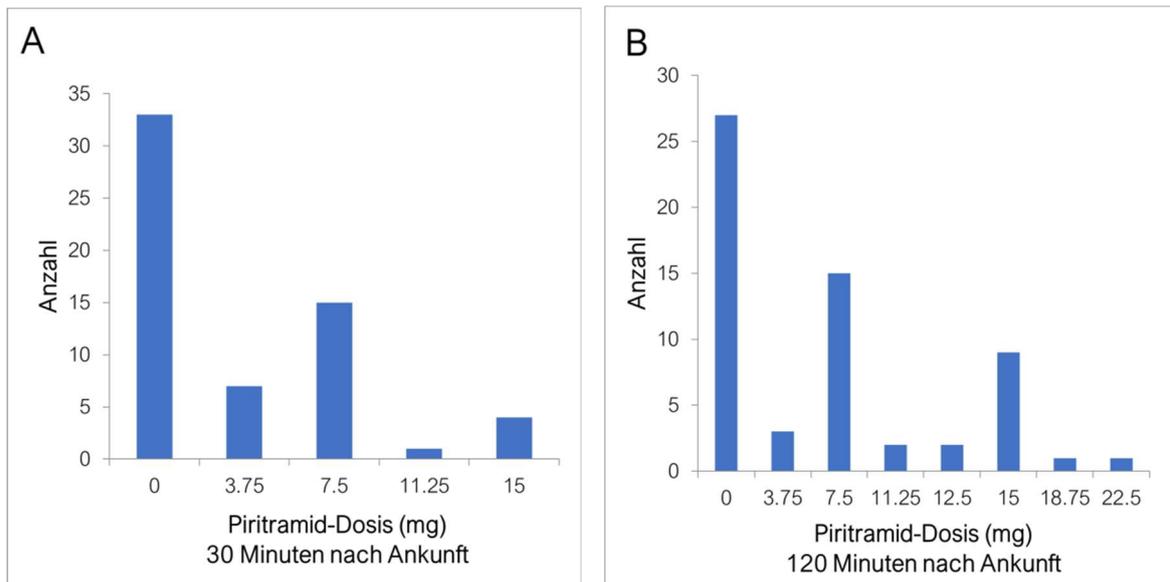


Abbildung 9: Häufigkeit der in der PACU verabreichten Opioidgesamtosis

Häufigkeit der in der PACU verabreichten Opioidgesamtosis 30 Minuten nach Ankunft (A) und 120 Minuten nach Ankunft (B). Das Opioid Piritramid wurde in Einzeldosen von 3,75 mg verabreicht. Alle anderen in der PACU verabreichten Opiode wurden anhand einer Opioid-Umrechnungstabelle in Piritramid-Äquivalente umgewandelt.

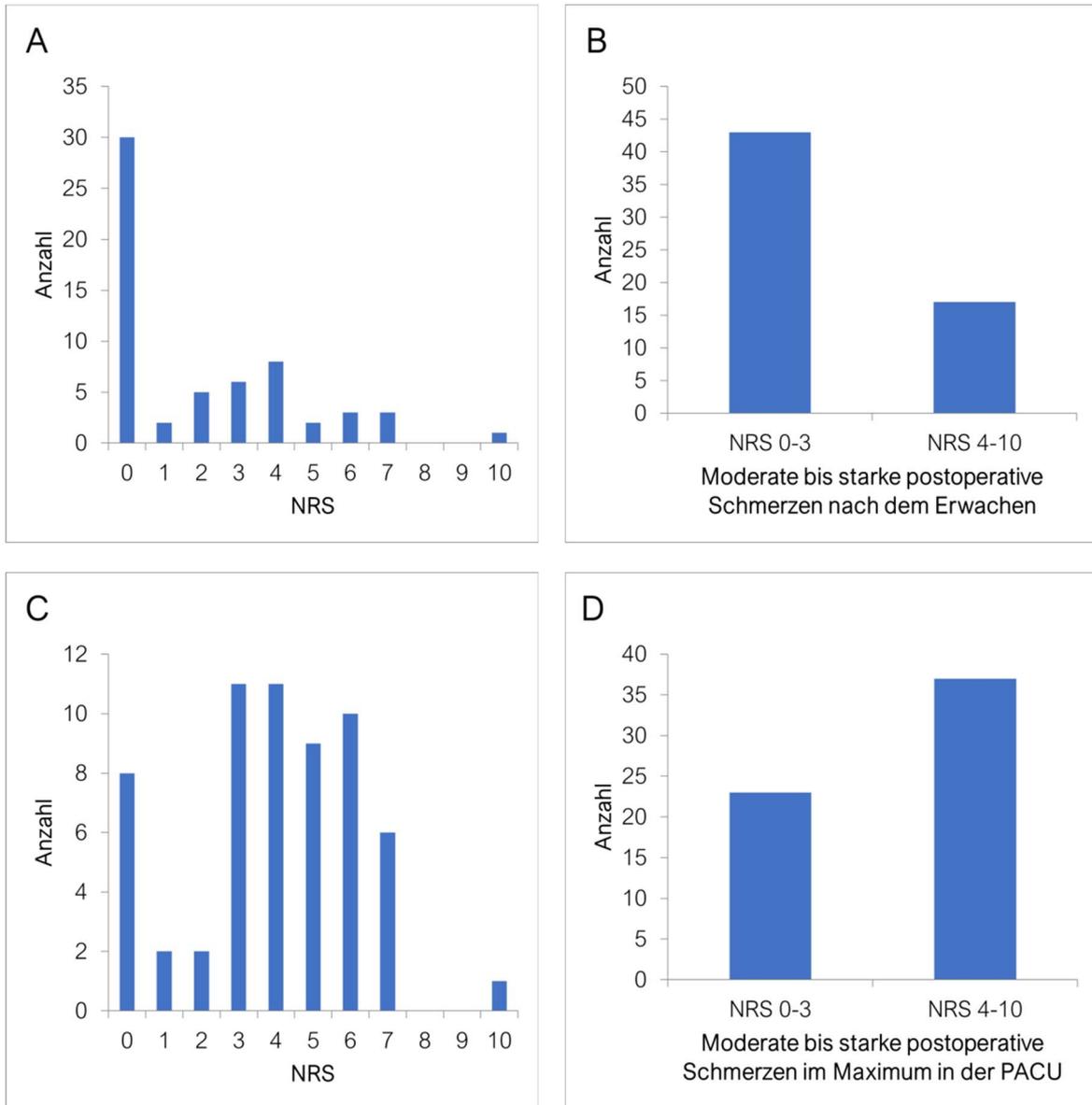


Abbildung 10: Unmittelbare und maximale Schmerzangaben in der PACU

Unmittelbare Schmerzangabe auf der NRS-Skala (0-10) nach Ankunft in der PACU (A) und Häufigkeit der unmittelbaren Schmerzangabe von NRS 0-3 und NRS 4-10 (B). Maximale Schmerzangabe auf der NRS-Skala in der PACU (C) sowie die Häufigkeit von NRS 0-3 und NRS 4-10 als maximale Schmerzangabe (D).

4.3 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die diagnostische Testqualität der HF und der Nozizeptionsindizes SPI, PPI, NOL als Prädiktorvariablen für die Vorhersage von moderaten bis starken postoperativen Schmerzen (NRS 4-10). Zur Beurteilung der diagnostischen Testqualität dieser Prädiktorvariablen wurden die Sensitivität und Spezifität von HF, SPI, PPI und dem NOL mithilfe von ROC-Kurven ermittelt und die zugehörige AUC berechnet. Hierfür wurden die Mittelwerte der HF und der Nozizeptionsindizes über fünf Minuten nach dem Ende der Operation und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie genutzt.

Zusätzlich wurde die ROC-Kurve und ihre AUC für einen multivariablen Prädiktor berechnet, der zwischen postoperativen Schmerzen von NRS 0-3 (keine bis leichte Schmerzen) und NRS 4-10 (moderate bis starke Schmerzen) unterscheiden sollte. Dieser multivariable Prädiktor wurde mit Hilfe eines multivariaten logistischen Regressionsmodells erstellt, welches initial alle unabhängigen diagnostischen Variablen enthielt. Das finale Regressionsmodell enthielt die Variablen ASA-Klasse, den Einsatz von Regionalanästhesie und den Mittelwert des NOL-Index über fünf Minuten vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie.

Die AUC der HF, des SPI und des PPI lagen im Bereich um 0,5 und zeigten damit eine Vorhersagekraft für moderate bis starke postoperative Schmerzen an, die ähnlich der eines Münzwurfes war. Der NOL zeigte im Vergleich die größte AUC, welche mit einem Wert von 0,661 (95%-KI: 0.51 - 0.81; $P = 0,038$) allerdings weiterhin im niedrigen Bereich lag. Somit zeigte keine der untersuchten Prädiktorvariablen, bei einem mittels Bonferroni-Korrektur adjustierten Signifikanzlevel von $P < 0,0125$, eine signifikante Vorhersagekraft für das Auftreten von moderaten bis starken postoperativen Schmerzen.

Abweichend hiervon hob sich der multivariable Prädiktor mit einer AUC von 0,83 (95%-KI: 0.72 - 0.94; P -Wert: <0.001) von der HF und den Indizes ab und zeigte eine gute Vorhersagekraft für moderate bis starke postoperative Schmerzen (Abbildung 11). Die ROC-Kurven sind in der Abbildung 11 dargelegt und stellen die Testqualität der HF, der Indizes und des multivariablen Prädiktors graphisch dar.

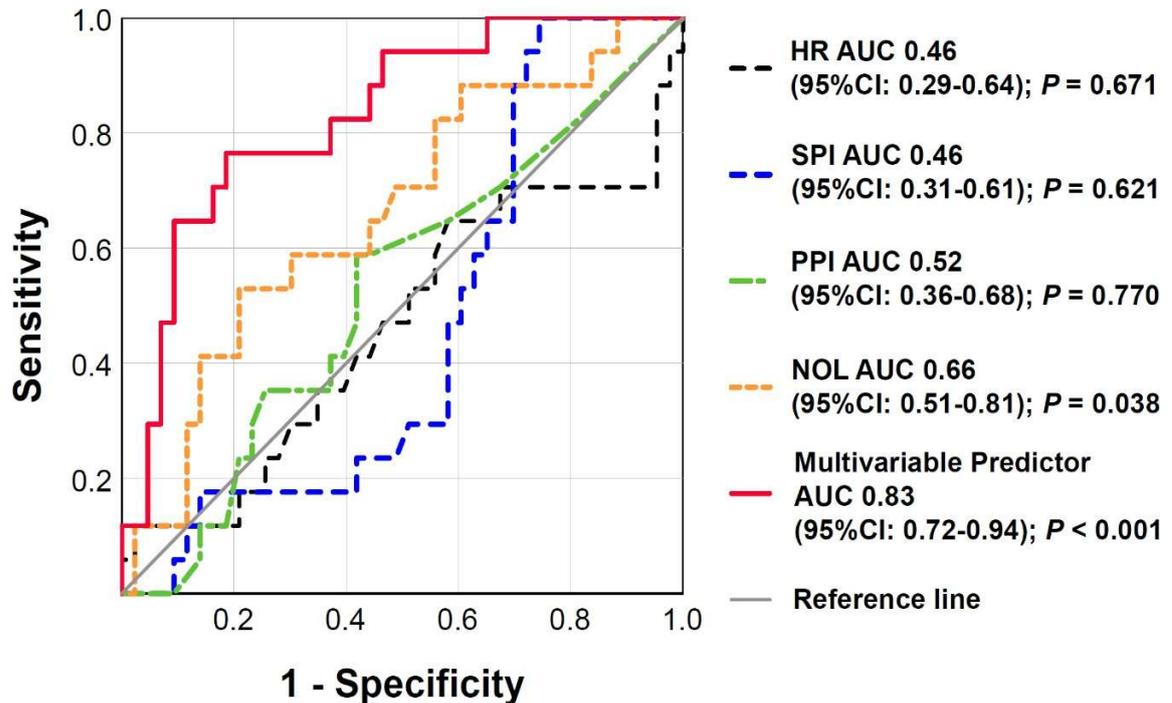


Abbildung 11: ROC-Kurven mit AUC der HF, der Indizes und des multivariablen Prädiktors zur Darstellung der Testqualität für die Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen

Es wurden die Mittelwerte der HF und der Nozizeptionsindizes SPI, PPI und NOL über fünf Minuten vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie und nach dem Ende der Operation genutzt. Der multivariable Prädiktor wurde ermittelt durch ein multivariates logistisches Regressionsmodell, welches initial alle unabhängigen diagnostischen Variablen enthielt. Das finale Regressionsmodell enthielt die Variablen ASA-Klasse, den Einsatz von Regionalanästhesie und den Mittelwert des NOL-Index. Es wurde die Unterscheidungsfähigkeit aller fünf Variablen zwischen keinen bis milden (NRS 0 – 3) und moderaten bis starken postoperativen Schmerzen (NRS 4 – 10) untersucht. HR = Heart rate ROC = receiver operating curve, AUC = area under the curve, SPI = Surgical Pleth Index, PPI = Pupillary Pain Index, NOL = Nociception Level.

4.4 Sekundäre Endpunkte

4.4.1 Vorhersagewahrscheinlichkeiten (PK) und optimaler Grenzwert

Als sekundäre Endpunkte wurden die Vorhersagewahrscheinlichkeiten (PK) der HF und der Nozizeptionsindizes vor der Narkoseausleitung für unmittelbare moderate bis starke postoperative Schmerzen errechnet. Die PK-Werte der HF und der Indizes mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und den spezifischen optimalen Grenzwerten (g) sind in Tabelle 4 dargestellt. Zwar zeigte der NOL im Vergleich mit den anderen Prädiktorvariablen mit einem Wert von 0,66 den höchsten PK-Wert, aber insgesamt lagen die PK-Werte aller Prädiktoren im niedrigen Bereich.

Der optimale Grenzwert g wurde als der Wert der Nozizeptionsindizes mit der maximal möglichen Summe aus Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen definiert und mit dem Youden-Index berechnet.

4.4.2 Korrelation: Nozizeptionsindizes und postoperative Schmerzen

Zur Analyse der sekundären Endpunkte wurde mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten (ρ) der Zusammenhang zwischen der HF und den Nozizeptionsindizes nach dem Ende der OP und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie mit der ersten und der höchsten postoperativen Schmerzangabe in der PACU sowie mit der Opioiddosis in der PACU nach den ersten 30 Minuten und der Gesamtdosis nach 120 Minuten untersucht (siehe Tabelle 5).

Für den sekundären Endpunkt des Schmerzniveaus nach 60 Minuten in der PACU wurde nach der Datenerhebung und -durchsicht keine statistische Analyse durchgeführt, da sich nur ein Drittel der Patient:innen länger als 60 Minuten in der PACU aufhielten. Eine weitere Analyse hätte daher nur eine geringe Aussagekraft gehabt. Es konnte für keine der Prädiktorvariablen eine starke Assoziation zum postoperative Schmerzniveau oder der postoperativen Opioiddosis gezeigt werden. Der Zusammenhang zum unmittelbaren postoperativen Schmerzniveau war vernachlässigbar für die HF ($\rho = -0,005$; $P = 0,970$) und den SPI ($\rho = 0,001$; $P = 0,991$) sowie schwach für den PPI ($\rho = 0,132$; $P = 0,314$).

Der NOL zeigte eine statistisch signifikante, aber ebenfalls schwache Korrelation ($\rho = 0,256$; $P = 0,049$) zum Vorliegen unmittelbarer moderater bis starker postoperativer Schmerzen. Für die HF ($\rho = 0,096$; $P = 0,467$), den SPI ($\rho = 0,106$; $P = 0,421$) und den PPI ($\rho = 0,011$; $P = 0,933$) zeigten sich vernachlässigbare Korrelationen und für den NOL eine vergleichsweise stärkere, aber weiterhin als schwache einzuordnende Korrelation ($\rho = 0,28$; $P = 0,030$) mit dem maximalen postoperativen Schmerzniveau.

Zwischen der HF, dem SPI und PPI und der postoperativen Opioiddosis nach 30 Minuten und 120 Minuten Aufenthalt in der PACU zeigten sich vernachlässigbare bis schwache Zusammenhänge. Der NOL zeigte im Vergleich eine etwas stärkere Korrelation, hier lagen zur Opioiddosis nach 30 Minuten und nach 120 Minuten mit $\rho = 0,381$ ($P = 0,003$) und $\rho = 0,357$ ($P = 0,005$) statistisch signifikante, aber moderate Zusammenhänge vor.

