

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

## **Anwendungsbeobachtung von drei Analgesie-Monitoren zur Überwachung des unbewussten Schmerzempfindens während Allgemeinanästhesien**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Sven Sauerländer  
aus Lemgo

Hamburg 2019

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.05.2019**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Rainer Nitzschke**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dominique Singer**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Schmerzen und Nozizeption .....	5
1.2 Allgemeinanästhesie und Analgesie .....	8
1.3 Klinische Beurteilung des Analgesie-Nozizeptions-Niveaus .....	9
1.4 Studienziele.....	10
2. Material und Methoden .....	13
2.1 Studiendesign.....	13
2.2 Patientenkollektiv .....	13
2.3 Verwendete Analgesiemonitore.....	14
2.3.1 Analgesia Nociception Index.....	14
2.3.2 Surgical Pleth Index.....	18
2.3.3 Pupillometrie.....	20
2.4 Studienprotokoll.....	22
2.4.1 Allgemeine Operationsvorbereitung.....	22
2.4.2 Studienablauf .....	23
2.4.3 Remifentanil.....	25
2.4.4 Propofol .....	26
2.4.5 BIS-Monitoring.....	27
2.4.6 Schmerzreize.....	28
2.4.6.1 Tetanischer Schmerzreiz .....	28
2.4.6.2 Intrakutaner Schmerzreiz .....	29
2.4.7 Datenerhebung .....	30
2.5 Endpunkte .....	31
2.6 Statistische Auswertung.....	31
3. Ergebnisse.....	34
3.1 Studienkollektiv .....	34
3.2 Schmerzreizdetektion.....	39
3.3 Vorhersagefähigkeit der Ausgangswerte .....	46
3.4 Korrelation der Deltawerte der untersuchten Parameter vor und nach einem Schmerzreiz mit der verabreichten Remifentanil-Dosierung .....	47

4. Diskussion .....	54
4.1 Schmerzreizdetektion der Analgesiomonitore im Vergleich zu den klinischen Parametern .....	54
4.2 Vorhersagefähigkeit für eine hämodynamische Reaktion oder Abwehrbewegung ..	57
4.3 Korrelation mit der Remifentanyl-Dosierung .....	58
4.4 Vergleich zwischen den Analgesiomonitoren .....	60
4.5 Vergleichbarkeit des tetanischen und des intrakutanen Schmerzreizes .....	61
4.6 Limitationen der Methode .....	62
4.7 Fazit .....	64
5. Zusammenfassung .....	65
6. Abkürzungsverzeichnis .....	67
7. Literaturverzeichnis .....	68
8. Anhang.....	79
9. Danksagungen .....	80
10. Lebenslauf .....	81
11. Eidesstattliche Erklärung.....	82

## 1. Einleitung

### 1.1 Schmerzen und Nozizeption

Schmerzen sind definiert als unangenehme Sinnes- und Gefühlserlebnisse. Sie gehen mit einer aktuellen oder potentiellen Gewebeschädigung einher oder werden als solche beschrieben. Das Empfinden, die Schwelle und die Stärke eines Schmerzreizes sind dabei für den Einzelnen immer sehr subjektiv, und Schmerzwahrnehmung ist mit einer hohen interindividuellen Variabilität verbunden (Merskey et al. 1994). Der Begriff Nozizeption beschreibt laut internationaler Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) die neuronalen Vorgänge, die auf einen Schmerzreiz folgen und weitergehend zur Empfindung von Schmerzen führen (Kopf und Patel 2010). Als Antinozizeption werden alle neuronalen Vorgänge zusammengefasst, die der Nozizeption entgegenwirken. Einige wesentliche Aspekte der physiologischen neuronalen Vorgänge, die zu einem Schmerzempfinden führen, sollen im folgenden Textabschnitt dargestellt werden.

An dem Beginn dieses Prozesses stehen die Nozizeptoren. Nozizeptoren sind freie Nervenendigung, die Stimuli verschiedenster Modalitäten, welche potentiell Schaden erzeugen, registrieren und in einen elektrischen Nervenimpuls umwandeln (St. John Smith 2017). Dieses geschieht über die Öffnung von Ionenkanälen, durch die ein Rezeptorpotential entsteht (St. John Smith 2017). Dadurch muss es jedoch nicht zwangsläufig zu einer Schmerzempfindung kommen. Nur wenn dieses Rezeptorpotential einen Schwellenwert überschreitet, entsteht ein Aktionspotential, welches weitergeleitet werden kann (Dubin und Patapoutian 2010; St. John Smith 2017). Auf molekularer Ebene haben die Opioidrezeptoren mit ihren Rezeptorsubtypen eine große Rolle bei der Auslösung eines Aktionspotentials in der Nervenzelle. Opioidrezeptoren sind transmembranöse Eiweißmoleküle mit einer extrazellulären Bindungsstelle. Nach Bindung an den Rezeptor werden die intrazellulären Effekte durch ein G-Protein ausgelöst, welches durch eine Konformationsänderung des Rezeptors aktiviert wird (Huang et al. 2015). Diese G-Proteine hemmen intrazelluläre Proteinkinasen, wie die cyclische Adenylatzyklase, und haben direkte Wirkungen auf verschiedene Ionenkanäle (Manglik et al. 2016). Bestimmte Reize, wie beispielsweise starke Hitze oder Prostaglandine und Bradykinine aus Entzündungsreaktionen, führen zu einer Depolarisation der Zelle und lösen dann ein Aktionspotenzial aus. Hingegen verhindern die verschiedenen G-Protein vermittelten intrazellulären Effekte der Opioidrezeptoren diese

Depolarisation und die Entstehung eines Aktionspotenzials in der Nervenzelle. So hemmen Opiode die neuronale Schmerzentstehung und -fortleitung. Die gleichen Reizstärken führen dann zu einem verringerten Schmerzempfinden.

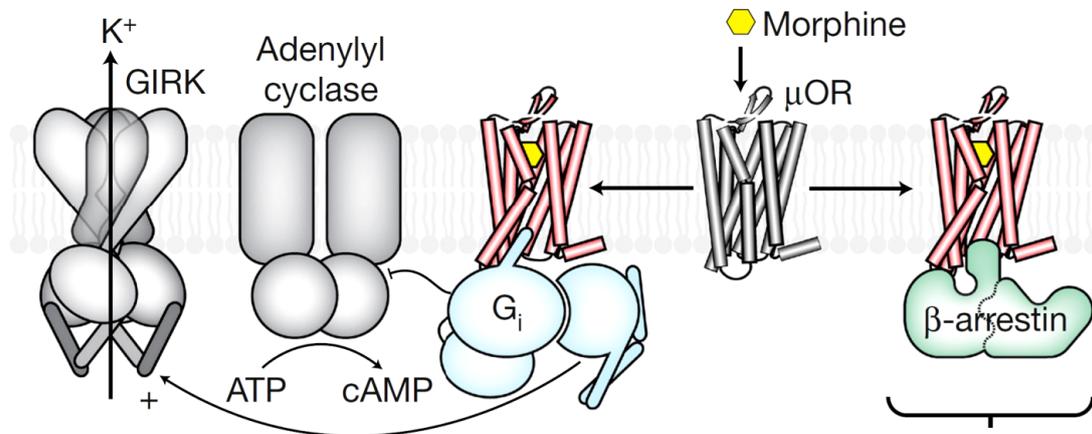


Abbildung 1: Aufbau des  $\mu$ -Opioidrezeptors mit der intrazellulären Signalkaskade und dem gekoppelten inhibitorischen G-Protein. Es wird vermutet, dass über eine Bindung von  $\beta$ -arrestin die unerwünschten Nebenwirkungen wie Atemdepressionen entstehen.

Quelle: Manglik, A., Lin, H., Aryal, D.K., McCorvy, J.D., Dengler, D., Corder, G., Levit, A., Kling, R.C., Bernat, V., Hübner, H., Huang, X.-P., Sassano, M.F., Giguère, P.M., Löber, S., Da Duan, Scherrer, G., Kobilka, B.K., Gmeiner, P., Roth, B.L. und Shoichet, B.K. (2016) Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature*, 537(7619) 185–190.