Tabelle 4: Vorhersagewahrscheinlichkeiten (PK) der Prädiktoren für die Vorhersage unmittelbarer, moderater bis starker postoperativer Schmerzen

Prädiktor	PK (95%-KI)	Grenzwert g	Sensitivität von g	Spezifität von g	Youden- Index
HF	0,54 (0,50 - 0,72)	53	71%	5%	0,248
SPI	0,54 (0,50 - 0,68)	33	29%	42%	0,287
PPI	0,52 (0,50 - 0,68)	1,7	59%	58%	0,170
NOL	0,66 (0,52 - 0,80)	20	53%	79%	0,320

Tabellarische Darstellung der Vorhersagewahrscheinlichkeiten (PK) der HF und der Indizes SPI, PPI und NOL mit dem 95%-Konfidenzintervall, dem optimalen Grenzwert g, der dazugehörigen Sensitivität und Spezifität in Prozent und dem Youden-Index (höchstmöglicher Wert aus Sensitivität und Spezifität aller Grenzwerte: Youden-Index = Sensitivität + Spezifität -1) für die Vorhersage von unmittelbaren moderaten bis starken postoperativen Schmerzen. HF = Herzfrequenz, SPI = Surgical Pleth Index, PPI = Pupillary Pain Index, NOL = Nociception Level Index, KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 5: Univariate Korrelationen zwischen HF, SPI, PPI, NOL und dem postoperativen Schmerzniveau sowie Opioiddosen in der PACU

Unabhängige Prädiktoren	Spearman Korrelationskoeffizient (ρ)			
	Unmittelbare NRS post-OP	Max. NRS post-OP	Piritramidosis	
			30 Min.	120 Min.
Patientenalter (Jahre)	$\rho = -0,113$ ($P = 0,390$)	$\rho = -0,05$ ($P = 0,704$)	$\rho = 0,096$ ($P = 0,465$)	$\rho = 0,085$ ($P = 0,519$)
Gender	$\rho = 0,171$ ($P = 0,190$)	$\rho = 0,071$ ($P = 0,589$)	$\rho = 0,248$ ($P = 0,056$)	$\rho = 0,252$ ($P = 0,052$)
Prä-OP NRS	$\rho = 0,02$ ($P = 0,880$)	$\rho = 0,277$ ($P = 0,032$)	$\rho = 0,186$ ($P = 0,154$)	$\rho = 0,294$ ($P = 0,022$)
Anästhesiedauer (Minuten)	$\rho = -0,249$ ($P = 0,055$)	$\rho = 0,041$ ($P = 0,757$)	$\rho = 0,081$ ($P = 0,538$)	$\rho = 0,130$ ($P = 0,324$)
Sufentanildosis ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)	$\rho = 0,12$ ($P = 0,360$)	$\rho = 0,056$ ($P = 0,669$)	$\rho = 0,028$ ($P = 0,830$)	$\rho = 0,081$ ($P = 0,539$)
HF (Mittelwert)	$\rho = -0,005$ ($P = 0,970$)	$\rho = 0,096$ ($P = 0,467$)	$\rho = 0,066$ ($P = 0,615$)	$\rho = 0,210$ ($P = 0,107$)
SPI (Mittelwert)	$\rho = 0,001$ ($P = 0,991$)	$\rho = 0,106$ ($P = 0,421$)	$\rho = 0,248$ ($P = 0,056$)	$\rho = 0,241$ ($P = 0,063$)
PPI (Mittelwert)	$\rho = 0,132$ ($P = 0,314$)	$\rho = 0,011$ ($P = 0,933$)	$\rho = -0,007$ ($P = 0,957$)	$\rho = 0,067$ ($P = 0,612$)
NOL (Mittelwert)	$\rho = 0,256$ ($P = 0,049$)	$\rho = 0,28$ ($P = 0,030$)	$\rho = 0,381$ ($P = 0,003$)	$\rho = 0,357$ ($P = 0,005$)
HF (Maximalwert)	$\rho = -0,02$ ($P = 0,878$)	$\rho = 0,101$ ($P = 0,442$)	$\rho = 0,054$ ($P = 0,682$)	$\rho = 0,208$ ($P = 0,110$)
SPI (Maximalwert)	$\rho = -0,055$ ($P = 0,677$)	$\rho = 0,038$ ($P = 0,770$)	$\rho = 0,209$ ($P = 0,109$)	$\rho = 0,217$ ($P = 0,096$)
PPI (Maximalwert)	$\rho = 0,129$ ($P = 0,327$)	$\rho = 0,013$ ($P = 0,923$)	$\rho = 0,083$ ($P = 0,529$)	$\rho = 0,135$ ($P = 0,304$)
NOL (Maximalwert)	$\rho = 0,303$ ($P = 0,019$)	$\rho = 0,332$ ($P = 0,010$)	$\rho = 0,367$ ($P = 0,004$)	$\rho = 0,390$ ($P = 0,002$)

Korrelationskoeffizient (ρ) zwischen Mittel- und Maximalwerten der HF und Indizes mit unmittelbarer und maximaler postoperativer Schmerzangabe sowie der Opioiddosis nach 30 und 120 Minuten in der PACU. NRS = Numeric Rating Scale, PACU = postanesthesia care unit, HF = Herzfrequenz, SPI = Surgical Pleth Index, PPI Pupillary Pain Index, NOL = Nociception Level.

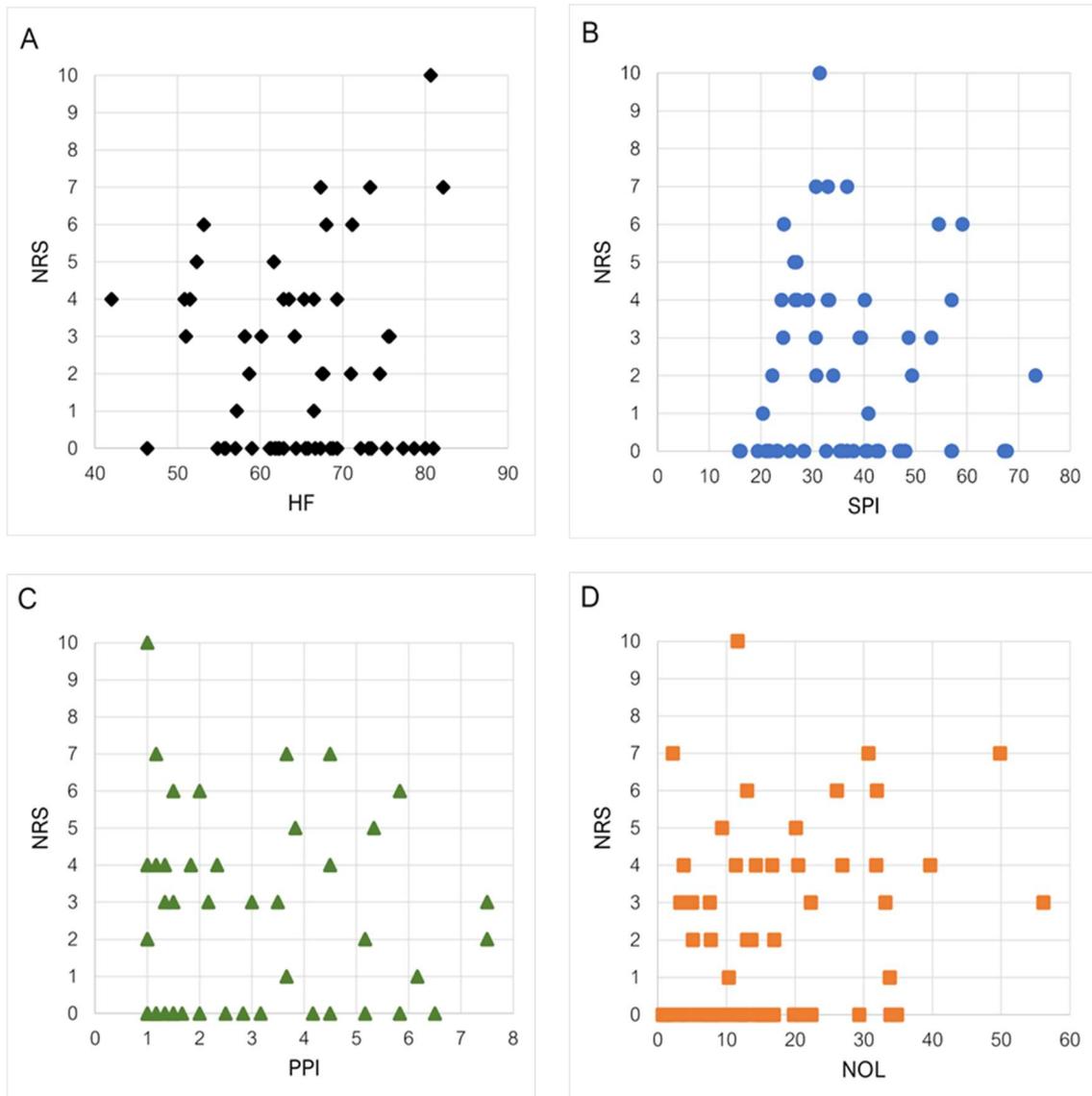


Abbildung 12: Streudiagramme zum Zusammenhang der HF und der Indizes mit der ersten postoperativen Schmerzangabe.

Darstellung der unmittelbar erhobenen postoperativen Schmerzangabe auf der NRS-Skala (0-10) für alle Patient:innen mit dem dazugehörigen Mittelwert der HF und der Nozizeptionsindizes nach dem Ende der OP und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie.

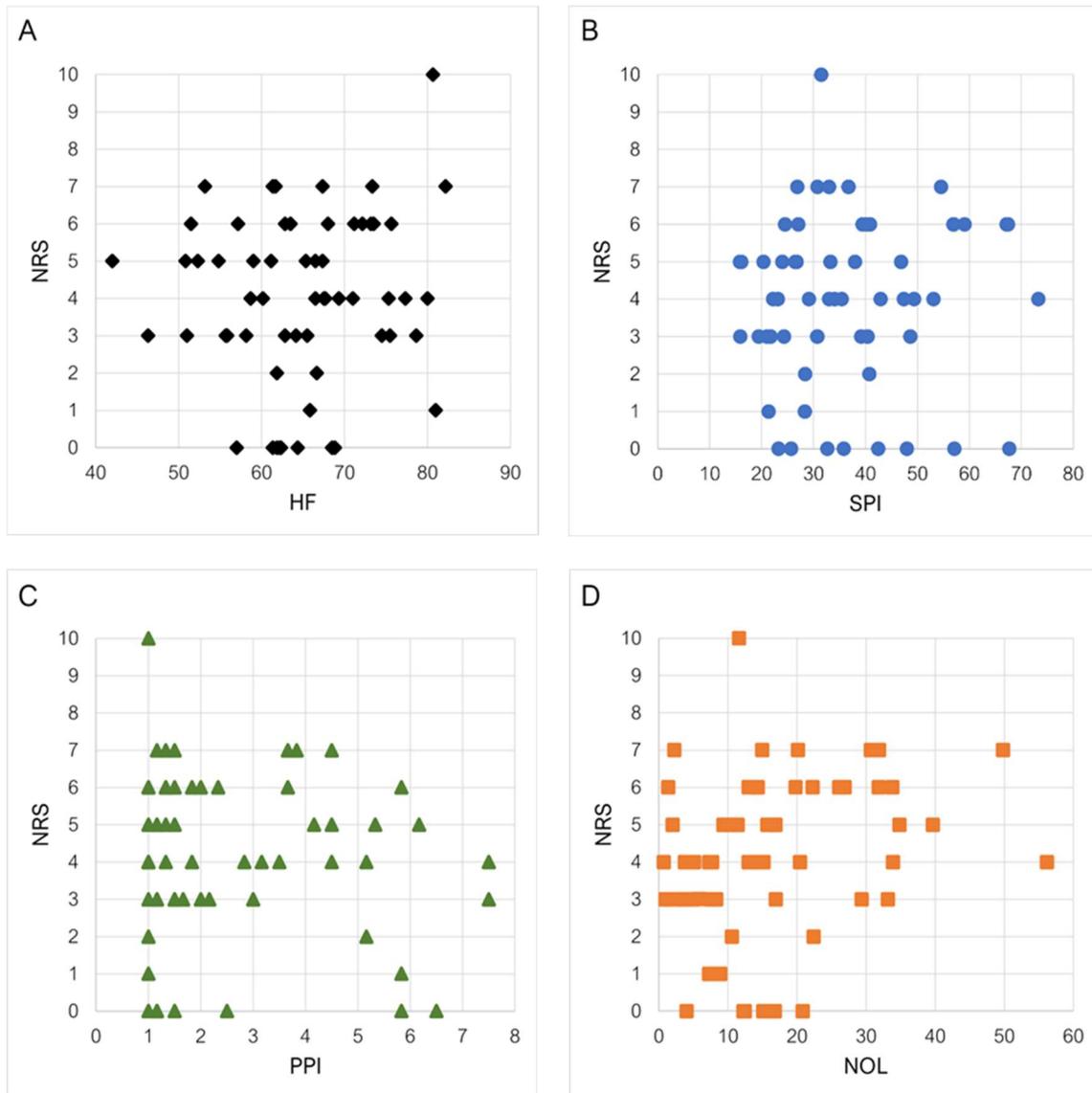


Abbildung 13: Streudiagramme zum Zusammenhang der HF und der Indizes mit der maximalen postoperativen Schmerzangabe

Darstellung der maximalen postoperativen Schmerzangabe auf der NRS-Skala (0-10) für alle Patient:innen mit dem dazugehörigen Mittelwert der HF und der Nozizeptionsindizes nach dem Ende der OP und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie.

4.5 Logistische Regressionsanalyse

Zur Einschätzung der Vorhersagekraft der unabhängigen Prädiktorvariablen HF, SPI, PPI und NOL für unmittelbare moderate bis starke postoperative Schmerzen wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Das multivariate logistische Regressionsmodell enthielt initial alle diagnostischen Variablen. Alle unabhängigen Variablen wurden schrittweise aufgenommen, wenn sich ihr Effekt als signifikant erwies. Als statistisch signifikant ergaben sich die ASA-Klasse, der zusätzliche Einsatz von regionalanästhesiologischen Verfahren und der NOL-Index (= Mittelwert über fünf Minuten nach dem Ende der OP).

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass eine Erhöhung der ASA-Klasse um eine Stufe die Chance, unmittelbare moderate bis starke postoperative Schmerzen zu entwickeln, um das 4,7-Fache erhöhte. Der zusätzliche Einsatz von Regionalanästhesie zur Allgemeinanästhesie reduzierte die Wahrscheinlichkeit, unmittelbare moderate bis starke postoperative Schmerzen zu entwickeln, um 87%. Darüber hinaus nahm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unmittelbaren moderaten bis starken postoperativen Schmerzen um 60% zu, wenn der NOL-Index um 10 Werte anstieg.

Das Bestimmtheitsmaß (Nagelkerkes R^2) betrug 0,378 im finalen Modell. Mit diesem Modell lassen sich somit ca. 38% der Varianz des Auftretens von unmittelbaren moderaten bis starken postoperativen Schmerzen erklären. In der Tabelle 6 sind die Ergebnisse des multivariaten logistischen Regressionsmodell mit den 95%-Konfidenzintervallen und dazugehörigen *P*-Werten dargestellt.

4.6 Ordinale Regressionsanalyse

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der multivariaten ordinalen Regressionsanalyse zur postoperativ verabreichten Opioiddosis (Piritramid) 30 Minuten nach Ankunft in der PACU dargestellt. Das Modell enthielt initial alle diagnostischen Variablen. Alle unabhängigen Variablen wurden schrittweise vorwärts aufgenommen, wenn sich ihr Effekt als signifikant erwies. Der Mittelwert des NOL-Index zeigte als einzige unabhängige Variable einen signifikanten Einfluss (*P*-Wert = 0,005). Ein Anstieg des NOL-Index um 10 Punkte erhöhte die Wahrscheinlichkeit, in den ersten 30 Minuten in der PACU eine höhere postoperative Piritramiddosis zu erhalten, um 70%. Das

Bestimmtheitsmaß (Nagelkerkes R^2) des finalen Modells betrug 0,175. Dieses Modell kann somit 17,5% der Varianz der Piritramiddosis in den ersten 30 Minuten in der PACU erklären.

Tabelle 6: Multivariates logistisches Regressionsmodell zur Assoziation der Prädiktorvariablen mit unmittelbaren moderaten bis starken postoperativen Schmerzen

Prädiktoren	Initiales Modell Nagelkerkes $R^2 = 0,439$		Finales Modell Nagelkerkes $R^2 = 0,378$	
	Odds Ratio (95%-KI)	P-Wert	Odds Ratio (95%-KI)	P-Wert
Alter	0,96 (0,90 – 1,03)	0,245		
Geschlecht	0,77 (0,14 – 4,12)	0,759		
BMI	1,05 (0,86 – 1,29)	0,629		
ASA-Klassifikation	4,84 (0,98 – 23,81)	0,053	4,70 (1,27 – 17,35)	0,020
Präoperative NRS	1,60 (0,66 – 3,89)	0,298		
Zusätzliche RA	0,12 (0,02 – 0,70)	0,018	0,13 (0,03 – 0,54)	0,005
Sufentanildosis	0,98 (0,51 – 1,90)	0,957		
HF	0,95 (0,86 – 1,04)	0,258		
SPI	0,98 (0,91 – 1,06)	0,607		
PPI	1,23 (0,76 – 2,00)	0,395		
NOL	1,07 (1,00 – 1,14)	0,057	1,06 (1,00 – 1,12)	0,037

Die in das initiale Modell eingeflossenen Variablen wurden mittels Vorwärtselimination schrittweise aus dem Modell ausgeschlossen, wenn der P-Wert $> 0,05$ lag. Die Werte für HF, SPI, PPI und NOL wurden gebildet als Mittelwerte der Messwerte des fünfminütigen Datenerhebungszeitraumes am Ende der Operation und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie ($BIS < 60$). Die Sufentanildosis wurde adjustiert für das Körpergewicht und die Dauer der Anästhesie ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1} 10^3$). Das Bestimmtheitsmaß (Nagelkerkes R^2) betrug 0,378 im finalen Modell. BMI = Body Mass Index, ASA = American Society of Anesthesiologists, NRS = Numerical Rating Scale, RA = Regionalanästhesie, HF = Herzfrequenz, SPI = Surgical Pleth Index, PPI = Pupillary Pain Index, NOL = Nociception Level Index.

Tabelle 7: Multivariates ordinales Regressionsmodell zur Assoziation der unabhängigen Prädiktorvariablen mit der postoperativen Opioiddosis in den ersten 30 Minuten in der PACU

Prädiktoren	Initiales Modell		Finales Modell	
	Nagelkerkes R ² = 0,353		Nagelkerkes R ² = 0,175	
	Odds Ratio (95%-KI)	P-Wert	Odds Ratio (95%-KI)	P-Wert
Alter	1,01 (0,96 – 1,05)	0,812		
Geschlecht	2,71 (0,77 – 9,60)	0,121		
Präoperative NRS	1,14 (0,67 – 1,94)	0,634		
Zusätzliche RA	0,24 (0,06 – 0,96)	0,057		
Sufentanildosis	0,76 (0,46 – 1,27)	0,305		
HF	1,01 (0,94 – 1,08)	0,869		
SPI	1,03 (0,99 – 1,07)	0,166		
PPI	0,85 (0,57 – 1,28)	0,432		
NOL	1,08 (1,02 – 1,12)	0,006	1,07 (1,02 – 1,12)	0,005

Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit postoperativ in den ersten 30 Minuten eine höhere Piritramid-Dosis zu erhalten, ermittelt mittels multivariater ordinaler Regressionsanalyse. Die Piritramiddosis wurde aufgrund einer verzerrten Datenverteilung der ursprünglichen Piritramiddosen in der PACU in einer 3-Klassen-Ordinalskala gruppiert. Die in das initiale Modell eingeflossenen Variablen wurden mittels Vorwärtselimination schrittweise aus dem Modell ausgeschlossen, wenn der P-Wert > 0,05 lag. Für die vier Prädiktorvariablen HF, SPI, PPI und NOL wurden jeweils die Mittelwerte über fünf Minuten nach dem Ende der Operation und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie untersucht. NRS = Numeric Rating Scale, RA = Regionalanästhesie, HF = Herzfrequenz, SPI = Surgical Pleth Index, PPI = Pupillary Pain Index, NOL = Nociception Level Index.

5 Diskussion

Eines der wichtigsten Ziele im Rahmen einer Allgemeinanästhesie ist es, ein möglichst schmerzfreies Erwachen am Ende der Operation zu ermöglichen. Darüber hinaus ist eine ausreichende Schmerzkontrolle eines der Kriterien für die Verlegung aus dem Aufwachraum auf die periphere Station. Um die analgetische Therapie rechtzeitig anpassen zu können, müsste der postoperative Analgetikabedarf vor dem Erwachen einschätzbar sein. Die hierfür benötigte Analgetikadosis ist im Vorfeld jedoch nur schwer zu ermitteln und kann individuell sehr unterschiedlich sein. In den letzten Jahren wurden einige Studien durchgeführt, die untersuchten, ob die verschiedenen Nozizeptionsmonitore prädiktive Aussagen über das postoperative Schmerzniveau treffen können. Wäre dies der Fall, könnten sie dazu beitragen postoperative Schmerzen zu reduzieren (Ledowski, 2019).

In dieser prospektiven doppelblinden, klinischen Anwendungsbeobachtung wurde die diagnostische Testqualität von drei Nozizeptionsmonitoren (SPI, PPI, NOL) sowie der Herzfrequenz als klassischer Indikator für intraoperative Nozizeption untersucht. Hierfür wurden 60 orthopädische und unfallchirurgische Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Nach dem Ende der Operation und vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie wurden die Messergebnisse aller drei Monitore gleichzeitig an derselben Person erhoben. Dies ermöglichte einen direkten Vergleich der Monitore miteinander. In den Ergebnissen erreichten die HF, der SPI, der PPI und der NOL einzeln keine Vorhersagekraft für moderate bis starke postoperative Schmerzen, die für eine ausreichende diagnostische Genauigkeit spricht (Muller et al., 2005, Nahm, 2022), wenn das Signifikanzniveau für die vier Variablen Bonferroni adjustiert wurde ($P < 0,0125$). Im Vergleich zu den anderen drei Variablen zeigte der NOL eine Tendenz zu einer besseren Vorhersagekraft (AUC = 0,661; $P = 0,038$). Dennoch konnte nur für den multivariablen Prädiktor in der logistischen Regressionsanalyse eine signifikante und klinisch relevante Aussagekraft nachgewiesen werden (AUC = 0,83; $P < 0.001$).

Als sekundäre Endpunkte wurden die Korrelationen der Indizes mit dem Schmerzniveau und mit der Opioiddosis in der PACU untersucht. Hier zeigten die HF, der SPI, der PPI und der NOL lediglich schwache Korrelationen, wobei der NOL im Vergleich die stärksten Zusammenhänge aufwies. Im Folgenden soll die bisherige Datenlage zu diesem Thema erörtert und die Ergebnisse der vorliegenden Studie vor diesem Hintergrund eingeordnet und interpretiert werden.

5.1 Voraussetzungen für das Etablieren des Nozizeptionsmonitorings in der Klinik

Jedes diagnostische Verfahren wird mit dem Ziel eingesetzt durch Informationsgewinn die Behandlung von Patient:innen zu verbessern. Diagnostische Untersuchungen gehen immer mit Kosten und nicht selten mit Risiken einher. Es sollte daher gesichert sein, dass das Verfahren eine ausreichende diagnostische Genauigkeit besitzt, um die gewünschten Informationen zu ermitteln, bevor es in die klinischen Routine aufgenommen wird (Vetter et al., 2018). Insbesondere wenn auf Basis der Ergebnisse weitere, möglicherweise weitreichende, Entscheidungen in der Behandlung getroffen werden könnten. Neben der diagnostischen Genauigkeit wird die Anforderung gestellt, dass ein Verfahren nicht nur qualitativ hochwertige Aussagen treffen, sondern damit auch einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitszustandes leisten kann. Eine Möglichkeit das Patientenoutcome zu verbessern, liegt z. B. darin, durch eine Untersuchung Patient:innen zu identifizieren, die von einer bestimmten frühzeitigen Behandlungen profitieren könnten (Bossuyt et al., 2012).

Die Entwicklung des Nozizeptionsmonitorings zielte darauf ab, eine Technologie einzuführen, die die Messung und Steuerung der analgetischen Komponente der Allgemeinanästhesie ermöglicht, um die intraoperative analgetische Therapie zu optimieren (Huiku et al., 2007, Ben-Israel et al., 2013, Sabourdin et al., 2017a). Welchen messbaren Nutzen hat der Einsatz von Nozizeptionsmonitoring während der Allgemeinanästhesie für die Patient:innen? Diese Frage ist entscheidend, wenn es darum geht, ob die aktuell verfügbaren Nozizeptionsmonitore einen Beitrag zur Verbesserung der perioperativen Schmerztherapie leisten können und damit ihr regelmäßiger Einsatz in der Klinik gerechtfertigt ist.

Denn ein Unterschied, z. B. in der intraoperativ verabreichten Opioidmenge im Vergleich zum Standardvorgehen, bedeutet nicht zwangsläufig eine klinische relevante Verbesserung des Behandlungsergebnisses. Seit der Entwicklung der verschiedenen Systeme zum Nozizeptionsmonitoring wurden einige Studien durchgeführt, um zu prüfen, wie sich ihr Einsatz auf bestimmte intra- und postoperative Parameter auswirkt. Eine Optimierung dieser Parameter könnte positive Effekte auf das Behandlungsergebnis der Patient:innen haben. Als ein wichtiger Einflussfaktor für die Erholung, Lebensqualität und Zufriedenheit der

Patient:innen (Pavlin et al., 2002, Wu et al., 2003, Cruz et al., 2021) stand das postoperative Schmerzniveau im Fokus einer Reihe dieser Studien.

Postoperative Schmerzen stellen bis heute weltweit ein häufiges Problem nach einem chirurgischen Eingriff dar (Gerbershagen et al., 2014, Ledowski, 2019), erschweren die postoperative Mobilisierung und Erholung (Werner and Bischoff, 2014, Kehlet et al., 2015) und können einen negativen Einfluss auf das kurz- und langfristige Outcome haben (Wu and Raja, 2011, Mazda et al., 2021).

Zwar wird die Frage nach den Folgen intraoperativer Nozizeption, vor allem für den langfristigen Verlauf, noch diskutiert (von Dincklage, 2015, Ledowski, 2019). Eine adäquate postoperative Schmerztherapie wird jedoch generell als relevant für das Patientenoutcome anerkannt (Joshi and Ogunnaike, 2005, Baratta et al., 2014, Mazda et al., 2021). Sie bleibt eine der wichtigsten Aufgaben in der perioperativen Versorgung (Ledowski et al., 2021). Aufgrund der weiterhin hohen Inzidenz postoperativer Schmerzen werden fortgesetzte Bemühungen zur Verbesserung des postoperativen Schmerzmanagements als notwendig angesehen (Wu and Raja, 2011), insbesondere im Hinblick auf die mit einer Opioidtherapie einhergehenden Risiken (Zöllner and Schäfer, 2008, Mazda et al., 2021).

Das Nozizeptionsmonitoring könnte es ermöglichen, Patient:innen mit erhöhtem Risiko für postoperative Schmerzen frühzeitig zu erkennen. Dies könnte helfen die perioperative analgetische Therapie rechtzeitig anzupassen und dadurch zur Prävention stärkerer postoperativer Schmerzen beitragen (Ledowski, 2019). Einige Studien, ebenso wie diese Arbeit, haben sich daher mit der Vorhersagekraft von Nozizeptionsmonitoren für das postoperative Schmerzniveau beschäftigt (Park et al., 2015, Ledowski et al., 2021, Vide et al., 2020).

Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über die Problematik des postoperativen Schmerzes gegeben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse dieser Studie vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstands interpretiert und diskutiert werden.

5.2 Postoperative Schmerzen: Risikofaktoren und potenzielle Folgen

Operative Eingriffe sind unverzichtbar zur Vermeidung von Tod, Krankheit und Behinderung. Die Zahl der jährlich durchgeführten Operationen nimmt weltweit stetig zu (Weiser et al., 2015, Meara et al., 2015). Postoperativ treten regelhaft

Schmerzen auf und ihre Therapie stellt eine der Hauptaufgaben des postoperativen Managements dar. Dabei ist das Ziel eine zügige Erholung zu ermöglichen und Komplikationen zu vermeiden (Pavlin et al., 2002, Pogatzki-Zahn et al., 2017).

Trotz der bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse im Bereich der Schmerztherapie leidet ein relevanter Anteil der Patient:innen weiterhin unter inadäquat hohen postoperativen Schmerzen (Maier et al., 2010, Gerbershagen et al., 2014, Buvanendran et al., 2015). Auch in unserer Studie gaben die Patient:innen zwar initial überwiegend keine bis leichte Schmerzen an (NRS 0-3, 72%). Über den gesamten Beobachtungszeitraum in der PACU traten jedoch bei 61,6% der Patient:innen moderate bis starke Schmerzen als maximales Schmerzniveau auf. Unsere Ergebnisse reihen sich damit ein in die Zahlen aus anderen Studien zu diesem Thema, in denen zwischen 40-66% der Patient:innen moderate bis starke Schmerzen als maximales postoperatives Schmerzniveau angaben (Ledowski et al., 2016, Ledowski et al., 2019, Wang et al., 2021, Ledowski et al., 2021, Morisson et al., 2022). Letztendlich bestätigen all diese Studienergebnisse, dass weitere Bemühungen nötig sind, um die postoperative Schmerztherapie zu verbessern.

Es gibt eine Reihe von bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von stärkeren postoperativen Schmerzen. Dazu gehören genetische und psychologische Faktoren, Alter, Geschlecht, Art und Dauer der Operation und das Vorliegen präoperativer Schmerzen (Kehlet et al., 2006, Ip et al., 2009, Sommer et al., 2010). Zu den psychologischen Risikofaktoren gehören unter anderem die Erwartung, dass postoperativ starke Schmerzen auftreten werden, katastrophisierende Gedanken und Angst vor dem Eingriff selbst (Sommer et al., 2010). Auch in der hier vorgestellten Studie zeigte das präoperativ erhobene Schmerzlevel eine zwar schwache, aber dennoch statistisch signifikante Korrelation zum maximalen postoperativen Schmerzniveau ($\rho = 0,277$; $P = 0,032$) und der Opioiddosis in den ersten zwei Stunden in der PACU ($\rho = 0,294$; $P = 0,022$). Die genauen Ursachen für den Effekt von präoperativen Schmerzen auf das postoperative Schmerzniveau sind nicht bekannt (Sommer et al., 2010). Mögliche Erklärungen könnten neuroplastische Veränderungen auf spinaler Ebene durch anhaltende nozizeptive Signale sein oder gesteigerte Sorge und Ängste bezogen auf den Eingriff durch die bereits vorliegenden Schmerzen (Kalkman et al., 2003).

Weitere in dieser Arbeit erhobene Faktoren wie das Alter und Geschlecht standen in keinem signifikanten Zusammenhang zum postoperativen Schmerzniveau.

Wobei unsere Studie nicht das Ziel hatte diesen Zusammenhang zu untersuchen und unsere Fallzahlplanung daher nicht dahingehend durchgeführt wurde. In der Literatur finden sich widersprüchliche Ergebnisse darüber, wie sich diese Faktoren auf die Ausprägung postoperativer Schmerzen auswirken (Ip et al., 2009). Dabei gibt es Hinweise darauf, dass das Alter und präoperative Schmerzen einen signifikanten Einfluss auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede im postoperativen Schmerzniveau haben. Dies könnte einer der Gründe für die uneinheitliche Studienlage zu diesen Risikofaktoren sein (Zheng et al., 2017).

Neben der Komplexität durch die Vielzahl an Risikofaktoren, die zu stärkeren postoperativen Schmerzen führen können, stellt das Erheben des Schmerzniveaus selbst eine besondere Herausforderung dar. Dies liegt in der Natur der Sache, denn Schmerz ist eine komplexe und vor allem subjektive Erfahrung. In der Schmerzwahrnehmung spielen sensorische, affektive und kognitive Komponenten eine Rolle. Die Schmerzintensität muss daher mit Hilfe von Selbstauskünften erfasst werden (Bromm and Lorenz, 1998). Dabei können individuelle psychosoziale Faktoren die Schmerzangaben beeinflussen (Loggia and Napadow, 2012).