Es existieren unterschiedliche Nervenfasern, die das Aktionspotential zum zentralen Nervensystem (ZNS) weiterleiten. Das Entstehen der Schmerzempfindung (Nozizeption) innerhalb des ZNS wird im folgenden Textabschnitt dargestellt. Diese sind in einem Beitragswerk von Gekle et al. aus dem Jahr 2015 ausführlich beschrieben und sollen im folgenden Abschnitt inhaltlich zusammengefasst werden.

Myelinisierte A $\delta$ -Fasern vermitteln den schnellen, stechenden ersten Schmerz und unmyelinisierte C-Fasern leiten polymodale Schmerzen langsam weiter (Gekle et al. 2015). Über die hintere Spinalnervenwurzel gelangen Afferenzen aus der Peripherie in das ZNS, wo die Umschaltung auf das zweite Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks stattfindet. In dem kontralateralen Vorderseitenstrang gelangen die Neurone nach partiellen weiteren Verschaltungen, die über Interneurone stattfinden, zu den zugehörigen Gehirnarealen. Erst durch die Weiterleitung über den Thalamus an den somatosensorischen und den präfrontalen

Kortex kommt es zur Wahrnehmung und Bewertung der Schmerzen. Im Hypothalamus werden vegetative sowie endokrine Reaktionen und in der Formatio reticularis motorische und autonome Reaktionen ausgelöst. In der Folge kommt es über eine Steigerung der Sympathikus-Aktivität zu einem Anstieg der Herzfrequenz (HR) sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und über eine erhöhte Ausschüttung von Cortisol zu einer katabolen Stoffwechsellage (Ulrich-Lai und Herman 2009). Abwehrbewegungen, die durch einen Schmerzreiz ausgelöst werden, werden auf spinaler Ebene vermittelt (Sivilotti und Woolf 1994).

Neben den lokalen Opioidrezeptoren auf zellulärer Ebene existieren weitere neuronale Mechanismen, die Auswirkungen auf die Nozizeption haben und die resultierende Schmerzwahrnehmung verstärken beziehungsweise abschwächen können. Über die zuvor erwähnten inhibitorischen Interneurone im Hinterhorn können hemmende, absteigende Bahnen des Rückenmarks mithilfe von endogenen Opioiden an Subgruppen der Opioidrezeptoren und mithilfe des Transmitters GABA die Reizweiterleitung beeinflussen (Gekle et al. 2015). Des Weiteren existieren lokale und zentrale Mechanismen, die über Metabolite zu einer Verstärkung der Schmerzreizauslösung beziehungsweise -weiterleitung führen können.

Schmerzen stellen unangenehme Sinnes- und Gefühlserlebnisse dar und gehen sowohl mit physischen als auch psychischen Auswirkungen einher. Im klinischen Alltag werden Schmerzen meistens über die visuelle Analogskala, numerische Ratingskala (NRS) oder ähnlichen Verfahren ermittelt (Seymour 1982). Bei Verwendung der NRS wird die Schmerzstärke subjektiv von dem Patienten<sup>1</sup> einer Zahl von 0 bis 10 zugeordnet, wobei 0 Schmerzfreiheit und 10 die stärksten vorstellbaren Schmerzen darstellen (Downie et al. 1978).

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die explizite Verwendung der weiblichen und männlichen Form an dieser Stelle und im ganzen Text verzichtet. Bei der Verwendung der männlichen Formulierung sind die weiblichen Patientinnen mit eingeschlossen, dies gilt auch für Anästhesisten und Operateure.

## 1.2 Allgemeinanästhesie und Analgesie

Um operative, interventionelle oder diagnostische Prozeduren durchführen zu können, ist es häufig notwendig, eine Form von Anästhesie herzustellen. Anästhesie kommt aus dem Griechischen und bedeutet Empfindungslosigkeit. Die Allgemeinanästhesie wird hierzu häufig eingesetzt und ist als Medikamenten-induzierter Bewusstseinsverlust definiert, wobei das Individuum selbst durch Schmerzreize nicht erweckbar ist (American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness 2006). Mithilfe eines Hypnotikums wird der Bewusstseinsverlust erzeugt. Mithilfe eines Analgetikums (z.B. eines Opioids) wird die Unempfindlichkeit gegenüber einer schmerzhaften Stimulation erreicht. Als weiterer Bestandteil der Allgemeinanästhesie kann je nach chirurgischem Eingriff eine Muskelrelaxierung ergänzt werden, welche die Operationsbedingungen verbessert oder eine Intubation erleichtert.

Hypnotika verringern das Bewusstseinsniveau bis zur Bewusstlosigkeit, indem sie eine Störung der Interaktion einzelner Gehirnareale oder der lokalen Informationsverarbeitung erzeugen (Alkire et al. 2008). Trotz adäquater Hypnose kann die Reizweiterleitung der nozizeptiven Reize in das ZNS weitgehend ungestört stattfinden. Somit führen Schmerzreize auch ohne bewusstes Erleben zu hämodynamischen Reaktionen wie Tachykardie, Hypertension, erhöhtem Muskeltonus, gezielten und ungezielten Abwehrbewegungen, neuroendokrinen und metabolischen Veränderungen (Carr und Goudas 1999; Guignard 2006).

Dem bisher vorgestellten Stellenwert einer sicheren und wirksamen Analgesie mit Opioidanalgetika während einer Allgemeinanästhesie steht auf der anderen Seite das Konzept der Opioid-induzierten Hyperalgesie gegenüber. In diesem Konzept hat nicht nur eine zu geringe Analgesie negative Effekte durch unbewusste Nozizeption für den Patienten. Auch eine unnötig hohe Opioidapplikation kann zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung der Patienten führen. Eine postoperative Hyperalgesie, die durch intraoperative analgetische Überdosierung entstehen kann, könnte sich so beispielsweise durch neuronale Plastizität entwickeln (Carr und Goudas 1999). Neuronale Plastizität bezeichnet eine Vielzahl von strukturellen Veränderungen an Synapsen von Schmerzfasern, wie beispielsweise eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer präsynaptischen Neurotransmitterausschüttung in der Präsynapse von C-Nervenfasern, welches eine Hyperalgesie zur Folge hätte (Kuner und Flor 2017). Dieses könnte wiederum einen erhöhten postoperativen Opioid-Bedarf hervorrufen (Fletcher und Martinez 2014; Guignard et al. 2000).

Somit können sowohl eine Über- als auch eine Unterdosierung der Analgetika schwerwiegende Folgen nach sich ziehen.

Für eine adäquate Analgesie werden häufig hochpotente Opioidanalgetika eingesetzt, die über die beschriebenen peripheren und zentralen Opioidrezeptoren wirken. Wie zuvor ausgeführt, hemmen sie die Entstehung des Aktionspotentials in der peripheren Nervenzelle, aktivieren die hemmenden, absteigenden Bahnen und wirken direkt inhibitorisch im Rückenmarkshinterhorn (Gekle et al. 2015). Außerdem inhibieren sie die lokale Transmitterfreisetzung direkt am Nozizeptor und wirken den zuvor genannten Sensibilisierungsmechanismen entgegen (Gekle et al. 2015).

Da der Patient während einer Allgemeinanästhesie nicht nach seinen subjektiv empfundenen Schmerzen befragt werden kann, muss die Evaluation der Nozizeption durch andere Methoden so erfolgen, dass die Gabe der Analgetika der aktuellen Nozizeption angepasst werden kann. Eine Balance aus Nozizeption und Analgesie sollte angestrebt werden.