Unbehandelt führen akute Schmerzen zu einer Stressreaktion des Körpers, welche mit endokrinen, metabolischen und inflammatorischen Veränderungen sowie einer Aktivierung des autonomen Nervensystems einhergeht (Joshi and Ogunnaike, 2005). Postoperative Schmerzen als eine Form des akuten Schmerzes stellen aufgrund ihres Entstehungsmechanismus eine eigene Entität mit einer spezifischen Pathophysiologie dar (Pogatzki-Zahn et al., 2017). Sie sind assoziiert mit einer Reihe von unerwünschten physiologischen und psychologischen Effekten, die verschiedene Organsysteme betreffen und einen negativen Einfluss auf die postoperative Erholung haben können (Gan, 2017). Die durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems verursachten kardiovaskulären Effekte umfassen unter anderem eine Erhöhung der HF, des BD, der myokardialen Kontraktilität und ein gesteigertes Risiko für Myokardischämien (Liu et al., 2004, Joshi and Ogunnaike, 2005). Die Gefahr für pulmonale Infektionen ist durch schmerzbedingte Hypoventilation und Unterdrückung des Hustenreflexes erhöht, insbesondere nach thorakalen und abdominellen Eingriffen (Ballantyne et al., 1998, van Boekel et al., 2019). Starke Schmerzen können zu einer reduzierten gastrointestinalen Motilität beitragen, woraus Übelkeit, Erbrechen und ein erhöhtes Risiko für einen Ileus resultieren können (Fotiadis et al., 2004, Stewart and Waxman, 2010). In ähnlicher

Weise kann es zu einem erhöhten Sphinktertonus der Blase und damit zur Urinretention kommen (Joshi and Ogunnaike, 2005).

Metabolische Veränderungen im Rahmen der Stressreaktion und schmerzbedingt verringerte Mobilität können zu Hyperkoagulabilität führen und damit die Gefahr thromboembolischer Ereignisse steigern. Zusätzlich führt längerfristige Immobilität zur Muskelatrophie und einer längeren Erholungsdauer. Hierdurch wird die Rückkehr in einen selbstständigen Alltag erschwert (Joshi and Ogunnaike, 2005, Nielsen and Asmis, 2010). Außerdem tragen Schmerzen zu einer perioperativ auftretenden Immunsuppression bei. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit für Infektionen und kann einen negativen Einfluss auf den Verlauf von Karzinom-erkrankungen haben (Weissman, 1990, Hogan et al., 2011).

Neben den physischen ergeben sich eine Reihe von psychischen Folgen, unter anderem Unruhe, Ängstlichkeit, depressive Verstimmungen, das Gefühl von Hilflosigkeit und Verhaltensänderungen mit Rückzugstendenzen (Janssen et al., 2004, Baratta et al., 2014).

Besonders problematisch ist die Assoziation unzureichend therapierter akuter Schmerzen nach einer Operation mit der Entwicklung chronischer Schmerzen (CPSP, chronic persistent postsurgical pain) (Bruce and Quinlan, 2011, Kehlet et al., 2015, Gilron et al., 2017). CPSP treten nach einer Operation auf oder nehmen an Intensität zu und halten über die Heilungsphase hinaus an, d. h. für mindestens drei Monate nach dem Eingriff (Schug et al., 2019). Sie führen zu einer Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit, psychischer Belastung und einer insgesamt reduzierten Lebensqualität (Mazda et al., 2021).

Schließlich führen postoperative Schmerzen zu einem erhöhten Opioidbedarf. Dies geht mit einem gesteigerten Risiko für Nebenwirkungen einher. Zudem kann sich die Dauer des Krankenhausaufenthalts verlängern, was wiederum zu höheren Kosten für das Gesundheitssystem führt (Pavlin et al., 2002, Gan, 2017). Langfristig können hohe postoperative Schmerzlevel zu funktionellen Einschränkungen beitragen und damit eine vollständige Erholung verhindern (Peters et al., 2007).

In einer Studie von Cruz et al. wurde der Effekt akuter postoperativer Schmerzen nach verschiedenen gynäkologischen Eingriffen untersucht. Ein überwiegender Teil der Patientinnen (61,2%) gab an, unter moderaten bis starken postoperativen Schmerzen von NRS ≥ 5 zu leiden. Diese Patientinnen waren im Vergleich signifikant häufiger in ihren alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigt, litten vermehrt

unter Übelkeit und Erschöpfung und gaben insgesamt eine geringere Zufriedenheit an als Patientinnen mit NRS-Angaben < 5 (Cruz et al., 2021).

Ähnlich wie in der Studie von Cruz et al. gaben die über 1000 Proband:innen einer prospektiven Beobachtungsstudie aus den Niederlanden in über der Hälfte der Fälle postoperativ moderate bis starke Schmerzen an. Diese Studie untersuchte die Assoziation postoperativer Schmerzen mit der Komplikationsrate in den ersten 30 Tagen nach einem chirurgischen Eingriff. Sie fand einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der postoperativen Schmerzintensität und dem Auftreten von Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen, Ileus, respiratorischer Insuffizienz, Thrombosen und nosokomialen Infektionen (van Boekel et al., 2019).

Insgesamt stellen moderate bis starke postoperative Schmerzen aufgrund ihrer möglichen kurz- und langfristigen Konsequenzen, ihrer hohen Inzidenz und einer gleichzeitig stetig zunehmenden Anzahl an Operationen weltweit eine bedeutende Herausforderung für die globale Gesundheitsversorgung dar. Jeder Fortschritt auf dem Weg zu einem erfolgreichen perioperativen Schmerzmanagement kann helfen Leid zu verringern sowie das Outcome und die Zufriedenheit der Patient:innen zu verbessern (Pogatzki-Zahn et al., 2017).

5.3 Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

5.3.1 Entwicklung des Nozizeptionsmonitorings

In den 1950er Jahren untersuchte Loewenfeld den Pupillendilatationsreflex in ihren Experimenten und zeigte, dass nozizeptive Reize zu einer ausgeprägten Pupillendilatation führen können (Loewenfeld, 1958). Im Verlauf wurde diese Reaktion auch unter Allgemeinanästhesie beobachtet und untersucht (Cullen et al., 1972, Larson et al., 1993). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Pupillendilatation mit der Intensität des nozizeptiven Reizes zusammenhängt (Ellermeier and Westphal, 1995, Chapman et al., 1999). Larson et al. schrieben 1993 auf Basis ihrer Studienergebnisse, dass die Pupillendilatation als Reaktion auf einen nozizeptiven Stimulus eine sensitivere Methode zur Einschätzung der analgetischen Komponente einer Allgemeinanästhesie sein könnte als die traditionell genutzten hämodynamischen Parameter HF und BD

(Larson et al., 1993). Das Streben nach einer Messmethode zur Einschätzung und Überwachung der Analgesie während einer Allgemeinanästhesie hat in den letzten beiden Jahrzehnten zur Entwicklung verschiedener Monitoringverfahren geführt. Inzwischen wurden einige Monitore in Studien untersucht und für den Gebrauch in der Klinik zugelassen, unter anderem der AlgiScan, der den Pupillendilatationsreflex zur Erfassung der Nozizeption-Antinozizeptions-Balance nutzt.

Die bisherigen Studienergebnisse konnte nachweisen, dass die heute erhältlichen Monitore dazu in der Lage sind, nozizeptive Reize unter Allgemeinanästhesie mit höherer Sensitivität und Spezifität zu detektieren, als es die traditionell genutzten Parameter HF, BD und der BIS können (Huiku et al., 2007, Ben-Israel et al., 2013, Gruenewald et al., 2014a, Edry et al., 2016, Funcke et al., 2017, Meijer et al., 2019b). Außerdem konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Opioiddosis die Detektion von nozizeptiven Reizen durch einige der Nozizeptionsindizes (ANI, SPI, NOL und PPI) vermindert ist. Somit besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Opioiddosis und dem von den Monitoren gemessenen Nozizeptionslevel (Larson et al., 1997, Barvais et al., 2003, Gruenewald et al., 2013, Gruenewald et al., 2014b, Stöckle et al., 2018, Renaud-Roy et al., 2019).

Diese Erkenntnisse waren wichtige Schritte, um grundsätzlich eine Überlegenheit des Nozizeptionsmonitorings gegenüber dem Standardvorgehen (Beobachtung hämodynamischer Parameter und vegetativer Reaktionen) in der Detektion nozizeptiver Stimulation nachzuweisen. Außerdem ist eine Korrelation der Indizes mit der Opioiddosis eine Voraussetzung für die Eignung zum Nozizeptionsmonitoring (von Dincklage, 2015). Um darüber hinaus einen Vorteil durch das Monitoring während einer Allgemeinanästhesie nachzuweisen, wurde untersucht, wie der Einsatz verschiedene intra- und postoperative Parameter beeinflusst.

5.3.2 Einfluss des Nozizeptionsmonitorings auf intra- und postoperative Parameter

Einer der wichtigsten Parameter während einer Allgemeinanästhesie ist die intraoperativ verabreichte Opioiddosis, da sowohl die Unter- als auch die Überdosierung negative perioperative Folgen haben kann (Chen et al., 2010, Meijer et al., 2020). Aufgrund der Relevanz unerwünschter Nebenwirkungen durch Opiode, stand die Reduktion der intraoperativen Dosis im Mittelpunkt vieler Studien zum Nozizeptionsmonitoring. Zusätzlich wurden weitere perioperative Endpunkte untersucht: intraoperativ die hämodynamische Stabilität, Stresshormonlevel (ACTH,

Cortisol), die Anzahl an Abwehrbewegungen sowie postoperativ der Opioidbedarf, das Schmerzniveau und die Erholung in der PACU (Meijer et al., 2019b, Nitzschke et al., 2021). Mehrere Studien konnten signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen und den Studiengruppen mit Nozizeptionsmonitoring nachweisen. Für einige der Monitore (ANI, SPI, PPI und NOL) konnte eine Reduktion der intraoperativ verabreichten Opioidmenge gezeigt werden (Chen et al., 2010, Bergmann et al., 2013, Sabourdin et al., 2017a, Meijer et al., 2019a, Funcke et al., 2020). Gleichzeitig gab es Studien, die keine signifikante Reduktion der intraoperativen Opioiddosis unter Einsatz von Nozizeptionsmonitoring nachweisen konnten (Gruenewald et al., 2014b, Colombo et al., 2015, Meijer et al., 2020) und sogar Studien, die eine Erhöhung der intraoperativ verabreichten Opioidmenge feststellten (Jain et al., 2019, Funcke et al., 2020, Funcke et al., 2021).

Mit der Reduktion intraoperativer Opioiddosen gingen in einigen Studien zum SPI und NOL positiven Veränderungen einher, z. B. verkürzte Zeiten bis zur Extubation (Bergmann et al., 2013, Won et al., 2016), eine gesteigerte hämodynamische Stabilität und verringerte Raten unerwünschter Ereignisse wie spontane Bewegungen (Chen et al., 2010, Meijer et al., 2019a). Andere Studien mit intraoperativer Opioidreduktion unter Einsatz von PPI und NOL konnten keine stabileren hämodynamischen Verhältnisse feststellen. Dagegen zeigten sich intraoperativ erhöhte Stresshormonlevel (Funcke et al., 2020, Funcke et al., 2021). Eine klare Aussage zum Einfluss des Nozizeptionsmonitorings auf die intraoperative Opioiddosis ist auf Basis dieser widersprüchlichen Studienergebnisse bisher nicht möglich.

Zwar ist der Fokus auf die Reduktion intraoperativ verabreichter Opiode auf die maximal notwendige Menge erstrebenswert, um Nebenwirkungen und eine Überdosierung zu vermeiden. Allerdings sollte dabei berücksichtigt werden, dass es deutliche interindividuelle Unterschiede im Opioidbedarf gibt. Letztendlich ist eine adäquate intraoperative Analgesie das Ziel (Meijer et al., 2019b). Dies könnte in einigen Fällen eine höhere Opioiddosis bedeuten, als sie nach konventionellem Vorgehen verabreicht worden wäre. Darauf weisen Ergebnisse für den SPI hin, die eine erhöhte intraoperative Opioiddosis im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. In dieser SPI-Gruppe wurde postoperativ ein verringertes Schmerzniveau und ein reduzierter Opioidbedarf festgestellt (Jain et al., 2019).

Neben der intraoperativen Opioidgesamtdosis könnte der Zeitpunkt der Gabe ebenfalls einen Einfluss auf die Qualität der Analgesie und damit auf relevante intra- und postoperative Outcomeparameter haben. Eine Verbesserung des Zeitpunktes der Opioidgabe durch Nozizeptionsmonitoring führt möglicherweise zu einer ausgeglicheneren intraoperativen Analgesie und einer Reduktion von Phasen der Über- und Unterdosierung. Einige Studien deuten darauf hin, dass dies positive Effekte mit sich bringen könnte, auch ohne eine Reduktion der intraoperativen Opioiddosis (Funcke et al., 2020, Meijer et al., 2020).

Bezüglich der Frage, ob Nozizeptionsmonitoring während einer Allgemeinanästhesie postoperative Schmerzen und den postoperativen Opioidbedarf reduzieren kann, gab es ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Einige Studien zeigten eine Reduktion des postoperativen Schmerzniveaus und einen geringeren Opioidverbrauch (Sabourdin et al., 2017a, Meijer et al., 2020, Jain et al., 2019). Andere konnten bezüglich dieser Endpunkte keinerlei Unterschiede zum Standardvorgehen finden (Chen et al., 2010, Bergmann et al., 2013, Meijer et al., 2020, Funcke et al., 2021).

Insgesamt lieferten mehrere Studien vielversprechende Ergebnisse zu potenziell positiven Effekten auf intra- und postoperative Endpunkte durch eine Nozizeptionsmonitor-gesteuerte Allgemeinanästhesie. Allerdings ist die aktuelle Studienlage widersprüchlich und die Ergebnisse unterliegt einigen Limitationen. Die meisten Studien hatten niedrige Teilnehmerzahlen (<100). Zudem besteht eine deutliche Heterogenität in Bezug auf das Studiendesign, die Art der Operationen, den gewählten Anästhesieverfahren und den eingesetzten Opioiden. Diese Faktoren haben einen relevanten Einfluss auf die Stärke nozizeptiver Reize und das postoperative Schmerzniveau. Des Weiteren wurde in den meisten Studien der Umgang mit Opioiden in den Kontrollgruppen nicht genauer definiert. Häufig wird dabei auf das Standardvorgehen der jeweiligen Klinik bzw. die Entscheidungshoheit der behandelnden Anästhesist:innen verwiesen. Wie Meijer et al. anmerken, könnte eine unzureichende analgetische Therapie in den Kontrollgruppen den Effekt des Nozizeptionsmonitorings verfälscht haben. Es bedarf daher weiterer sorgfältig geplanter Studien, um klare Aussagen zum Einfluss des Nozizeptionsmonitorings tätigen zu können (Meijer et al., 2019b).

5.3.3 Vorhersagekraft des Nozizeptionsmonitoring für postoperative Schmerzen

5.3.3.1 Surgical Pleth Index (SPI)

Ledowski et al. führten mehrere Studien zur Vorhersagekraft des SPI für postoperative Schmerzen durch. Dabei fanden sie Unterschiede zwischen den SPI-Werten von Patient:innen mit moderaten bis starken (NRS 4-10) und denjenigen mit keinen bis leichten Schmerzen (NRS 0-3) (Ledowski et al., 2016, Ledowski et al., 2017, Ledowski et al., 2019). Ein genereller Zusammenhang des SPI am Ende der Operation zum postoperativen Schmerzniveau (NRS 0-10) konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Ledowski et al., 2016, Ledowski et al., 2019).

In ihrer ersten Arbeit aus dem Jahr 2016 lag die AUC der ROC-Kurve für die Vorhersage moderater bis starker Schmerzen bei 0.711 ($P = 0.006$). Dies spricht für eine moderate Vorhersagekraft des SPI für stärkere postoperative Schmerzen (Muller et al., 2005, Ledowski et al., 2016). In der im Verlauf durchgeführten prospektiven Validierungsstudie aus 2019 mit einer größeren Studienpopulation blieben die Ergebnisse der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,601 (95%-KI: 0,52 - 0,69; $P = 0,015$) hinter denjenigen aus 2016 zurück. Ledowski et al. führen die schlechteren Ergebnisse im Vergleich zur initialen Studie auf die 2016 verwendeten post-hoc Analysen in einer kleinen Studienpopulation zurück. Diese Analysen können möglicherweise keine auf die Gesamtbevölkerung übertragbaren Aussagen treffen (Ledowski et al., 2019).

Die Studiengruppe von Wang et al. fand wie Ledowski et al. eine eher mäßige Vorhersagekraft des SPI am Ende der Operation für die Vorhersage postoperativer Schmerzen. Auch hier zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den gemessenen SPI-Werten zwischen den Patient:innen, die postoperativ über moderate bis starke Schmerzen klagten, und denen, die keine bis leichte Schmerzen hatten (Wang et al., 2021).