### **1.3 Klinische Beurteilung des Analgesie-Nozizeptions-Niveaus**

Wie bereits erwähnt, können die Schmerzen bei bewusstlosen Patienten nicht mehr subjektiv erfragt werden. Daher werden zur klinischen Evaluation standardmäßig Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz (HR), vegetative Zeichen wie Tränenfluss, Schwitzen oder Änderung der Pupillenweite und das Auftreten von Bewegungen verwendet (Evans 1987). Diese Parameter sind aber eher unspezifisch und unterliegen vielen Einflussfaktoren. Sie sind daher nur „indirekte Messgrößen der Narkosetiefe“ (Schmidt et al. 2008). Allein durch die klinische Evaluation ist es schwer zu differenzieren, welche der einzelnen Komponenten der Allgemeinanästhesie inadäquat dosiert ist. Veränderungen der klinischen Parameter können sowohl aus einer zu niedrigen Dosierung der Analgesie als auch der Hypnose resultieren. Des Weiteren kann man durch Verwendung dieser klinischen Parameter nur eine Unterdosierung jedoch keine Überdosierung der Analgesie erkennen (von Dincklage 2015).

Das fortlaufende Überwachen einer adäquaten Analgesie ist außerdem wichtig, weil einerseits interindividuelle Unterschiede in Bezug auf den Analgesiebedarf existieren und sich andererseits durch unterschiedliche Schmerzniveaus und Schmerzreize innerhalb einer Operation der intraindividuelle analgetische Bedarf stetig ändert (Owusu Obeng et al. 2017).

Hinzukommend würden eine Vormedikation des Patienten mit kardiovaskulären Medikamenten oder die Gabe von Parasympatholytika, Katecholaminen und Vasopressoren während einer Allgemeinanästhesie die Einschätzung der Analgesietiefe anhand der Herzfrequenz oder des Blutdrucks erschweren. Die Gabe eines häufig eingesetzten Muskelrelaxans würde hingegen beispielsweise die Interpretation von Bewegungen verhindern.

Aus dieser Zusammenschau der genannten Fakten und den potentiell negativen Auswirkungen lässt sich festhalten, dass die aktuelle klinische Evaluation von Nozizeption während der Allgemeinanästhesie einen hohen Stellenwert hat und gleichzeitig sensitive sowie spezifische Parameter gefunden werden sollten, um eine bestmögliche Anpassung der situativ benötigten Analgesie an das bestehende Schmerzreizniveau zu ermöglichen, damit die möglichen negativen Folgen einer Über- und Unterdosierung mit Opioidanalgetika für die Patienten verhindert werden.

#### 1.4 Studienziele

Diese klinische Studie untersucht, ob verschiedene Analgesiomonitore während einer Allgemeinanästhesie unter kontrollierten Bedingungen die Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption objektiv abbilden können. Bisher fand die Einschätzung der Analgesietiefe in dem anästhesiologischen Alltag mithilfe von klinischen Parametern statt (Panousis et al. 2009; Schwender et al. 1996). Als zu leichte Analgesie werden ein Herzfrequenz- oder Blutdruckanstieg, das Auftreten von Abwehrbewegungen oder eine vegetative Schmerzreaktion, wie zum Beispiel Tränen, Schwitzen oder Grimassieren angesehen. Diese Veränderungen sind allerdings unspezifisch und können aufgrund klinischer Umstände (z.B. Blutverlust, Medikation mit einem Betablocker) verschleiert sein oder in zu geringer Hypnosetiefe begründet sein (Panousis et al. 2009). In letzter Zeit wurde daher eine Vielzahl verschiedener apparativer Ansätze zur genaueren und separaten Beurteilung der Analgesietiefe entwickelt (Gruenewald und Dempfle 2017). Für die Hypnose und Muskelrelaxierung entstanden dadurch validierte Verfahren, die bereits klinische Anwendung gefunden haben. Ein bereits validiertes Verfahren zur Einschätzung der Anästhesiekomponente Hypnose ist beispielsweise der Bispektral Index (BIS), der bereits vermehrt zur klinischen Anwendung kommt und die Hypnosesteuerung verbessern kann (Posch und Baars 2013; Punjasawadwong et al. 2014).

Zur Bestimmung der Balance zwischen Analgesie und Nozizeption existiert zurzeit jedoch kein validiertes Verfahren. Um auch die analgetische Komponente der Anästhesie besser einschätzen und steuern zu können, wurden in den letzten Jahren verschiedene Ansatzmöglichkeiten entwickelt, die unterschiedliche Messgrößen in die Berechnung einfließen lassen. Es wurden beispielsweise die Hautleitfähigkeit, motorische Schmerzreflexe, die Elektroenzephalografie, die Herzfrequenzvariabilität, die plethysmographische Pulswellenamplitude, die Herzfrequenz, die Blutdruckvariabilität und die Pupillenveränderung zur Entwicklung unterschiedlicher Messverfahren gewählt (Posch und Baars 2013). Keiner dieser Ansätze ist bisher ausreichend untersucht und weitere Studien sind notwendig, um den tatsächlichen Nutzen zu ermitteln und standardmäßig im klinischen Alltag zum Einsatz zu kommen (Gruenewald und Dempfle 2017).

In der vorliegenden Studie wurde die Fähigkeit der Schmerzdetection durch die Monitorsysteme Analgesia Nociception Index (ANI), den Surgical Pleth Index (SPI), den Pupillendurchmesser (PD) und den Bispektral Index (BIS) miteinander verglichen.

Der Analgesia Nociception Index (ANI) von Metrodoloris Medical Systems (Loos/Lille, Frankreich) ermittelt die Balance zwischen Analgesie und Nozizeption mithilfe des Parasympathikotonus über die respiratorische Sinusarrhythmie. Die Herzfrequenzvariabilität wird aus dem R-R-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) bestimmt. Hieraus entsteht der Analgesieindex ANI mit einer Spanne von 0 bis 100. Der Wert 100 entspricht dem maximalen Parasympathikotonus, so dass in diesem Konzept bei einem hohen Wert von einer Abwesenheit von Nozizeption und einer adäquaten Analgesie ausgegangen werden kann (Jeanne et al. 2009a; Logier et al. 2004).

Der Surgical Pleth Index (SPI) der Firma GE Healthcare (Finnland) verwendet hingegen die Pulswellenamplitude und das Herzschlag-Intervall aus der Fingerplethysmographie. Hieraus wird ebenfalls ein dimensionsloser Index von 0 bis 100 berechnet. Hohe Werte spiegeln jedoch eine hohe Nozizeption und geringe Analgesie wider (Chen et al. 2010; Huiku et al. 2007).

Als dritten Analgesieparameter wählten wir den Pupillendurchmesser (PD) aus, den wir mit dem AlgiScan der Firma iDMed (Marseille, Frankreich) erfassten. Nozizeption löst über das vegetative Nervensystem eine Dilatation der Pupille aus. Daher spricht eine Zunahme des Pupillendurchmessers für eine Nozizeption und eine geringe Analgesie.

Des Weiteren verwendeten wir den validierten Hypnosemonitor Bispektral Index (BIS, Covidien, Dublin, Irland). Er basiert auf einem prozessierten Elektroenzephalogramm. Die Hypnosetiefe wird dann in einem dimensionslosen Index von 0 bis 100 wiedergegeben. Hohe

Werte stehen für eine zu leichte Hypnose und niedrigere Werte für eine zu tiefe Hypnose (Punjasawadwong et al. 2014; Rampil 1998).

Mit dieser Studie sollen neue Erkenntnisse im Monitoring der intraoperativen Analgesietiefe gewonnen werden, die somit die Steuerung der Analgesietiefe in der klinischen Praxis verbessern könnten. Wünschenswert wäre, dass die Analgesietiefe jederzeit so gesteuert werden kann, dass eine Reaktion jeglicher Art auf einen Schmerzreiz vor dessen Auftreten verhindert wird. Das Monitoring sollte daher in der Lage sein, eine inadäquate Analgesie schon vor dem Auftreten einer hämodynamischen Reaktion oder Bewegung des Patienten zu erkennen. Gleichzeitig sollen die untersuchten Variablen das Verhältnis aus Nozizeption und Antinozizeption widerspiegeln. Es sollte demnach auch eine Korrelation der Veränderung der Analgesieindizes, der HR, des Blutdrucks und dem BIS mit dem hochpotenten Opioidanalogikum Remifentanyl vorhanden sein. Um regelhaft im klinischen Alltag eingesetzt zu werden, sollten die Analgesiemonitore der bisherigen Praxis (klinische Einschätzung des Anästhesisten) überlegen sein. In der hier vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit sollen daher die folgenden Hypothesen überprüft werden:

*Hypothese 1:* In der Schmerzreizdetektion sind die Änderungen der Messwerte der drei verwendeten Analgesiemonitore den bisher verwendeten, klinischen Parametern Herzfrequenz- und Blutdruckveränderung und dem BIS überlegen.

*Hypothese 2:* Anhand der Ausgangswerte der drei Analgesiemonitore, der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des BIS vor einer schmerzhaften Stimulation lässt sich vorhersagen, ob eine hämodynamische Antwort und/oder eine sichtbare Schmerzreaktion des Patienten durch eine Schmerzstimulation hervorgerufen wird.

*Hypothese 3:* Die Änderungen der drei Analgesiemonitore, der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des BIS korrelieren mit der Dosis des infundierten Analgetikums Remifentanyl.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Anwendungsbeobachtung von drei Analgesie-Monitoren zur Überwachung des unbewussten Schmerzempfindens während Allgemeinanästhesien. Nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission wurde die vorliegende Studie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf von April bis August 2016 durchgeführt. Die Studie war im Vorfeld bei ClinicalTrials.gov unter der Kennung NCT02429960 registriert worden.

Für die Studienteilnahme waren eine ausführliche, mündliche und schriftliche Aufklärung sowie das Unterzeichnen der Einverständniserklärung durch die Patienten am Vortag der Operation obligatorische Voraussetzung. Die Aufklärung beinhaltete den Ablauf, die Ziele und mögliche Risiken des Studienprozederes. Weitere Bestandteile waren die Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht sowie des Datenschutzes, die Pseudonymisierung und Anonymisierung der erhobenen Daten. Die Patienten willigten in eine längere Anästhesiedauer vor dem Operationsbeginn ein. Den Patienten wurde jederzeit die Möglichkeit gegeben ihr Einverständnis zu widerrufen und nicht weiter an der Studie teilzunehmen.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Teilnahme an der Studie definiert:

- American Society of Anesthesiologists (ASA)-Status I und II
- Alter > 18 Jahre
- elektive, radikale retropubische Prostatektomie während einer Allgemeinanästhesie ohne Muskelrelaxierung

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Dauermedikation, welche das vegetative Nervensystem modulieren (Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, Digitalispräparate)

- Herzschrittmacher
- Vorerkrankungen, die die Sensibilität beeinträchtigen (z.B. Diabetes Mellitus, Polyneuropathie)
- chronische Schmerzen, deren Intensität einen Wert größer 3 in der NRS übertrifft
- Schädigung der Epidermis beziehungsweise das Vorliegen einer Hauterkrankung im Einsatzareal der Stimulationselektroden an den Fingern

Zudem wurden folgende Zielwerte für die hämodynamischen und respiratorischen Parameter definiert, entsprechend den anästhesiologischen Standards:

- mittlerer arterieller Druck (65-100 mmHg),
- pulsoxymetrische arterielle Sauerstoffsättigung (> 95 %)
- endexpiratorischer Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (30-40 mmHg)

Falls Abweichungen von den Normbereichen der genannten Parameter auftraten, wurden die erforderlichen anästhesiologischen Maßnahmen durchgeführt. Bei dem Vorliegen einer andauernden Hypotonie (MAP < 65 mmHg) wurde eine kontinuierliche Noradrenalin-Gabe über eine Infusionsspritzenpumpe (max. 0,03 µg/kg/min) initialisiert.

Wären die Parameter trotz der ergriffenen Maßnahmen andauernd von diesen Bereichen abgewichen, wäre der Patient aus der Studie ausgeschlossen worden.

## **2.3 Verwendete Analgesimonitore**

### **2.3.1 Analgesia Nociception Index**

Der Analgesia Nociception Index (ANI) wird mit dem Analgesiomonitor PhysioDoloris von Metrodoloris Medical Systems (Loos/Lille, Frankreich) seit 2010 als nicht-invasives Monitoringverfahren vertrieben, welches die Einschätzung von Schmerzempfinden erleichtern soll. Die Balance zwischen Analgesie und Schmerzlevel wird über den Parasympathikus als Teil des autonomen Nervensystems bestimmt. Die Erhebung findet mit einem eigenem ANI-Monitor des Herstellers statt, welcher ausschließlich Informationen aus einem importierten EKG-Signal ableitet.

Hieraus wird die Herzfrequenzvariabilität ermittelt, welche als Schwankung des Intervalls zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen definiert ist. Betrachtet man kurzfristige Änderungen, werden diese durch den Einfluss der Sympathikus-Parasympathikus-Balance hervorgerufen (Jeanne et al. 2009a). Sie lässt sich in zwei Hauptfrequenzen einteilen. Die hohen Frequenzen (0,15-0,4 Hz) können dem Parasympathikus zugeordnet werden (Löllgen 1999). Diese werden zu einem Großteil durch die physiologische respiratorische Sinusarrhythmie bestimmt und führen zu kurzen und raschen Veränderungen in der Herzfrequenz. Beim Einatmen wird der Nervus vagus gehemmt und es kommt zu einer Zunahme der Herzfrequenz. Die niedrigen Frequenzen (0,05-0,15 Hz) sind mit beiden Anteilen des autonomen Nervensystems assoziiert (Jeanne et al. 2009a).

Bei Nozizeption kommt es zum Anstieg des Sympathikus und damit zum relativen Abfall des Parasympathikus. Daher sinken die hohen Frequenzen. Die niedrigen Frequenzen, die vom Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst werden, steigen (Jeanne et al. 2009a).

Die Herzfrequenzvariabilität wird durchgehend berechnet und ein Algorithmus filtert Artefakte, wie beispielsweise Extrasystolen, heraus. Es wird jede R-Zacke des QRS-Komplexes automatisch detektiert (Logier et al. 2004) und der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zacken berechnet. Jedes Herzschlagintervall wird auf 8 Hertz normiert (Task Force of the European Society of Cardiology 1996) und in ein Diagramm über die letzten 64 Sekunden eingetragen, so dass dann eine graphische Auswertung erfolgen kann. Die lokalen Minima und Maxima werden detektiert und verbunden. Es wird ein Bandbreitenfilter von 0,15 bis 0,5 Hertz verwendet und so die respiratorisch bedingten Änderungen ermittelt und berücksichtigt. Des Weiteren werden die Daten so bearbeitet, dass sie unabhängig von der durchschnittlichen Herzfrequenz und mittels Vektors normiert sind, um die Schwankungen untereinander vergleichbar zu machen. Anschließend wird kontinuierlich die Fläche unter der Kurve (AUC) in vier verschiedenen Abschnitten gemessen, die jeweils 16 Sekunden dauern (Jeanne et al. 2009b).