Anders als die restlichen Studiengruppen konnten Park et al. für die Unterscheidung von $NRS < 5$ vs. $NRS \geq 5$ durch den SPI eine ROC-AUC von 0,84 ermitteln (Park et al., 2020). Somit zeigte der SPI in dieser Studie eine gute Vorhersagekraft für postoperative Schmerzen (Nahm, 2022). Park et al. fanden darüber hinaus signifikante Unterschiede zwischen den SPI-Werten der Gruppen mit milden (NRS 1-3), moderaten (NRS 4-6) und starken postoperativen Schmerzen (NRS 6-10) (48

± 16 vs. 59 ± 18 vs. 81 ± 11 , $P = 0.000$). Die Werte blieben auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur zur Reduktion des Fehlers der 1. Art signifikant unterschiedlich (Park et al., 2020).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reihen sich am ehesten in diejenigen von Ledowski und Wang et al. ein. Allerdings konnte hier keine signifikante Unterscheidungsfähigkeit des SPI für NRS 0-3 vs. NRS 4-10 mittels ROC-Analyse ermittelt werden ($AUC = 0,46$, $P = 0,621$). Die ROC-AUC für den SPI in dieser Studie spricht für eine Vorhersagekraft, die nicht besser ist als ein Münzwurf (Nahm, 2022). Für die HF wurde ein ähnliches Ergebnis ($AUC = 0,46$, $P = 0,671$) ermittelt. Der PK-Wert, als Maß für die diagnostische Testqualität bivariater Variablen, lag mit $0,54$ (95%-KI: $0,50-0,68$) ebenfalls im Bereich der Genauigkeit eines Münzwurfes und war nicht besser als der Wert für die HF (PK = $0,54$, 95%-KI: $0,50-0,72$).

Bei der Untersuchung der Korrelation des SPI am Ende der Operation mit dem postoperativen Schmerzniveau und Opioidbedarf finden sich ähnliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen der oben genannten Studien. Während Wang et al. eine signifikante, jedoch nur moderate Korrelation ($r_s = 0,347$, $P = 0,001$) des SPI mit dem maximalen Schmerzniveau in der PACU fanden (Wang et al., 2021), ermittelten Park et al. einen stärkeren Zusammenhang ($r = 0,63$, $P = 0,001$) (Park et al., 2020). In der vorliegenden Studie zeigte der SPI weder zum unmittelbar postoperativen ($\rho = 0,001$; $P = 0,991$) noch zum maximalen Schmerzniveau ($\rho = 0,106$; $P = 0,421$) eine relevante, statistisch signifikante Korrelation.

Park et al. untersuchten wie in dieser Arbeit zusätzlich den postoperativen Opioidbedarf. Sie erfassten den Gesamtverbrauch in den ersten 48 Stunden und stellten einen Unterschied im Bedarf zwischen den Patient:innen mit SPI-Werten ≥ 60 und denjenigen mit SPI < 60 fest ($1093 \pm 406 \mu\text{g}$ vs. $766 \pm 369 \mu\text{g}$, $P = 0.014$) (Park et al., 2020). In der vorliegenden Studie wurde der postoperative Opioidbedarf in der PACU nach 30 und nach 120 Minuten erfasst. Dabei konnten keine relevanten Korrelationen zwischen dem SPI-Mittelwert oder dem maximalen SPI-Wert und dem Opioidbedarf festgestellt werden.

Insgesamt bleibt die Korrelation des SPI zum postoperativen Schmerzniveau in einem schwachen bis moderaten Bereich. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die SPI-Werte am Ende der Operation zwischen Patient:innen mit stärkeren postoperativen Schmerzen und solchen mit keinen oder nur leichten Schmerzen unterschiedlich sind. Doch die Mehrheit der Ergebnisse zeigt, dass der

SPI am Ende der Operation keine ausreichende Vorhersagekraft für moderate bis starke postoperative Schmerzen hat, um als Prädiktor genutzt werden zu können.

5.3.3.2 Pupillary Pain Index (PPI)

Für den PPI existieren bis jetzt kaum Studien zur Vorhersagekraft für das postoperative Schmerzniveau. In dieser Studie konnte für den PPI eine ROC-AUC von lediglich 0,52 (95%-KI: 0,36 - 0,68; $P = 0,770$) ermittelt werden. Wie im Fall der HF und des SPI spricht dies für eine Unterscheidungsfähigkeit des PPI zwischen NRS 0-3 und NRS 4-10, die der Genauigkeit eines Münzwurfs entspricht. Der PK-Wert war mit einem Wert von 0,52 (95%-KI: 0,50 - 0,68) nahezu identisch.

Jakuscheit et al. berechneten ebenfalls den PK-Wert als Messparameter für die Vorhersagekraft des Pupillendilatationsreflex (PDR) für das postoperative Schmerzniveau. Allerdings wurde in dieser Studie nicht der PPI-Score genutzt. Stattdessen wurde bei Nahtende mit dem AlgiScan ein PDR-Schwellenwert ermittelt, indem die niedrigste Stimulationsintensität identifiziert wurde (20, 40 oder 60 mA), bei der es zu einer Zunahme des Pupillendurchmessers von mindestens 6% kam. Diese Reaktion wurde als Anzeichen für einen klinisch relevanten nozizeptiven Reiz eingestuft (Torrent et al., 2016, Jakuscheit et al., 2017). Sie ermittelten einen höheren PK-Wert für die Vorhersage unmittelbarer moderater bis starker postoperativer Schmerzen, als es in der vorliegenden Studie mit dem PPI der Fall war. Dieser lag mit 0,64 (95%-KI: 0,53 – 0,75) jedoch weiterhin in einem niedrigen Bereich und spricht damit für eine nur eingeschränkte Vorhersagekraft des PDR (Muller et al., 2005, Jakuscheit et al., 2017).

Neben der Vorhersagekraft des PPI und des PDR-Schwellenwertes wurde auch deren Korrelation zum postoperativen Schmerzniveau untersucht. In der Studie von Vide et al. zeigte der PPI vor Extubation eine eher moderate Korrelation mit dem postoperativen Schmerzniveau ($\rho = 0,62$, $P = 0,002$) (Vide et al., 2020). Jakuscheit et al. fanden ebenfalls nur eine minimale Korrelation ($\rho = -0,28$, $P < 0,01$). Letztere erfassten als Anhalt für eine intraoperative Opioidüberdosierung zusätzlich die Zeit zwischen der Reflexmessung bei Nahtende und der Extubation. Hierbei zeigte sich eine ähnlich schwache Korrelation ($\rho = 0,33$, $P < 0,01$) des PDR-Schwellenwertes zur Extubationszeit. Jakuscheit et al. betonen jedoch, dass die Zeit bis zur Extubation kein spezifischer Surrogatparameter für eine Opioidüberdosierung ist, da es eine Reihe weiterer Faktoren gibt, die Einfluss auf die Extubationszeit

nehmen. Dazu gehören unter anderem die individuelle Propofoldosis, das Alter und der BMI. Diese Faktoren könnten als Confounder die Ergebnisse beeinflusst haben (Jakuscheit et al., 2017).

In der vorliegenden Analyse war die Korrelation des PPI mit dem unmittelbaren Schmerzniveau vernachlässigbar ($\rho = 0,132$; $P = 0,314$). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem PPI-Score bzw. dem PDR-Schwellenwert und dem postoperativen Schmerzniveau konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Insgesamt spricht die bisherige Literatur, eingeschlossen der vorliegenden Ergebnisse, gegen den PPI am Ende der Operation als verlässlichen Parameter für die Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen.

5.3.3.3 Nociception Level Index (NOL)

Für den NOL gibt es bisher, ähnlich wie für den PPI, wenig Literatur zur Frage nach der Vorhersagekraft für das postoperative Schmerzniveau. Ledowski et al. untersuchten den NOL-Mittelwert über eine Minute nach dem Hautschnitt, den Mittelwert während der Operation und den NOL am Ende der Operation als Prädiktoren für postoperative Schmerzen. Ein NOL-Wert > 20 hatte die höchste kombinierte Sensitivität (73%) und Spezifität (58%) für die Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen. Der NOL-Mittelwert nach dem Hautschnitt zeigte in der ROC-Analyse als einziger Parameter eine prädiktive Aussagekraft für moderate bis starke postoperative Schmerzen. Mit einer AUC von 0,678 ($P = 0,01$) lag die Vorhersagekraft dieses Parameters jedoch weiterhin in einem nur moderaten Bereich (Ledowski et al., 2021). Diese Ergebnisse lieferten keinen Nachweis für eine diagnostische Genauigkeit, die den Einsatz des NOL zur Vorhersage postoperativer Schmerzen in der Praxis rechtfertigen würde (Nahm, 2022).

Anders als bei Ledowski et al. zeigte der NOL am Ende der Operation in der vorliegenden Arbeit eine prädiktive Aussagekraft für das postoperative Schmerzniveau (AUC = 0,661; $P = 0,038$). Neben der schwachen Korrelation des NOL mit den unmittelbaren ($\rho = 0,256$; $P = 0,049$) und maximalen Schmerzangaben ($\rho = 0,28$; $P = 0,030$) spricht dieses Ergebnis jedoch ebenfalls nur für eine geringe Vorhersagekraft des NOL. Ähnliche schwache Korrelationen des NOL zum postoperativen Schmerzniveau wurden auch von Ledowski et al. ermittelt (Ledowski et al., 2021).

Morisson et al. untersuchten ebenfalls die Vorhersagekraft des NOL für das postoperative Schmerzniveau, erzielten jedoch andere Ergebnisse. Sie analysierten den NOL während der Intubation, des Hautschnitts, sowie den Mittelwert über die gesamte Operationsdauer und den prozentualen Anteil der Operationszeit mit NOL > 25 oder < 10 , entsprechend dem vom Hersteller empfohlenen Bereich.

Während der NOL nach Hautschnitt bei Ledowski et al. als einzige Variable begrenzt in der Lage war, zwischen leichten und moderaten bis starken postoperativen Schmerzen zu differenzieren, war dies bei Morisson et al. nicht der Fall. Im Gegensatz zu Ledowski et al. fanden sie jedoch eine Unterscheidungsfähigkeit für den NOL-Mittelwert während der Operation, sowie für die prozentuale Operationszeit mit NOL > 25 bzw. < 10 . Die AUC-Werte dieser Variablen (0,65 bis 0,67) liegen in einem ähnlichen Bereich wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für den NOL am Ende der Operation.

Insgesamt ermöglichen diese teils widersprüchlichen Studienergebnisse keine sichere Aussage darüber, welche NOL-Variable die stärkste Vorhersagekraft für postoperative Schmerzen haben könnte. Die bisherigen Daten sprechen gegen eine ausreichende diagnostische Genauigkeit, die einen weiträumigen Einsatz als prädiktiven Test in der klinischen Praxis erlauben würde.

5.3.3.4 Multivariabler Prädiktor für moderate bis starke postoperative Schmerzen

Die sekundären Endpunkte dieser Studie waren der Zusammenhang zwischen den Prädiktorvariablen (HF, SPI, PPI, NOL) und dem postoperativen Schmerzniveau und Opioidbedarf. Sie wurden mittels Korrelations- und Regressionsanalysen untersucht. In der univariaten Korrelationsanalyse wies der NOL als einziger Nozizeptionsindex eine schwache Korrelation zum postoperativen Schmerzniveau und dem Opioidbedarf in der PACU auf.

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurde im nächsten Schritt der Einfluss der einzelnen Indizes und weiterer Prädiktorvariablen auf das unmittelbare postoperative Schmerzniveau untersucht. Das finale Regressionsmodell enthielt als Prädiktorvariablen die ASA-Klassifikation, den Einsatz von Regionalanästhesie und den NOL am Ende der Operation. Dieses Modell erreichte als Prädiktor in der ROC-Analyse eine AUC von 0,83 (95%-KI: 0,72 – 0,94; *P*-Wert $< 0,001$). Damit war die Vorhersagekraft dieses multivariablen Prädiktors deutlich höher als die der HF oder der einzelnen Nozizeptionsindizes. Mit einer AUC von 0,83 liegt der multivariable

Prädiktor in einem Bereich hinreichender diagnostischer Genauigkeit und erfüllt damit eine der Grundvoraussetzungen, um als diagnostischer Test zum Einsatz kommen zu können (Muller et al., 2005, Nahm, 2022).

Ähnlich wie in dieser Arbeit entwickelten Morisson et al. in ihrer Studie ein multivariates Modell auf Basis intraoperativer NOL-Werte, um moderate bis starke postoperative Schmerzen vorherzusagen (Morisson et al., 2022). Sie hatten mit 66 Patient:innen eine ähnlich große Studienpopulation und mit 63,3% ähnlich viele Patient:innen mit moderaten bis starken postoperativen Schmerzen wie in dieser Arbeit. Ihre Hypothese war, dass eine komplexe Entität wie der postoperative Schmerz besser durch ein multivariates Modell vorhergesagt werden kann als durch einzelne intraoperative Variablen. Initial führten sie eine univariante Analyse durch und berechneten die ROC-AUC für die verschiedenen Prädiktorvariablen. Die NOL-basierten Variablen erzielten teilweise signifikante ROC-AUC-Werte von bis zu 0,671 (95%-KI: 0,531–0,81), was jedoch weiterhin auf eine schwache bis moderate Vorhersagekraft hindeutet. Das multivariate, NOL-basierte Modell („panelized logistic regression“, ein Algorithmus aus dem Bereich des maschinellen Lernens (Zhu and Hastie, 2004)) erzielte hingegen eine AUC von 0,753 (95%-KI: 0,718 – 0,788) und erreicht damit eine diagnostische Genauigkeit im akzeptablen Bereich (Muller et al., 2005, Morisson et al., 2022).

Wie in der vorliegenden Studie sprechen die Ergebnisse von Morisson et al. gegen einen einzelnen Nozizeptionsmonitor zur Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen. Es erscheint plausibel, dass ein multifaktorielles Phänomen wie der postoperative Schmerz, der von zahlreichen Einflussfaktoren moduliert wird, nicht durch einen einzelnen Index ausreichend erfasst werden kann. Selbst wenn dieser Index, wie der NOL, bereits mehrere Variablen in seine Berechnung einbezieht, um die Messgenauigkeit zu verbessern (Ben-Israel et al., 2013). Vor diesem Hintergrund könnte ein möglicher Grund für die besseren Ergebnisse des NOL im Vergleich zu den anderen Prädiktoren in dieser Studie darin liegen, dass er bereits mehrere Variablen nutzt. Zudem war der NOL in der ordinalen Regressionsanalyse der einzige Nozizeptionsindex, der im finalen Modell noch als Variable enthalten war. Obwohl der NOL allein nicht über ausreichende diagnostische Aussagekraft für das postoperative Schmerzniveau zu verfügen scheint, könnte ein Modell, das ihn in Kombination mit anderen Faktoren betrachtet, wertvolle Vorhersagen für die klinische Praxis liefern.

5.4 Limitationen der Nozizeptionsmonitore

Wie jede Messmethode haben auch die in dieser Arbeit untersuchten Nozizeptionsmonitore ihre Limitationen und können durch verschiedene Faktoren beeinflusst und gestört werden.

Der SPI basiert auf Veränderungen des Herzfrequenzintervalls und der photoplethysmographischen Pulswellenamplitude, die als Surrogatparameter für Sympathikotonus und Nozizeption dienen und durch zentrale sowie periphere autonome Regulationsmechanismen beeinflusst werden (Ilies et al., 2012). Neben der Nozizeption, die periphere Vasokonstriktion und Tachykardie auslöst, können auch andere Faktoren ähnliche Veränderungen der gemessenen Parameter verursachen (Nitzschke et al., 2021). Dazu gehören Hypovolämie, Hypothermie, bestimmte Lagerungsarten wie die Trendelenburg-, Anti-Trendelenburg-Lagerung oder die Steinschnittlage, sowie höhergradige Herzrhythmusstörungen, eine Herzschrittmachertherapie und die Gabe von Medikamenten wie Atropin und Katecholaminen (Höcker et al., 2010, Bonhomme et al., 2011, Ilies et al., 2012).

Wie der SPI basiert auch der NOL unter anderem auf der Messung und Analyse hämodynamischer Parameter (HF, HFV, Pulswellenamplitude). Daher können auch hier Hypothermie, Hypovolämie, vasoaktive Medikation, Herzrhythmusstörungen und bestimmte Lagerungsvarianten die Messungen behindern und den Index verzerren (Dan Longrois, 2021, Nitzschke et al., 2021). Weitere Störquellen sind Faktoren, die die Messungen der Fingerclip-Sensoren beeinträchtigen. Starke Bewegungen, Elektrokauterisation und ein eingeschränkter Blutfluss, etwa durch arterielle Katheter oder nicht-invasive Blutdruckmessungen am gleichen Arm, können die Photoplethysmographie und die Hautleifähigkeitsmessung stören (Dan Longrois, 2021). Laut den Herstellern übt vasoaktive Medikation nach wenigen Minuten keinen relevanten Einfluss mehr auf den NOL-Index aus. In einer Studie von Raft et al. zeigte der NOL nach Gabe von Phenylephrin-Boli signifikante Veränderungen, bei denen die klinische Relevanz aber in Frage gestellt wurde (Raft et al., 2020). Zudem geben die Hersteller an, dass der NOL in der Lage ist, extreme Lagerungen wie die Trendelenburg-Position zu erkennen und mithilfe des Beschleunigungssensors Anpassungen vorzunehmen (Dan Longrois, 2021). Diese Eigenschaften bedürfen weiterer Prüfung im Rahmen von unabhängigen Studien. Der Einsatz des PPI weist einige praktische Limitationen auf. Es muss mindestens ein Auge während der Operation für die Messung zugänglich sein, wodurch der PPI

bei bestimmten Operationen wie solchen mit Beach-Chair-Lagerung oder HNO- und gesichtsplastischen Eingriffen nicht anwendbar ist. Zudem ist die uneingeschränkte Funktionsfähigkeit der Pupille erforderlich. Eine eingeschränkte Beweglichkeit oder Reaktivität der Pupille, wie z. B. bei einem Zustand nach Kataraktoperation, stellen eine weitere Limitation dar (Albert, 2002, Walter and Plange, 2017). Weitere Einflussfaktoren sind Hyperthermie, da diese zur Pupillendilatation führen kann sowie eine Reihe von Medikamenten wie Atropin, Katecholamine (in höheren Dosen) und Neuroleptika (Larson et al., 1993).

Zusätzlich zu möglichen Störfaktoren stellt die geringe wissenschaftliche Basis für die verwendeten Grenzwerte der Indizes einen weiteren kritischen Punkt dar. In den meisten Studien zum SPI wurde ein optimaler Bereich von Werten zwischen 20 und 50 gewählt, um ein angemessenes Gleichgewicht zwischen Antinozizeption und Nozizeption zu erreichen. Ziel war es, den SPI unter 50 zu halten (Chen et al., 2010, Bergmann et al., 2013, Gruenewald et al., 2014b, Park et al., 2015).

Chen et al. wählten diesen Bereich basierend auf einer Studie (Struys et al., 2007), in der SPI-Werte um 20 ohne Stimulation und bei hoher Opioiddosis sowie über 50 bei nozizeptiver Stimulation und niedriger Opioiddosis gemessen wurden. Sie begründeten ihre Wahl zudem mit der Beobachtung, dass in der Interventionsgruppe unter Einhaltung dieses Bereichs weniger Hypo- und Hypertension, Bradykardie und Abwehrbewegungen auftraten als in der Gruppe mit Standardtherapie (Chen et al., 2010). Allerdings ist der Zielbereich von < 50 umstritten, da die wissenschaftliche Grundlage für dessen Wahl als unzureichend angesehen wird (Ledowski et al., 2016). Dies könnte ein Grund für die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich der Effekte des SPI auf das postoperative Outcome sein (Ledowski et al., 2016, Ledowski et al., 2017, Ledowski et al., 2019). Park et al. fanden beispielsweise erhöhte postoperative Schmerzlevel und vermehrte Agitiertheit bei Kindern, die eine SPI-gesteuerte Allgemeinanästhesie erhielten. Dabei wurde ein Zielwert von unter 50 angestrebt (Park et al., 2015). Zudem fanden Ledowski et al. für einen SPI von 50 einen negativ und positiv prädiktiven Wert von lediglich 67,8% und 66,7% für die Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen (Ledowski et al., 2016). Weitere Forschung ist notwendig, um optimale Grenzwerte und Zielbereiche für die verschiedenen Nozizeptionsindizes zu definieren und zu validieren.

5.5 Limitationen dieser Studie

Diese Studie wies mehrere Limitationen auf. Es wurden ausschließlich Erwachsene mit orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen an der unteren Extremität eingeschlossen. Diese Eingriffe sind häufig mit relevanten postoperativen Schmerzen verbunden. Dies war ein wichtiger Punkt in der Planung der Studie und der Fallzahlkalkulation, um von ausreichenden postoperativen Schmerzen in der untersuchten Population ausgehen zu können. Allerdings bedeutet diese Auswahl auch, dass die Ergebnisse nicht unmittelbar auf ein allgemeines chirurgisches Patientengut übertragbar sind. Darüber hinaus wurden Patient:innen mit Vorhofflimmern, Herzschrittmachern und einer Dauertherapie mit Betablockern sowie solche, die intraoperativ vasoaktive Medikation erhielten, ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Messparameter zu vermeiden. Diese Einschränkungen limitieren generell den Einsatz von Nozizeptionsmonitoren in der klinischen Praxis. Außerdem bedeutet es, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht ohne Weiteres auf diesen nicht unerheblichen Anteil von Patient:innen übertragbar sind.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist die Verwendung der NRS-Skala zur Erhebung des postoperativen Schmerzniveaus. Die Schmerzmessung ist essenziell für die Planung und Erfolgskontrolle schmerztherapeutischer Maßnahmen. Allerdings ist Schmerz eine komplexe und vor allem eine subjektive Erfahrung, weshalb die Einschätzung der Schmerzintensität durch die Patient:innen selbst erfolgen muss. Dabei wird das individuelle Schmerzempfinden von vielen Faktoren beeinflusst, u. a. Genetik, dem psychischen Zustand, dem gesellschaftlichen und kulturellen Hintergrund, vergangenen Erfahrungen sowie der aktuellen Situation der betroffenen Person (Turk and Melzack, 2011, Loggia and Napadow, 2012). Daher müssen die Angaben der Patient:innen im NRS-Score mit Vorsicht interpretiert werden. Zudem fällt es einigen Patient:innen möglicherweise schwer, zwischen den Punkten des Scores diskriminieren (Turk and Melzack, 2011). Trotz dieser Einschränkungen bleibt der NRS-Score ein valides und weit verbreitetes Instrument zur Schmerzmessung in der klinischen Praxis und in der Forschung, da er schnell und unkompliziert erhoben werden kann (Mazda et al., 2021). Zudem wurde er als Messinstrument zur Bestimmung der Schmerzintensität bei Patient:innen mit nachweislich vorliegenden Schmerzen validiert (Krebs et al., 2007).

Die Studienpopulation in dieser Studie lag mit 60 Proband:innen in einem ähnlichen Bereich wie die meisten Studien zum Thema Nozizeptionsmonitoring. Die

Probandenzahlen lagen bisher in der Regel zwischen 20 und 200 (Ledowski et al., 2019, Vide et al., 2020). Es sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen für die Bestätigung der bisherigen Ergebnisse notwendig. Des Weiteren wurde die Fallzahlkalkulation in dieser Arbeit mit Blick auf die ROC-Analyse als primären Endpunkt durchgeführt. Die Analyse der sekundären Endpunkte war explorativ und sollte dementsprechend eingeordnet und interpretiert werden.

Schließlich wurde in dieser Studie versucht, einen großen Unterschied zwischen den Prädiktorvariablen nachzuweisen, indem eine AUC von 0,8 als H1-Hypothese und eine AUC von 0,5 als H0-Hypothese festgelegt wurde. Dadurch war diese Arbeit aufgrund der kleinen Studienpopulation möglicherweise nicht in der Lage, einen signifikanten Unterschied zwischen einer AUC von 0,5 und der Vorhersagekraft der Prädiktorvariablen festzustellen. Die Wahl einer AUC von 0,8 basierte auf bisherigen Studien zu diesem Thema, in denen ähnliche Unterschiede nachgewiesen werden sollten (Ledowski et al., 2016, Ledowski et al., 2019, Ledowski and Schmitz-Rode, 2020). Ein weiterer Grund für die Wahl einer AUC von 0,8 war das Ziel, die Nozizeptionsindizes auf ihre diagnostische Genauigkeit zu testen. Dadurch sollte ihre Eignung für den klinischen Einsatz bewertet werden. Hierfür wird eine AUC von 0,7 bis 0,8 als Mindestanforderung für eine genügende Unterscheidungsfähigkeit angesehen (Muller et al., 2005). Wie Nahm in seiner Publikation aus dem Jahr 2022 beschreibt, sollte eine diagnostische Methode eine AUC von über 0,8 vorweisen, um ihr eine akzeptable Leistungsfähigkeit zuschreiben zu können (Nahm, 2022).

5.6 Fazit

Ziel dieser Arbeit war es, die Vorhersagekraft der Nozizeptionsindizes SPI, PPI und NOL für moderate bis starke postoperative Schmerzen zu untersuchen. Die aktuelle Studienlage liefert hierzu widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien deuten auf Vorteile des Nozizeptionsmonitorings während einer Allgemeinanästhesie sowie eine limitierte Vorhersagekraft des SPI, PPI und NOL für postoperative Schmerzen hin. Diese Ergebnisse stammen jedoch aus wenigen, heterogenen Studien mit kleinen Populationen und benötigen weitere Validierung. Die bestehenden Daten sind nicht ausreichend, um die Frage nach der Vorhersagekraft der Indizes abschließend zu beantworten (Ledowski, 2019, Meijer et al., 2019b). Ebenso bleibt unklar, ob der Einsatz einen klinisch relevanten Effekt und Nutzen für das Outcome der Patient:innen hat. Ohne diese Erkenntnisse ist eine Etablierung des Nozizeptionsmonitorings in der klinischen Routine nicht angezeigt (von Dincklage, 2015, Gruenewald and Dempfle, 2017, Meijer et al., 2019b). Insgesamt scheint ein einzelner Index postoperative Schmerzen nicht zuverlässig vorhersagen zu können. Es ist zu diskutieren, ob eine so komplexe Entität wie der postoperative Schmerz mit seiner multifaktoriellen Ätiologie allein durch eine Messmethode vorhersehbar ist oder ob hierfür grundsätzlich mehrere Variablen berücksichtigt werden müssten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass einzelne Indizes zur Vorhersage postoperativer Schmerzen ungeeignet sind. Sie deuten jedoch darauf hin, dass eine Kombination von Indizes mit weiteren patienten- und anästhesiebezogenen Faktoren zuverlässigere Prognosen ermöglichen könnte.

Trotz unzureichender Datenlage bleiben das Nozizeptionsmonitoring und die dahinterliegenden Bestrebungen, die perioperative Schmerztherapie zu verbessern, von großer Bedeutung. Das Nozizeptionsmonitoring könnte die Allgemeinanästhesie weiterentwickeln, indem es eine Unterdrückung der Stressreaktion des Organismus und ihrer weitreichenden Auswirkungen ermöglicht, die über die bloße Aufrechterhaltung hämodynamischer Stabilität hinausgeht (Ledowski, 2019). Außerdem könnte es ein Werkzeug im Repertoire von Anästhesist:innen sein, um die weiterhin hohe Inzidenz von moderaten bis starken postoperativen Schmerzen zu reduzieren. Daher ist weitere Forschung auf diesem Gebiet erforderlich, um eine zuverlässige Datenbasis mit hoher Evidenzstufe zu schaffen, vorherige Ergebnisse zu validieren und die Technologie des Nozizeptionsmonitoring weiterzuentwickeln.

6 Zusammenfassung

Die intraoperative Dosierung von Opioiden ist eine Herausforderung im anästhesiologischen Alltag und erfolgt meist anhand von Herzfrequenz, Blutdruck, Spontanbewegung und der Erfahrung der Anästhesist:innen. Eine effektive postoperative Schmerztherapie ist entscheidend für die Erholung. Es fehlen jedoch zuverlässige Methoden zur Abschätzung des Analgesiebedarfs vor dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie. Diese Studie testete das Nozizeptionsmonitoring, das als objektive Methode zur Steuerung der intraoperativen Analgesie entwickelt wurde, auf seine Fähigkeit, moderate bis starke postoperative Schmerzen vorherzusagen. Die Nozizeptionsindizes Surgical Pleth Index (SPI), Pupillary Pain Index (PPI) und Nociception Level Index (NOL) wurden hierfür untersucht.

Es wurden 60 Patient:innen eingeschlossen, die unter Allgemeinanästhesie einen orthopädisch-unfallchirurgischen Eingriff durchliefen. Die Herzfrequenz als klassischer Nozizeptionsparameter sowie SPI, PPI und NOL wurden in den fünf Minuten vor dem Erwachen gleichzeitig gemessen, um ihre diagnostische Genauigkeit direkt miteinander zu vergleichen. Ihre Vorhersagekraft wurde mittels ROC-Kurven, Vorhersagewahrscheinlichkeiten und multivariater logistischer Regressionsanalyse evaluiert.

Der NOL zeigte die beste Vorhersagekraft für postoperative Schmerzen (ROC-AUC = 0,661; $P = 0,038$), jedoch wies keiner der Indizes allein eine ausreichende diagnostische Genauigkeit auf. In Kombination mit anderen Variablen erreichte der NOL in der multivariaten Regressionsanalyse jedoch eine gute Vorhersagekraft (ROC-AUC = 0,83; $P < 0,001$). HF, SPI und PPI zeigten nur schwache Zusammenhänge mit dem postoperativen Schmerzniveau und Opioidbedarf, während der NOL moderate Korrelationen aufwies. Diese Ergebnisse sprechen gegen den Einsatz eines einzelnen Nozizeptionsmonitors zur Vorhersage postoperativer Schmerzen. Die multivariate logistische Regressionsanalyse deutet jedoch darauf hin, dass Nozizeptionsmonitore in Kombination mit weiteren Variablen verlässliche Aussagen über das Auftreten moderater bis starker postoperativer Schmerzen ermöglichen könnten. Dies könnte eine individuell angepasste perioperative Schmerztherapie begünstigen. Weitere Studien sind erforderlich, um zu prüfen, ob das Nozizeptionsmonitoring die postoperative Schmerztherapie und damit das Patientenoutcome verbessern kann.

7 Abstract

Intraoperative opioid dosing is challenging in routine anaesthesiology and typically relies on heart rate, blood pressure, spontaneous movement, and anaesthetists' experience. Effective postoperative pain management is essential for recovery, yet no reliable methods exist to assess analgesic needs before awakening from general anaesthesia. Nociception monitoring has been developed as an objective measurement method for controlling intraoperative analgesia. In this study its ability to predict moderate to severe postoperative pain was tested. We examined the nociception indices Surgical Pleth Index (SPI), Pupillary Pain Index (PPI), and Nociception Level Index (NOL).

A total of 60 patients undergoing orthopaedic-trauma surgery under general anaesthesia were included. The monitors were used simultaneously to directly compare their diagnostic accuracy. In the five minutes prior to awakening, the heart rate as a classical parameter for assessing intraoperative nociception as well as SPI, PPI and NOL were measured. The predictive power of the heart rate and the indices was analysed using ROC curves, predictive probabilities, and multivariate logistic regression analysis.

When comparing the nociception indices, the NOL achieved the best predictive power for postoperative pain levels (ROC-AUC = 0,661; $P = 0,038$). However, none of the indices demonstrated sufficient diagnostic accuracy to serve as a sole predictor for postoperative pain. In the multivariate logistic regression analysis, the NOL, in combination with other variables, showed good predictive accuracy (ROC-AUC = 0,83; $P < 0,001$). Heart rate, SPI and PPI exhibited only weak correlations with postoperative pain levels and opioid requirements, while the NOL showed moderate correlations.

Our results argue against the use of a single nociception monitor for predicting postoperative pain, as we found no clear correlation with postoperative pain levels or opioid requirements. However, the multivariate logistic regression analysis suggests that nociception monitors, in combination with other variables, could provide reliable predictions about the occurrence of moderate to severe postoperative pain, potentially supporting an individually tailored perioperative pain management strategy. Further studies are needed to determine whether nociception monitoring can improve postoperative pain management and thus enhance patient outcomes.