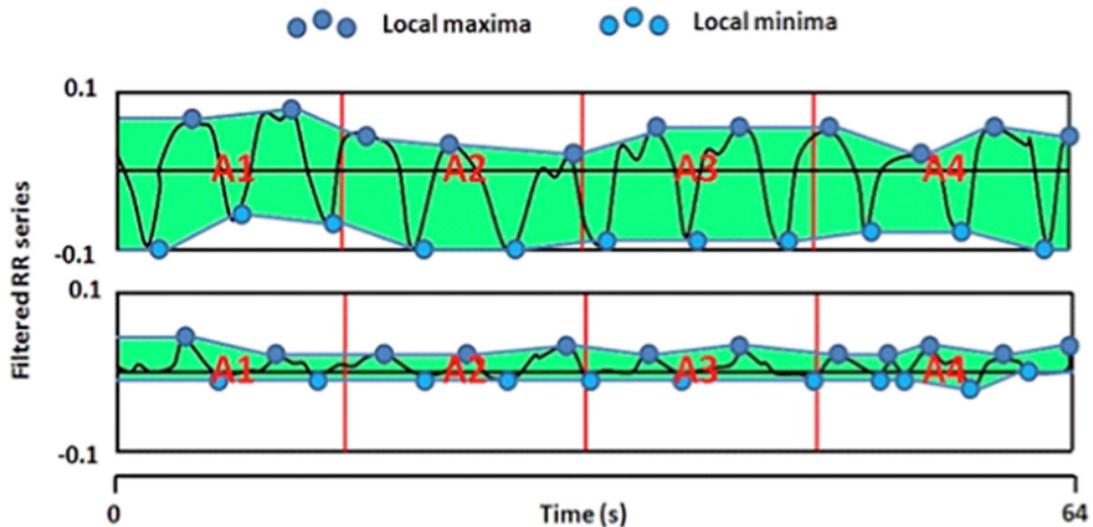


Abbildung 2: Hier sind die lokalen Maxima und Minima der R-R Serie nach Normalisierung und Bandbreitenfilterung aufgetragen. Dargestellt sind die letzten 64 Sekunden, die in 4 Abschnitte eingeteilt worden sind (A1-A4). Die obere Abbildung zeigt eine Phase von geringer Sympathikusaktivität. In der unteren Graphik ist eine Phase von erhöhter Nozizeption zu sehen.

Quelle: Brouqsault-Dédrie, C., De Jonckheere, J., Jeanne, M. und Nseir, S. (2016) Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLoS One*, 11(1) e0147720.

Zur Berechnung wird die folgende Formel herangezogen:

$$\text{ANI} = 100 * (\alpha * \text{AUCmin} + \beta) / 12,8$$

Die Variablen  $\alpha = 5,1$  und  $\beta = 1,2$  wurden gewählt, um denselben Einfluss der Atmung auf den Abstand zwischen den Herzschlägen und den ANI zu haben. Die geringste Fläche unter der Kurve (AUCmin) ist definiert als kleinste Fläche eines dieser vier Abschnitte der letzten 64 Sekunden (Produktbroschüre ANI technology).

Durch diese Formel entsteht ein numerischer Index von 0 bis 100. Hohe Werte sprechen für eine hohe Aktivität des Parasympathikus, somit für eine ausreichende Analgesie. Hingegen sprechen niedrige Werte für einen niedrigen Parasympathikotonus und für erhöhte Nozizeption. Ein Bereich von 50 bis 70 wird vom Hersteller als idealer Bereich bei bewusstlosen Patienten angegeben, der als suffiziente Analgesie zu werten ist. Höhere Werte sprechen für eine Analgetika-Überdosierung und niedrigere Werte können ein Prädiktor für ein Auftreten einer hämodynamischen Reaktion sein (Produktbroschüre ANI).

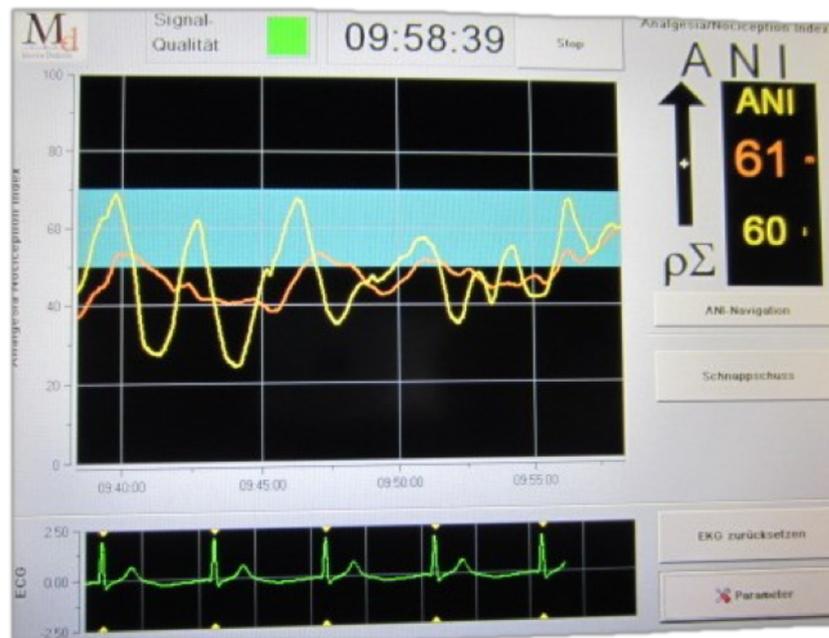


Abbildung 3: Darstellung einer beispielhaften Messung mit dem ANI-Monitor

Im unteren Teil des Bildes ist die automatische Erkennung der R-Zacke im gefilterten EKG dargestellt. Auf der rechten Seite sieht man die aktuell, berechneten Werte des ANI. Die obere Zahl spiegelt den Durchschnittswert der letzten vier Minuten wider, wohingegen die untere Zahl den aktuellen Wert anzeigt. In der linken, oberen Graphik sind die Verläufe der beiden Werte über die letzten 20 Minuten aufgetragen.

### 2.3.2 Surgical Pleth Index

Der Surgical Pleth Index (SPI) wurde als ein nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung des Stress-/Nozizeption-Levels entwickelt, welches die Führung einer Allgemeinanästhesie verbessern und erleichtern soll. Dieser Analgesiemonitor wird von der Firma GE Healthcare aus Finnland vertrieben und wurde zuerst unter dem Namen Surgical Stress Index vermarktet.

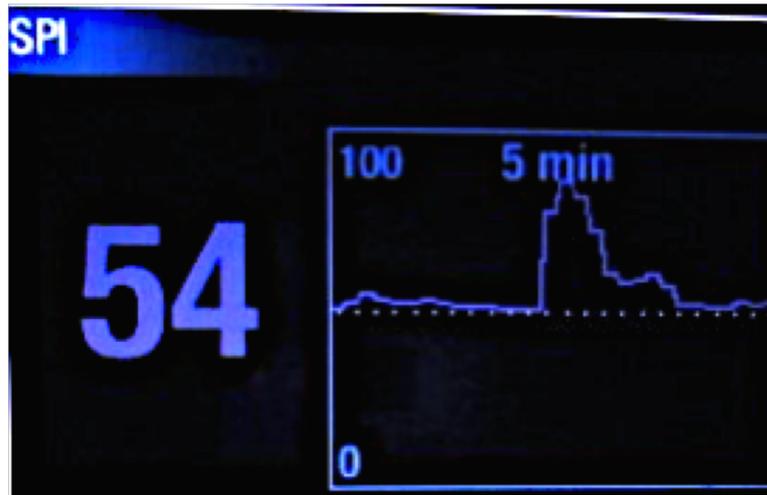
Für die Berechnung des SPI werden Signale aus der Fingerplethysmographie benötigt. In den Algorithmus, mit dem der Index generiert wird, gehen die plethysmographische Pulswellenamplitude und die Herzfrequenz ein.

Huiku et al. führten die erste Evaluation der verwendeten Parameter durch, die bis heute für die Berechnung des SPI verwendet werden (Huiku et al. 2007). Es wurden die Parameter gesucht, die sowohl mit dem chirurgischen Stress während einer Operation als auch mit der Analgetika-Dosierung am besten korrelierten. Unter den getesteten Parametern wiesen die normalisierte photoplethysmographische Pulswellenamplitude ( $PPGA_{norm}$ ) und das normalisierte Herzschlag-Intervall ( $HBI_{norm}$ ) die besten Korrelationen auf. In die Normalisierung gehen die in der damaligen Studiengruppe erhobenen und die aktuellen Messwerte ein. Mit zunehmender Messdauer bekommen die Messwerte des aktuellen Patienten mehr Gewichtung. Dieses soll eine schnelle Adaptation bei verschiedenen chirurgischen Stimulationen ermöglichen und intraindividuellen Veränderungen der Parameter mehr Einfluss auf den Index geben (Huiku et al. 2007).