8 Literaturverzeichnis

- ALBERT, H.-H. V. 2002. Pupillenstarre. *Vom neurologischen Symptom zur Diagnose*. Springer.
- ALLEN, J. 2007. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological measurement*, 28, R1.
- ANDERSEN, K. G. & KEHLET, H. 2011. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *The Journal of Pain*, 12, 725-746.
- ANDERSON, T. A. 2020. Intraoperative Analgesia-Nociception Monitors: Where We Are and Where We Want To Be. *Anesth Analg*, 130, 1261-1263.
- APFELBAUM, J. L., CHEN, C., MEHTA, S. S. & GAN, T. J. 2003. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia & Analgesia*, 97, 534-540.
- BALLANTYNE, J. C., CARR, D. B., DEFERRANTI, S., SUAREZ, T., LAU, J., CHALMERS, T. C., ANGELILLO, I. F. & MOSTELLER, F. 1998. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesthesia & analgesia*, 86, 598-612.
- BARATTA, J. L., SCHWENK, E. S. & VISCUSI, E. R. 2014. Clinical consequences of inadequate pain relief: barriers to optimal pain management. *Plastic and reconstructive surgery*, 134, 15S-21S.
- BARVAIS, L., ENGELMAN, E., EBA, J. M., COUSSAERT, E., CANTRAINED, F. & KENNY, G. N. 2003. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*, 91, 347-52.
- 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, 659-68.
- BERGMANN, I., GOHNER, A., CROZIER, T. A., HESJEDAL, B., WIESE, C. H., POPOV, A. F., BAUER, M. & HINZ, J. M. 2013. Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth*, 110, 622-8.
- BONHOMME, V., UUTELA, K., HANS, G., MAQUOI, I., BORN, J., BRICHANT, J.-F., LAMY, M. & HANS, P. 2011. Comparison of the Surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception–anti-nociception balance during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 106, 101-111.
- BOSSUYT, P. M., REITSMA, J. B., LINNET, K. & MOONS, K. G. 2012. Beyond diagnostic accuracy: the clinical utility of diagnostic tests. *Clinical chemistry*, 58, 1636-1643.
- BROMM, B. & LORENZ, J. 1998. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 107, 227-253.
- BROWN, E. N., PAVONE, K. J. & NARANJO, M. 2018. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesthesia and analgesia*, 127, 1246.
- BROWNE, T. & FRIEDMAN, H. 2015. *Biofeedback and neurofeedback*.
- BRUCE, J. & QUINLAN, J. 2011. Chronic post surgical pain. *Reviews in pain*, 5, 23-29.
- BUVANENDRAN, A., FIALA, J., PATEL, K. A., GOLDEN, A. D., MORIC, M. & KROIN, J. S. 2015. The incidence and severity of postoperative pain following inpatient surgery. *Pain Medicine*, 16, 2277-2283.
- CHAPMAN, C. R., OKA, S., BRADSHAW, D. H., JACOBSON, R. C. & DONALDSON, G. W. 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., ILLIES, 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. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 112, 1175-1183.
- 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, 445-467.
- COLOMBO, R., RAIMONDI, F., RECH, R., CASTELLI, A., FOSSALI, T., MARCHI, A., BORGHI, B., CORONA, A. & GUZZETTI, S. 2015. Surgical Pleth Index guided analgesia blunts the intraoperative sympathetic response to laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol*, 81, 837-845.
- COUSINS, M. J. & LYNCH, M. E. 2011. The Declaration Montreal: Access to pain management is a fundamental human right. *PAIN*, 152, 2673-2674.
- CRUZ, J. J., KATHER, A., NICOLAUS, K., RENGSRBERGER, M., MOTHESS, A. R., SCHLEUSSNER, E., MEISSNER, W. & RUNNEBAUM, I. B. 2021. Acute postoperative pain in 23 procedures of gynaecological surgery analysed in a prospective open registry study on risk factors and consequences for the patient. *Scientific Reports*, 11, 22148.
- CULLEN, D. J., EGER, E. I., STEVENS, W. C., SMITH, N. T., CROMWELL, T. H., CULLEN, B. F., GREGORY, G. A., BAHLMAN, S. H., DOLAN, W. M. & STOELTING, R. K. Clinical signs of anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1972. The American Society of Anesthesiologists, 21-36.
- DAN LONGROIS, F. O., MEDASENSE CLINICAL AFFAIRS TEAM 2021. Monitoring Nociception using NOL® Technology during Anesthesia: A Pocket-Guide for Clinicians. 6-7.
- DESBOROUGH, J. P. 2000. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 85, 109-17.
- EDRY, R., RECEA, V., DIKUST, Y. & SESSLER, D. I. 2016. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology*, 125, 193-203.
- EGAN, T. D. 2019. Are opioids indispensable for general anaesthesia? *British journal of anaesthesia*, 122, e127-e135.
- ELLERMEIER, W. & WESTPHAL, W. 1995. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain*, 61, 435-439.
- FOTIADIS, R. J., BADVIE, S., WESTON, M. D. & ALLEN-MERSH, T. G. 2004. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery*, 91, 828-841.
- FRAUENKNECHT, J., KIRKHAM, K., 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.
- FUNCKE, S., PINNSCHMIDT, H. O., BRINKMANN, C., WESSELER, S., BEYER, B., FISCHER, M. & NITZSCHKE, R. 2021. Nociception-monitor-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 126, 516-524.
- FUNCKE, S., PINNSCHMIDT, H. O., WESSELER, S., BRINKMANN, C., BEYER, B., JAZBUTYTE, V., BEHEM, C. R., 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. *Anesthesia & Analgesia*, 130, 1264-1273.
- FUNCKE, S., SAUERLAENDER, S., PINNSCHMIDT, H. O., SAUGEL, B., BREMER, K., REUTER, D. A. & NITZSCHKE, R. 2017. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: a clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology*, 127, 272-283.
- GAN, T. J. 2017. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of pain research*, 10, 2287.
- GERBERSHAGEN, H. J., POGATZKI-ZAHN, E., ADUCKATHIL, S., PEELEN, L. M., KAPPEN, T. H., VAN WIJCK, A. J., KALKMAN, C. J. & MEISSNER, W. 2014. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology*, 120, 1237-1245.
- GILRON, I., VANDENKERKHOF, E., KATZ, J., KEHLET, H. & CARLEY, M. 2017. Evaluating the association between acute and chronic pain after surgery. *The Clinical journal of pain*, 33, 588-594.
- GOMEZ-RIOS, M. A., ABAD-GURUMETA, A. & CALVO-VECINO, J. M. 2018. Assessing nociception: steps towards intraoperative "full monitoring". *Minerva Anesthesiol*, 84, 1123-1125.
- GRUENEWALD, M. & DEMPFLER, A. 2017. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol*, 83, 200-213.
- GRUENEWALD, M., HERZ, J., SCHOENHERR, T., THEE, C., STEINFATH, M. & BEIN, B. 2014a. Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva anesthesiologica*, 81, 480-489.
- GRUENEWALD, M. & ILIES, C. 2013. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 27, 235-47.
- GRUENEWALD, M., ILIES, C., HERZ, J., SCHOENHERR, T., FUDICKAR, A., HOCKER, J. & BEIN, B. 2013. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*, 110, 1024-30.
- GRUENEWALD, M., MEYBOHM, P., ILIES, C., HOCKER, J., HANSS, R., SCHOLZ, J. & BEIN, B. 2009. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 103, 586-93.
- GRUENEWALD, M., WILLMS, S., BROCH, O., KOTT, M., STEINFATH, M. & BEIN, B. 2014b. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*, 112, 898-905.
- GUIGNARD, B. 2006. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20, 161-80.
- HEITKAMP, H. 2021. Fragliche Revision der IASP-Schmerz-Definition. *Der Schmerzpatient*.
- HÖCKER, J., BROCH, O., GRÄSNER, J. T., GRUENEWALD, M., ILIES, C., STEINFATH, M. & BEIN, B. 2010. Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *British journal of anaesthesia*, 105, 150-154.
- HOFLE, M., KENNTNER-MABIALA, R., PAULI, P. & ALPERS, G. W. 2008. You can see pain in the eye: pupillometry as an index of pain intensity under different luminance conditions. *Int J Psychophysiol*, 70, 171-5.
- HOGAN, B. V., PETER, M. B., SHENOY, H. G., HORGAN, K. & HUGHES, T. A. 2011. Surgery induced immunosuppression. *The Surgeon*, 9, 38-43.

- HUIKU, M., UUTELA, K., VAN GILS, M., KORHONEN, I., KYMALAINEN, M., MERILAINEN, P., PALOHEIMO, M., RANTANEN, M., TAKALA, P., VIERTIO-OJA, H. & YLI-HANKALA, A. 2007. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 98, 447-55.
- ILIES, C., LUDWIGS, J., GRUENEWALD, M., THEE, C., HANF, J., HANSS, R., STEINFATH, M. & BEIN, B. 2012. The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia*, 67, 508-13.
- IP, HUI Y. V., ABRISHAMI, A., PENG, PHILIP W. H., WONG, J. & CHUNG, F. 2009. Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption: A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology*, 111, 657-677.
- 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 Anestesiol*, 85, 358-365.
- JAKUSCHEIT, A., WETH, J., LICHTNER, G., JURTH, C., REHBERG, B. & VON DINCKLAGE, F. 2017. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 34, 297-305.
- JANSSEN, S. A., SPINHOVEN, P. & ARNTZ, A. 2004. The effects of failing to control pain: an experimental investigation. *Pain*, 107, 227-233.
- JORDAN, D., STEINER, M., KOCHS, E. F. & SCHNEIDER, G. 2010. A program for computing the prediction probability and the related receiver operating characteristic graph. *Anesthesia & Analgesia*, 111, 1416-1421.
- JOSHI, G. P. & OGUNNAIKE, B. O. 2005. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiology Clinics of North America*, 23, 21-36.
- KALKMAN, C., VISSER, K., MOEN, J., BONSEL, G., GROBBEE, D. & MOONS, K. 2003. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*, 105, 415-423.
- KEHLET, H., EDWARDS, R. R. & BUVANENDRAN, A. Persistent postoperative pain: pathogenic mechanisms and preventive strategies. Pain 2012 Refresher Courses: 14th World Congress on Pain, 2015. Wolters Kluwer Health Adis (ESP).
- KEHLET, H., JENSEN, T. S. & WOOLF, C. J. 2006. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The lancet*, 367, 1618-1625.
- KOSCHMIEDER, K. C., FUNCKE, S., SHADLOO, M., PINNSCHMIDT, H. O., GREIWE, G., FISCHER, M. & NITZSCHKE, R. 2023. Validation of three nociception indices to predict immediate postoperative pain before emergence from general anaesthesia: a prospective double-blind, observational study. *British Journal of Anaesthesia*.
- KREBS, E. E., CAREY, T. S. & WEINBERGER, M. 2007. Accuracy of the pain numeric rating scale as a screening test in primary care. *Journal of general internal medicine*, 22, 1453-1458.
- LARSON, MERLIN D., KURZ, A., SESSLER, DANIEL I., DECHERT, M., BJORKSTEN, ANDREW R. & TAYEFEH, F. 1997. Alfentanil Blocks Reflex Pupillary Dilation in Response to Noxious Stimulation But Does Not Diminish the Light Reflex *Anesthesiology*, 87, 849-855.
- LARSON, M. D., SESSLER, D. I., WASHINGTON, D. E., MERRIFIELD, B. R., HYNSON, J. A. & MCGUIRE, J. 1993. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 76, 1072-1078.
- LEDOWSKI, T. 2017. Monitoring nociception-getting 'there yet' might be easier with a road map. *Br J Anaesth*, 119, 716-717.
- LEDOWSKI, T. 2019. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*, 123, e312-e321.

- LEDOWSKI, T., BURKE, J. & HRUBY, J. 2016. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. *Br J Anaesth*, 117, 371-4.
- LEDOWSKI, T., PASCOE, E., ANG, B., SCHMARBECK, T., CLARKE, M. W., FULLER, C. & KAPOOR, V. 2010. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia*, 65, 1001-6.
- LEDOWSKI, T., SCHLUETER, P. & HALL, N. 2021. Nociception level index: do intra-operative values allow the prediction of acute postoperative pain? *J Clin Monit Comput*.
- LEDOWSKI, T. & SCHMITZ-RODE, I. 2020. Predicting acute postoperative pain by the Qnox score at the end of surgery: a prospective observational study. *Br J Anaesth*, 124, 222-226.
- LEDOWSKI, T., SCHNEIDER, M., GRUENEWALD, M., GOYAL, R. K., TEO, S. R. & HRUBY, J. 2019. Surgical pleth index: prospective validation of the score to predict moderate-to-severe postoperative pain. *Br J Anaesth*, 123, e328-e332.
- LEDOWSKI, T., SOMMERFIELD, D., SLEVIN, L., CONRAD, J. & VON UNGERN-STERNBERG, B. S. 2017. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain in children? *Br J Anaesth*, 119, 979-983.
- LIU, SPENCER S., BLOCK, BRIAN M. & WU, CHRISTOPHER L. 2004. Effects of Perioperative Central Neuraxial Analgesia on Outcome after Coronary Artery Bypass Surgery: A Meta-analysis. *Anesthesiology*, 101, 153-161.
- LOESER, J. D. & TREEDE, R.-D. 2008. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology☆. *PAIN*, 137, 473-477.
- LOEWENFELD, I. E. 1958. Mechanisms of reflex dilatation of the pupil. *Documenta Ophthalmologica*, 12, 185-448.
- LOGGIA, M. L. & NAPADOW, V. 2012. Multi-parameter autonomic-based pain assessment: More is more? *Pain*, 153, 1779-1780.
- MAGERL, W., GELDNER, G. & HANDWERKER, H. O. 1990. Pain and vascular reflexes in man elicited by prolonged noxious mechano-stimulation. *Pain*, 43, 219-225.
- MAIER, C., NESTLER, N., RICHTER, H., HARDINGHAUS, W., POGATZKI-ZAHN, E., ZENZ, M. & OSTERBRINK, J. 2010. The quality of pain management in German hospitals. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107, 607.
- MARTINI, C. H., BOON, M., BROENS, S. J., HEKKELMAN, E. F., OUDHOFF, L. A., BUDDEKE, A. W. & DAHAN, A. 2015. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol–remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 123, 524-534.
- MAZDA, Y., JADIN, S. & KAHN, J. S. 2021. Postoperative Pain Management. *Canadian Journal of General Internal Medicine*, 16, 5-17.
- MEARA, J. G., LEATHER, A. J., HAGANDER, L., ALKIRE, B. C., ALONSO, N., AMEH, E. A., BICKLER, S. W., CONTEH, L., DARE, A. J. & DAVIES, J. 2015. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *The lancet*, 386, 569-624.
- MEIJER, F., HONING, M., ROOR, T., TOET, S., CALIS, P., OLOFSEN, E., MARTINI, C., VAN VELZEN, M., AARTS, L., NIESTERS, M., BOON, M. & DAHAN, A. 2020. Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*, 125, 1070-1078.
- MEIJER, F. S., MARTINI, C. H., BROENS, S., BOON, M., NIESTERS, M., AARTS, L., OLOFSEN, E., VAN VELZEN, M. & DAHAN, A. 2019a. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanyl-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, 130, 745-755.

- MEIJER, F. S., NIESTERS, M., VAN VELZEN, M., MARTINI, C. H., OLOFSEN, E., EDRY, R., SESSLER, D. I., VAN DORP, E. L., DAHAN, A. & BOON, M. 2019b. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of clinical monitoring and computing*, 1-13.
- MORISSON, L., NADEAU-VALLÉE, M., ESPITALIER, F., LAFERRIÈRE-LANGLOIS, P., IDRISSE, M., LAHRICHI, N., GÉLINAS, C., VERDONCK, O. & RICHEBÉ, P. 2022. Prediction of acute postoperative pain based on intraoperative nociception level (NOL) index values: the impact of machine learning-based analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1-8.
- MULLER, M. P., TOMLINSON, G., MARRIE, T. J., TANG, P., MCGEER, A., LOW, D. E., DETSKY, A. S. & GOLD, W. L. 2005. Can routine laboratory tests discriminate between severe acute respiratory syndrome and other causes of community-acquired pneumonia? *Clinical infectious diseases*, 40, 1079-1086.
- NAHM, F. S. 2022. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean journal of anesthesiology*, 75, 25-36.
- NIELSEN, V. G. & ASMIS, L. M. 2010. Hypercoagulability in the perioperative period. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 24, 133-144.
- NITZSCHKE, R., FISCHER, M. & FUNCKE, S. 2021. Nozizeptionsmonitoring. *Der Anaesthetist*, 1-16.
- PARK, J. H., LIM, B. G., KIM, H., LEE, I. O., KONG, M. H. & KIM, N. S. 2015. Comparison of Surgical Pleth Index–guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, 122, 1280-1287.
- PARK, M., KIM, B. J. & KIM, G. S. 2020. Prediction of postoperative pain and analgesic requirements using surgical pleth index: a observational study. *J Clin Monit Comput*, 34, 583-587.
- PAVLIN, D. J., CHEN, C., PENALOZA, D. A., POLISSAR, N. L. & BUCKLEY, F. P. 2002. Pain as a Factor Complicating Recovery and Discharge After Ambulatory Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 95, 627-634.
- PETERS, M. L., SOMMER, M., DE RIJKE, J. M., KESSELS, F., HEINEMAN, E., PATIJN, J., MARCUS, M. A., VLAEYEN, J. W. & VAN KLEEF, M. 2007. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Annals of surgery*, 245, 487.
- POGATZKI-ZAHN, E. M., SEGELCKE, D. & SCHUG, S. A. 2017. Postoperative pain— from mechanisms to treatment. *Pain reports*, 2.
- RAFT, J., COULOMBE, M. A., RENAUD-ROY, E., TANOUBI, I., VERDONCK, O., FORTIER, L. P., ESPITALIER, F. & RICHEBE, P. 2020. Impact of intravenous phenylephrine bolus administration on the nociceptive level index (NOL). *J Clin Monit Comput*, 34, 1079-1086.
- RAJA, S. N., CARR, D. B., COHEN, M., FINNERUP, N. B., FLOR, H., GIBSON, S., KEEFE, F. J., MOGIL, J. S., RINGKAMP, M. & SLUKA, K. A. 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161, 1976-1982.
- RENAUD-ROY, E., STOCKLE, P. A., MAXIMOS, S., BRULOTTE, V., SIDERIS, L., DUBE, P., DROLET, P., TANOUBI, I., ISSA, R., VERDONCK, O., FORTIER, L. P. & RICHEBE, P. 2019. Correlation between incremental remifentanyl doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Can J Anaesth*, 66, 1049-1061.
- ROBERT F SCHMIDT, F. L., MANFRED HECKMANN 2011. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- SABOURDIN, N., BARROIS, J., LOUVET, N., RIGOUZZO, A., GUYE, M.-L., DADURE, C. & CONSTANT, I. 2017a. Pupillometry-guided intraoperative remifentanyl administration versus standard practice influences opioid use: a randomized study. *Anesthesiology*, 127, 284-292.
- SABOURDIN, N., BARROIS, J., LOUVET, N., RIGOUZZO, A., GUYE, M. L., DADURE, C. & CONSTANT, I. 2017b. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanyl Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology*, 127, 284-292.
- SABOURDIN, N., DIARRA, C., WOLK, R., PIAT, V., LOUVET, N. & CONSTANT, I. 2019. Pupillary Pain Index Changes After a Standardized Bolus of Alfentanil Under Sevoflurane Anesthesia: First Evaluation of a New Pupillometric Index to Assess the Level of Analgesia During General Anesthesia. *Anesth Analg*, 128, 467-474.
- SCHUG, S. A., LAVAND'HOMME, P., BARKE, A., KORWISI, B., RIEF, W. & TREEDE, R.-D. 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*, 160, 45-52.
- SMITH, W. D., DUTTON, R. C. & SMITH, T. N. 1996. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 84, 38-51.
- SOMMER, M., DE RIJKE, J., VAN KLEEF, M., KESSELS, A., PETERS, M., GEURTS, J., GRAMKE, H.-F. & MARCUS, M. 2008. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *European journal of anaesthesiology*, 25, 267-274.
- SOMMER, M., DE RIJKE, J. M., VAN KLEEF, M., KESSELS, A. G., PETERS, M. L., GEURTS, J. W., PATIJN, J., GRAMKE, H.-F. & MARCUS, M. A. 2010. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *The Clinical journal of pain*, 26, 87-94.
- STEWART, D. & WAXMAN, K. 2010. Management of postoperative ileus. *Disease-a-month*, 56, 204-214.
- STÖCKLE, P.-A., JULIEN, M., ISSA, R., DÉCARY, E., BRULOTTE, V., DROLET, P., HENRI, M., POIRIER, M., LATULIPPE, J.-F. & DORAIS, M. 2018. Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanyl in patients under general anesthesia. *Minerva anesthesiologica*, 84, 1160-1168.
- STRIEBEL, H. W. 2017. *Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin : Für Studium und Ausbildung*, Schattauer Verlag.
- STRUYS, M. M., VANPETEGHEM, C., HUIKU, M., UUTELA, K., BLYAERT, N. B. & MORTIER, E. P. 2007. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. *Br J Anaesth*, 99, 359-67.
- TORRENT, A. A., BUSTAMANTE, V. R., FONS, N. C., TUTUSAUS, F. R., VARGAS, D. B. & GARCÍA, C. G. 2016. The use of pupillometry as monitoring of intraoperative analgesia in the consumption of analgesics during the first 12 hours after surgery. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 63, 253-260.
- TURK, D. C. & MELZACK, R. 2011. Handbook of pain assessment. Guilford Press.
- VAN BOEKEL, R. L. M., WARLÉ, M. C., NIELEN, R. G. C., VISSERS, K. C. P., VAN DER SANDE, R., BRONKHORST, E. M., LEROU, J. G. C. & STEEGERS, M. A. H. 2019. Relationship Between Postoperative Pain and Overall 30-Day Complications in a Broad Surgical Population: An Observational Study. *Annals of Surgery*, 269, 856-865.
- VETTER, T. R. & SCHOBER, P. 2018. Regression: the apple does not fall far from the tree. *Anesthesia & Analgesia*, 127, 277-283.

- VETTER, T. R., SCHOBER, P. & MASCHA, E. J. 2018. Diagnostic testing and decision-making: beauty is not just in the eye of the beholder. *Anesthesia and analgesia*, 127, 1085.
- VIDE, S., CASTRO, A., CORREIA, R., CABRAL, T., LIMA, D., NUNES, C. S., GAMBUS, P. & AMORIM, P. 2020. Foreseeing postoperative pain in neurosurgical patients: pupillometry predicts postoperative pain ratings-an observational study. *J Clin Monit Comput*.
- VON DINCKLAGE, F. 2015. [Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia: Relevance, current scientific status, and clinical practice]. *Anaesthesist*, 64, 758-64.
- WALTER, P. & PLANGE, N. 2017. *Basiswissen Augenheilkunde*, Springer.
- WANG, R., DENG, Y., ZHOU, S. & ZHANG, J. 2021. EEG-derived pain threshold index for prediction of postoperative pain in patients undergoing laparoscopic urological surgery: a comparison with surgical pleth index. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 35, 1395-1402.
- WEISER, T. G., HAYNES, A. B., MOLINA, G., LIPSITZ, S. R., ESQUIVEL, M. M., URIBE-LEITZ, T., FU, R., AZAD, T., CHAO, T. E. & BERRY, W. R. 2015. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *The Lancet*, 385, S11.
- WEISSMAN, C. 1990. The Metabolic Response to Stress: An Overview and Update. *Anesthesiology*, 73, 308-327.
- WERNER, M. U. & BISCHOFF, J. M. 2014. Persistent postsurgical pain: evidence from breast cancer surgery, groin hernia repair, and lung cancer surgery. *Behavioral Neurobiology of Chronic Pain*. Springer.
- WON, Y. J., LIM, B. G., LEE, S. H., PARK, S., KIM, H., LEE, I. O. & KONG, M. H. 2016. 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.
- WU, C. L., NAQIBUDDIN, M., ROWLINGSON, A. J., LIETMAN, S. A., JERMYN, R. M. & FLEISHER, L. A. 2003. The effect of pain on health-related quality of life in the immediate postoperative period. *Anesthesia & Analgesia*, 97, 1078-1085.
- WU, C. L. & RAJA, S. N. 2011. Treatment of acute postoperative pain. *The lancet*, 377, 2215-2225.
- ZHENG, H., SCHNABEL, A., YAHIAOUI-DOKTOR, M., MEISSNER, W., VAN AKEN, H., ZAHN, P. & POGATZKI-ZAHN, E. 2017. Age and preoperative pain are major confounders for sex differences in postoperative pain outcome: A prospective database analysis. *PloS one*, 12, e0178659.
- ZHU, J. & HASTIE, T. 2004. Classification of gene microarrays by penalized logistic regression. *Biostatistics*, 5, 427-443.
- ZÖLLNER, C. & SCHÄFER, M. 2008. Opioid in der Anästhesie. *Der Anaesthesist*, 57, 729-742.

9 Abkürzungsverzeichnis

ANI	Analgesia Nociception Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	area under the curve
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
EFIC	European Pain Federation bzw. European Federation of IASP Chapters
HBI	Heartbeat interval
HF	Herzfrequenz
HFV	Herzfrequenzvariabilität
HR	Heart rate
IASP	International Association for the Study of Pain
MAP	Mean arterial pressure
NFCS	Number of fluctuations of skin conductance per second
NOL	Nociception Level Index
NRS	Numeric Rating Scale
PACU	Post-anesthesia care unit
PDR	Pupillendilatationsreflex
PPG-Signal	Photoplethysmographisches Signal
PPI	Pupillary Pain Index
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPI	Surgical Pleth Index
WHO	World Health Organisation

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gleichgewicht zwischen Nozizeption und Analgesie	10
Abbildung 2: Monitoranzeige des SPI	17
Abbildung 3: Monitoranzeige des AlgiScan®	18
Abbildung 4: PMD200-Monitoranzeige	21
Abbildung 5: Interpretation des NOL-Trends	22
Abbildung 6: Screening und Rekrutierung der Proband:innen	29
Abbildung 7: Histogramme.....	31
Abbildung 8: Verteilung der Daten der Variablen HF, SPI, PPI und NOL.....	32
Abbildung 9: Häufigkeit der in der PACU verabreichten Opioidgesamtdosis	33
Abbildung 10: Unmittelbare und maximale Schmerzangaben in der PACU	34
Abbildung 11: ROC-Kurven mit AUC der HF, der Indizes und des multivariablen Prädiktors zur Darstellung der Testqualität für die Vorhersage moderater bis starker postoperativer Schmerzen.....	36
Abbildung 12: Streudiagramme zum Zusammenhang der HF und der Indizes mit der ersten postoperativen Schmerzangabe	40
Abbildung 13: Streudiagramme zum Zusammenhang der HF und der Indizes mit der maximalen postoperativen Schmerzangabe	41

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlusskriterien	15
Tabelle 2: PPI-Punkteskala.....	20
Tabelle 3: Patientencharakteristika	30
Tabelle 4: Vorhersagewahrscheinlichkeiten (PK) der Prädiktoren für die Vorhersage unmittelbarer, moderater bis starker postoperativer Schmerzen.....	38
Tabelle 5: Univariate Korrelationen zwischen HF, SPI, PPI, NOL und dem postoperativen Schmerzniveau sowie Opioiddosen in der PACU.....	39
Tabelle 6: Multivariates logistisches Regressionsmodell zur Assoziation der Prädiktorvariablen mit unmittelbaren moderaten bis starken postoperativen Schmerzen	43
Tabelle 7: Multivariates ordinales Regressionsmodell zur Assoziation der unabhängigen Prädiktorvariablen mit der postoperativen Opioiddosis in den ersten 30 Minuten in der PACU	44

12 Dissertationsbezogene Publikation

Validation of three nociception indices to predict immediate postoperative pain before emergence from general anaesthesia: a prospective double-blind, observational study (Koschmieder et al., 2023)

ARTICLE IN PRESS


British Journal of Anaesthesia


100
BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA

British Journal of Anaesthesia, xxx (xxx): xxx (xxxx)

doi: 10.1016/j.bja.2022.11.024
Advance Access Publication Date: xxx
Clinical Investigation

CLINICAL INVESTIGATION

Validation of three nociception indices to predict immediate postoperative pain before emergence from general anaesthesia: a prospective double-blind, observational study

Kim C. Koschmieder^{1,†}, Sandra Funcke^{1,†}, Mahshid Shadloo¹, Hans O. Pinnschmidt², Gillis Greiwe¹, Marlene Fischer¹ and Rainer Nitzschke^{1,*}

¹Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg–Eppendorf, Hamburg, Germany and ²Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg–Eppendorf, Hamburg, Germany

*Corresponding author. E-mail: r.nitzschke@uke.de
†These authors contributed equally to this work.

Abstract

Background: Nociception monitoring devices are designed to estimate nociception during general anaesthesia. We evaluated the predictive accuracy of heart rate and three nociception indices to predict postoperative pain before emergence from general anaesthesia.

Methods: In patients undergoing trauma or orthopaedic surgery, HR, Surgical Pleth Index® (SPI), Pupillary Pain Index® (PPI), and Nociception Level® (NOL) were simultaneously recorded for 5 min after the end of surgery but before return of consciousness. After admission to the recovery room, pain scores were assessed regularly for 2 h. HR, SPI, PPI, and NOL were analysed for their predictive accuracy of postoperative pain and opioid consumption with assessment of area under the receiver operating characteristic (AUC) curves, Spearman rank-correlation coefficient, and regression modelling.

Results: Data for 60 subjects were analysed. The AUC (95% confidence interval [95% CI]) of the predictive accuracy for moderate-to-severe postoperative pain differed between nociception indices (HR=0.46 [0.29–0.64], P=0.671; SPI=0.46 [0.31–0.61], P=0.621; PPI=0.52 [0.36–0.68], P=0.770; NOL=0.66 [0.51–0.81], P=0.038). In a multivariable logistic regression model, a higher predictive accuracy was found for a multivariable predictor combining NOL values with ASA physical status and information about use of regional anaesthesia (AUC=0.83 [0.72–0.94], P<0.001).

Conclusions: Heart rate, Surgical Pleth Index, Pupillary Pain Index, and Nociception Level measured before emergence from general anaesthesia do not yet have sufficient diagnostic accuracy for prediction of postoperative pain.

Clinical trial registration: NCT05063227.

Keywords: analgesia; intraoperative monitoring; neuromonitoring; nociception; Nociception Level; opioid; postoperative pain; Pupillary Pain Index; Surgical Pleth Index

Received: 12 July 2022; Accepted: 9 November 2022
© 2022 British Journal of Anaesthesia. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
For Permissions, please email: permissions@elsevier.com

1

13 Erklärung des Eigenanteils

Die ursprüngliche Idee und Konzeption der Studie, auf die diese Arbeit basiert, kam von PD Dr. Rainer Nitzschke in Zusammenarbeit mit Dr. Sandra Funcke und Dr. Kim Koschmieder. Das Studiendesign wurde von Dr. Nitzschke, Dr. Funcke, Dr. Koschmieder und Dr. Hans Pinnschmidt erstellt. Zusammen mit den Drs. Nitzschke, Funcke und Koschmieder war ich an der Erstellung des Studienprotokolls und der Patientenaufklärung und -einwilligung beteiligt. Mit dem Beginn der Studie war ich neben Dr. Koschmieder und Dr. Funcke zuständig für das Screening des Patientenkollektivs für potenzielle Teilnehmer:innen sowie der Rekrutierung und Aufklärung der Patient:innen.

Zudem war ich für die präoperative Datenerhebung, die Messungen an den Patient:innen während der Operation und die Erfassung und Aufzeichnung der Studiendaten zuständig. Unterstützt wurde ich bei der Datenerhebung durch Dr. Koschmieder, Dr. Funcke und Dr. Nitzschke.

Nach dem Ende der Studie wirkte ich an der Aufbereitung der Daten mit. Im Rahmen der Datenanalyse erstellte ich eine deskriptive Darstellungen der Werte in Form von Histogrammen, Boxplots und Streudiagrammen, welche im Ergebnissteil dieser Arbeit zu finden sind. Die statistische Analyse wurde federführend von Dr. Pinnschmidt durchgeführt.

Die vorliegende Dissertation wurde von mir verfasst. Darüber hinaus war ich an der Bearbeitung und Korrektur des Manuskripts für die Publikation, die auf Basis der vorliegenden Studie entstand, sowie der darin enthaltenen Tabellen und Graphiken beteiligt.

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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

Datum

Unterschrift

15 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Rainer Nitzschke. Danke für Deine Unterstützung durch alle Phasen des Projekts und der Doktorarbeit. Danke, dass Du immer zur Stelle warst, wenn es irgendwo gehakt hat, für das unermüdliche Antworten auf meine viele Fragen, die Telefonate, Korrekturen und Deine motivierenden Worte. Ein großes Dankeschön geht zudem an Dr. Kim Koschmieder und Dr. Sandra Funcke. Es war eine großartige Erfahrung mit Euch in einem Team zu arbeiten. Die Zusammenarbeit hat mir großen Spaß gemacht und ich habe viel mitnehmen können.

Vielen Dank Herr Dr. Pinnschmidt für Ihre Geduld und die gewissenhafte und kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zudem gilt mein Dank allen Mitarbeiter:innen der Klinik für Anästhesie des UKE, die mir trotz ihres vollen Arbeitsalltags immer freundlich und hilfsbereit begegnet sind.

Ein großer Dank gilt allen teilnehmenden Patient:innen, ohne deren Vertrauen diese Studie nicht hätte durchgeführt werden können.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Kristin Oesterwinter bedanken. Die vielen Nachmittage, die wir gemeinsam an unseren Dissertationen gearbeitet haben, waren essenziell für die Fertigstellung dieser Dissertation.

Danke an Sven Sauerländer, ohne dessen Tipp ich nie auf diese hervorragende Arbeitsgruppe gekommen wäre.

Schließlich gilt ein großer Dank meinem Mann und meiner Familie, die mich immer ermutigen und an mich glauben.