Folgende Gleichung liegt der Indexberechnung zugrunde:

$$SPI = 100 - (0,7 * PPGA_{norm} + 0,3 * HBI_{norm})$$

Aus dieser Formel entsteht ein dimensionsloser Index von 0 bis 100. Da ein schmerzhafter Reiz zu einem Anstieg des Sympathikus und damit zu einem Abfall beider Parameter führt, spiegelt sich dieses in einer SPI-Erhöhung wider. Schmerzfreiheit und hohe Analgetika-Dosierungen führen somit zu niedrigen SPI-Werten. Chen et al. definierten einen optimalen Bereich zur Analgesieführung zwischen 20 und 50, in dem die Anzahl der Bewegungen geringer und die hämodynamischen Parameter stabiler waren (Chen et al. 2010). Dieser Bereich wird seitdem auch vom Hersteller als Zielbereich angegeben.



*Abbildung 4: Beispiel einer typischen SPI-Verlaufskurve auf einem Patientenmonitor nach einer schmerzhaften Stimulation bei einem sedierten Patienten*

*Die linke Zahl zeigt den aktuellen Indexwert an. Im rechten Teil des Bildes ist der Verlauf des SPI über die letzten fünf Minuten dargestellt: Anstieg von der stabilen Baseline (50) auf ungefähr 90 mit folgendem Abfall auf das Ausgangsniveau.*

### 2.3.3 Pupillometrie

Als dritten Parameter, den wir zur Evaluation der Analgesie verwendeten, wählten wir den Pupillendurchmesser (PD) und die damit verbundene Pupillenreflexdilatation (PRD). Die PRD ist die Vergrößerung des PD als Folge auf einen Reiz und kann auch als  $\Delta PD$  bezeichnet werden. Zur Aufzeichnung der Pupillenveränderungen wurde in unserer Studie der AlgiScan von der Firma iDMed (Marseille, Frankreich) benutzt. Mithilfe der automatischen Pupillenerkennung mit einer Genauigkeit von 0,05 mm und 67 Bildern pro Sekunde konnte der PD kontinuierlich bestimmt werden.

Als Auswirkung eines Schmerzreizes kommt es über eine Aktivierung des Sympathikus und der gleichzeitigen Inhibierung des Parasympathikus zur Dilatation der Pupille. Diese Reaktion wird insbesondere durch drei Mechanismen ausgelöst (Loewenfeld 1958): Eine direkte sympathische Innervation des Musculus dilatator pupillae, eine indirekte Hemmung des antagonistischen Musculus sphincter pupillae über eine Inhibition des parasympathischen Edinger-Westphal-Kerns und die Ausschüttung von adrenergen Substanzen (Loewenfeld 1958). Während einer Allgemeinanästhesie sind die sympathischen Signalwege nicht an der PRD beteiligt (Larson et al. 1996). Der Mechanismus der PRD ist trotz der angeführten Literatur bis heute noch nicht eindeutig und in komplettem Umfang identifiziert. Die PRD beginnt durchschnittlich 0,33 Sekunden nach dem Schmerzreiz und erreicht das Maximum nach 1,25 Sekunden (Oka et al. 2007). Der zeitliche Ablauf scheint vom Analgetikum unbeeinflusst zu sein, wohingegen das Ausmaß der PRD von der Stärke des auslösenden Reizes abhängig zu sein scheint (Oka et al. 2007). Es wird angenommen, dass durch die Bestimmung der PRD das derzeitige Analgesielevel bestimmt werden kann (Constant et al. 2006).



Abbildung 5: Der AlgiScan misst am linken Auge des Patienten den Pupillendurchmesser (PD)

Der grüne Kreis in der Mitte des Displays kennzeichnet die automatisch erkannte Pupille. Die Zahl in der unteren, linken Ecke steht für den PD in mm. Rechts davon wird die PRD in Prozent angezeigt.

## 2.4 Studienprotokoll

### 2.4.1 Allgemeine Operationsvorbereitung

Die Patienten wurden nach den Klinik-spezifischen Standards auf die Operation vorbereitet. Das Standard-Monitoring bestand aus einer 3- oder 5-Kanal Elektrokardiographie (EKG), einer Pulsoxymetrie und einer nicht-invasiven Blutdruckmessung. Diese Patientenüberwachung erfolgte mit dem Infinity Delta Monitor (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, DE).

Ein peripherer, intravenöser Zugang wurde gelegt, an welchen eine kristalloide Lösung (Sterofundin, B. Braun) mit geringer Flussrate angeschlossen wurde. Für das perioperative Wärmemanagement wurde ein Warmluftgerät Twinwarm<sup>®</sup> verwendet (Moeck-WarmingSystem, Hamburg, DE). Zur Messung der Körpertemperatur wurde eine nasopharyngeale Temperatursonde platziert. Da für die radikale retropubische Prostataktomie in der Klinik für Anästhesiologie die Kombinationsanästhesie aus einer Spinalanästhesie bis ungefähr zum 8. thorakalen Segment (Rippenbogen) und einer Allgemeinanästhesie mit Larynxmaske zum Atemwegsmanagement das anästhesiologische Standardverfahren zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie war, wurde zunächst eine Spinalanästhesie am sitzenden Patienten mit einer Einmalgabe von 15 mg Bupivacain (Carbostesin 0,5 %) durchgeführt.

Als Form der Allgemeinanästhesie erfolgte eine totale intravenöse Anästhesie mit Remifentanyl und Propofol. Nach adäquater Präoxygenierung wurden 1-2mg/kg Körpergewicht des Hypnotikums Propofol injiziert und nach Ausbleiben des Lidreflexes eine Larynxmaske platziert. Die Gabe eines Opioids erfolgte im Verlauf nach der ersten Messung (Siehe 2.4.2. Studienablauf). Während der weiteren Allgemeinanästhesie und der Datenerhebung für diese klinische Studie wurde Propofol kontinuierlich per Perfusor (Perfusor Space, B. Braun) infundiert. Die Hypnosetiefe wurde mithilfe des BIS kontinuierlich gemessen und die Propofoldosis so titriert, dass ein BIS im Bereich zwischen 30 und 50 erreicht wurde. Die kontrollierte Beatmung wurde nach endtidaler Kohlenstoffdioxidmessung gesteuert.

### 2.4.2 Studienablauf

Die Untersuchung erfolgte im Anästhesie-Einleitungsraum anschließend an die standardmäßige Operationsvorbereitung und die Einleitung der Allgemeinanästhesie durch tiefe Sedierung, initial unter Verzicht auf die Gabe eines Opioids. Zuerst wurden die Patienten mit einem weiteren EKG und einer Pulsplethysmographie verbunden, die an dem Patientenmonitor CARESCAPE B650 (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) mit integriertem SPI-Modul angeschlossen waren. Der Fingersensor der Pulsplethysmographie wurde an den Mittelfinger, kontralateral zu der Blutdruck-Manschette, angebracht. Der ANI bezog das benötigte EKG-Signal mittels eines Verbindungskabels über den genannten Patientenmonitor CARESCAPE B650. BIS-Elektroden wurden nach den Herstellerangaben an der Stirn befestigt. Zum Ablesen der Veränderung des PD wurde das Programm PRD des AlgiScan benutzt, welches die Pupille automatisch erkannte und den Durchmesser kontinuierlich anzeigte, sobald die Kamera vor das Auge des Patienten gehalten wurde. Hierzu wurde immer dasselbe Auge des Patienten verwendet. Die Elektroden für die Applikation der beiden Schmerzreize wurden an den spezifischen Stellen angebracht.

Im Anschluss folgte im dunklen, ruhigen Einleitungsraum bei geschlossener Tür eine Stimulus-freie Lernphase der Indices von mindestens 10 Minuten und die Ausgangswerte der erhobenen Parameter (ANI, SPI, PD, HR, MAP, BIS) wurden aufgenommen.

Anschließend wurde als erster von zwei standardisierten Schmerzreizen ein tetanischer Schmerzreiz an der ulnaren Seite des Unterarms am mit Propofol sedierten Patienten appliziert. Hierfür wurde mithilfe des Nervenstimulators Stimpod NMS450 (Xavant Technology, Pretoria, Südafrika) ein elektrischer Reiz verabreicht. Während des Schmerzreizes und in den folgenden 120 Sekunden wurden die maximalen Änderungen der Messwerte sowie das Auftreten von Abwehrbewegungen aufgezeichnet. Nachdem die Werte anschließend für mindestens eine Minute zum Ausgangswert zurückgekehrt waren, wurden erneut die Ausgangswerte der erhobenen Parameter dokumentiert. Im Anschluss wurde der zweite standardisierte Schmerzreiz am mit Propofol sedierten Patienten verabreicht. Hierfür wurde das in Hamburg entwickelte intrakutane Schmerzmodell von Bromm et al. verwendet, bei dem mit einem intrakutanen Schmerzreiz an der Fingerbeere des Patienten ein elektrischer Reiz verabreicht wurde. Beide Schmerzreize werden im Methodenteil dieser Dissertation im Kapitel 2.4.6 näher beschrieben. Wie zuvor angegeben, wurden die maximalen Änderungen der Parameter sowie das Auftreten von Abwehrbewegungen erneut während des Schmerzreizes und in den 120 Sekunden nach der Stimulation dokumentiert.

Diese Messungen mit beiden Schmerzreizen wurden nach der ersten Stufe, die unter alleiniger Propofol sedierung ohne Opioid durchgeführt wurde, unter vier verschiedenen Remifentanyl-Dosierungen ( $D_{\text{Remi}}$ ) wiederholt. Dieses erfolgte nach einem Stufenschema mit zunehmender  $D_{\text{Remi}}$ . Hierbei wurde die  $D_{\text{Remi}}$  jeweils um  $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  bis zu der maximalen  $D_{\text{Remi}}$  von  $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  erhöht (T1-4). Nach jeder  $D_{\text{Remi}}$ -Erhöhung wurde sieben Minuten bis zu einer erneuten Messung gewartet, um zu gewährleisten, dass bei jeder Messung eine annähernd konstante Plasmakonzentration des Remifentanils vorlag.

Unmittelbar nach den letzten Messungen bei der  $D_{\text{Remi}}$  von  $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  endete der Studienzeitraum und die Vorbereitungen zur geplanten retropubischen Prostatektomie wurden nach dem Standard der Klinik fortgesetzt.

In Abbildung 6 ist das gesamte Studienprotokoll schematisch dargestellt.

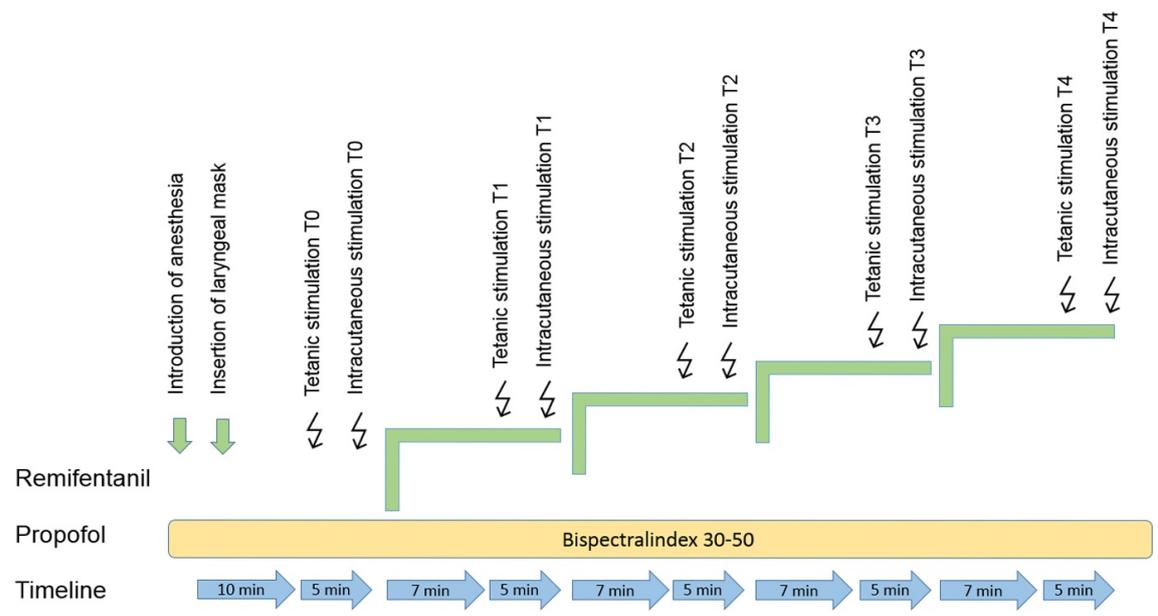


Abbildung 6: Studienprotokoll

Dargestellt ist der zeitliche Messablauf, welcher die aufsteigenden Remifentanylstufen ( $0/0,05/0,1/0,15$  und  $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) und die verschiedenen Stimulationszeitpunkte (T0-T4) der beiden Schmerzreize, tetanisch und intrakutan, zeigt.

Quelle: Funcke, S., Sauerlaender, S., Pinnschmidt, H.O., Saugel, B., Bremer, K., Reuter, D.A. und Nitzschke, R. (2017) Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*, 127(2) 272–283.

### 2.4.3 Remifentanil

Remifentanil (Ultiva, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Hamburg), ein Fentanyl-Derivat, ist ein ultrakurz-, schnellwirksames, hochpotentes Opioid. Es besitzt eine starke Affinität zum  $\mu$ -Rezeptor, wohingegen für  $\delta$ - und  $\kappa$ -Rezeptoren eine geringere Affinität vorliegt (Glass 1995). Es besteht keine signifikante Bindung an Nicht-Opioid Rezeptoren.

Die analgetische Potenz ist ähnlich der von Fentanyl einzuschätzen und beträgt 100 bis 200. Der Abbau findet nach 0. Ordnung durch unspezifische Plasma- und Gewebeesterasen statt, wodurch die Kontext-sensitive Halbwertszeit 3,8 bis 8,3 Minuten beträgt und relativ unabhängig von der Infusionsdauer ist (Glass 1995). Des Weiteren haben andere Organfunktionen, wie die Leber- oder Nierenfunktion, keinen Einfluss auf die Elimination. Die Verteilung zwischen Plasma und Effektkompartiment (1 bis 1,5 Minuten) und die Umverteilung geschehen schnell, welches in einem raschen Wirkeintritt resultiert. Die höchste Konzentration wird nach einem Bolus innerhalb von 1,5 Minuten und bei kontinuierlicher Infusion wird ein konstanter Blutplasmaspiegel vermutlich bereits nach ungefähr 10 Minuten erreicht (Glass 1995). Die Dosierung sollte dem Alter und dem idealen Körpergewicht angepasst werden (Minto et al. 1997).

Die Opioid-typischen Nebenwirkungen sind Hypotonie, Bradykardie, Hemmung des Atemantriebs, Übelkeit, Erbrechen, postoperatives Shivering und Miosis. Hervorzuheben ist das gehäufte Auftreten einer ausgeprägten Thoraxrigidität unter Remifentanil-Infusion (Thiel und Roewer 2014). Aufgrund der genannten Eigenschaften ergibt sich eine gute Steuerbarkeit von Remifentanil, so dass es häufig in der klinischen Praxis vor allem bei kürzeren aber schmerzhaften Eingriffen verwendet wird.

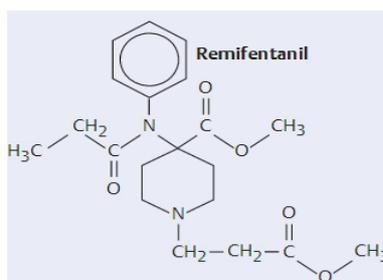


Abbildung 7: Strukturformel von Remifentanil (3-{4-Methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)Phenylamino]-1-Piperidin}Propansäure-Methylester)

Quelle: Thiel, H. und Roewer, N. (2014) *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*, 3. Ausgabe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

#### 2.4.4 Propofol

Propofol ist ein intravenöses Hypnotikum der Stoffgruppe der Alkylphenolderivate. Es ist stark lipophil und somit in einer Emulsion mit Triglyceriden, meistens aus Sojaöl, gelöst. Seine Wirkung entfaltet es vor allem über die agonistische Bindung an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, so dass eine Suppression der kortikalen Aktivität erzielt wird. Ein analgetischer Effekt ist nicht vorhanden (Thiel und Roewer 2014).

Die vorliegende Pharmakokinetik wird am besten durch das Drei-Kompartiment-Modell beschrieben. Wegen der starken Lipophilie kommt es zu einem schnellen Übertritt der Blut-Hirnschranke und zu einem schnellen Wirkeintritt im zentralen Kompartiment. Anschließend kommt es jedoch ähnlich schnell zu einer Umverteilung in die peripheren Kompartimente (tiefes und flaches Kompartiment), so dass die Wirkung innerhalb von vier bis sieben Minuten beendet ist (Major et al. 1981). Das tiefe Kompartiment ist für das lipophile Propofol das Fettgewebe, welches aufgrund geringer Abgabegeschwindigkeiten gewissermaßen ein Speicher darstellt und bei kontinuierlicher Infusion zu einer Akkumulation führen kann (Thiel und Roewer 2014). Der Abbau geschieht vor allem durch hepatische, aber auch extrahepatische Konjugation. Die inaktiven Metabolite werden renal ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt ungefähr eine Stunde. Die Kinetik ist sowohl alters- als auch gewichtsabhängig (Schüttler und Ihmsen 2000).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Atemdepression, Hypotension und Bradykardie. Des Weiteren kann es zu Injektionsschmerzen kommen, da Propofol venenreizend ist. Ein positiver Nebeneffekt kann die antiemetische Wirkung sein.

Aufgrund der genannten Eigenschaften besitzt Propofol eine gute Steuerbarkeit auch bei kontinuierlicher Infusion und wird daher in der klinischen Praxis häufig in verschiedenen Einsatzgebieten verwendet.

In dieser Studie wurde Propofol-Lipuro (B. Braun, Melsungen, Deutschland) als Induktions- und Erhaltungshypnotikum verwendet. Zur Einleitung erhielten die Patienten einen körperrgewicht-adaptierten Bolus. Die Erhaltungsdosis wurde BIS-gesteuert infundiert, welcher zwischen 30 und 50 betragen sollte.

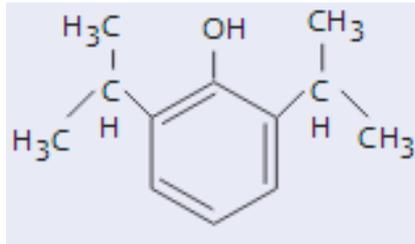


Abbildung 8: Propofol (2,6-Diisopropylphenol)

Quelle: Thiel, H. und Roewer, N. (2014) *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*, 3. Ausgabe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

#### 2.4.5 BIS-Monitoring

In den letzten Jahren wurden Geräte entwickelt, die die Sedierungstiefe und damit die Dosierung von Hypnotika objektivieren können. Der am besten untersuchte Monitor ist der Bispektral Index (BIS, Covidien, Dublin, Irland). Er basiert auf einem prozessierten Elektroenzephalogramm, welches in einem dimensionslosen Index von 0 bis 100 resultiert (Rampil 1998). Der Bereich einer adäquaten Hypnose liegt laut Herstellerangaben im Bereich zwischen 40 und 60. Höhere Werte sprechen für eine zu leichte Allgemeinanästhesie, wohingegen niedrigere Werte eine zu tiefe Allgemeinanästhesie darstellen (Bedienungsanleitung des BIS).

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine BIS-geführte Anästhesie, insbesondere während einer total intravenösen Anästhesie, zu einer besseren Hypnotika-Dosierung führte (Punjasawadwong et al. 2014). Dieses ist vor allem auf die Vorteile gegenüber einer Dosierung anhand ausschließlich klinischer Parameter zurückzuführen. Eine Reduktion des Vorkommens von intraoperativer Wachheit (Awareness), der Erholungszeiten und des Hypnotikum-Verbrauchs wurden beobachtet.

### **2.4.6 Schmerzreize**

In dieser Studie kamen zwei unterschiedliche Mechanismen zur Auslösung von Schmerzreizen zum Einsatz. Zum einen verwendeten wir einen tetanischen Schmerzreiz, zum anderen das intrakutane Schmerzreizmodell nach Bromm und Meier (Bromm und Meier 1984).

In bisherigen Studien zur Validierung von Analgesimonitoren wurden tetanische oder operative Schmerzreize respektive andere schmerzhaft stimuli, wie beispielsweise die endotracheale Intubation, eingesetzt. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit diesen bisherigen Studien zu gewähren, wählten wir ebenfalls den tetanischen Schmerzreiz. Die tetanische Stimulation erzeugt den Schmerz indirekt über die Muskelkontraktion, nicht direkt an Schmerzsensoren. Zusätzlich wählten wir als zweiten Schmerzreiz das intrakutane Schmerzreizmodell nach Bromm und Meier (1984) aus. Dieses zeichnet sich durch eine direkte Stimulation der oberflächlichen Schmerzfasern aus und damit durch eine höhere Spezifität, da motorische oder gemischt-sensorische Nervenfasern nicht gleichzeitig stimuliert werden. Beide Schmerzreize wurden für einen Zeitraum von 30 Sekunden aufrechterhalten, um einen gut vergleichbaren Stimulus zu applizieren, der sich auch dauerhaft als Schmerzreiz darstellt (Eger et al. 1965; Rantanen et al. 2007).

#### **2.4.6.1 Tetanischer Schmerzreiz**

Dieses Modell wurde in den vergangenen Jahren häufig bei Validierungsstudien der auf dem Markt erhältlichen Analgesimonitoren als standardisierter, wiederholbarer, nicht-invasiver und nicht schädlicher Schmerzreiz verwendet (Rantanen et al. 2007; Zbinden et al. 1994; Zhou et al. 1995).

In unserer Studie wurden die notwendigen Elektroden an der ulnaren Seite des palmaren Unterarms angebracht, welches zu einer Stimulation des Nervus ulnaris führte. Durchgeführt wurde die tetanische Stimulation mit dem Nervenstimulator Stimpod NMS450 (Xavant Technology, Pretoria, Südafrika). Jeder tetanische Reiz wurde mit einer Stromstärke von 80 mA, einer Reizfrequenz von 50 Hz und einer Reizdauer von 30 Sekunden verabreicht.



Abbildung 9: Versuchsaufbau des tetanischen Schmerzreizes mit dem Stimpod NMS450 (Xavant Technology, Pretoria, Südafrika); Lokalisation der Elektroden zur Stimulation des Nervus ulnaris

#### 2.4.6.2 Intrakutaner Schmerzreiz

Bromm et al. etablierten bereits in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts am Institut für Neurophysiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ein experimentelles intrakutanes Schmerzmodell (Bromm und Lorenz 1998; Bromm und Meier 1984; Scharein und Bromm 1998). Im Gegensatz zu allen transdermalen Applikationen werden mit diesem intrakutanen Modell selektiv die oberflächlich gelegenen  $A\delta$  - und C-Fasern des nozizeptiven Systems stimuliert ohne gleichzeitig andere motorische ( $A\alpha$ ) oder gemischt-sensorische ( $A\beta$ ) Nervenfasern zu stimulieren. Zusätzlich zeichnet es sich durch eine sehr hohe Reliabilität und keine Habituation nach mehrfacher Applikation über einen Zeitraum von bis zu vier Stunden aus (Bromm und Meier 1984). Als vorteilhaft stellte sich zudem heraus, dass durch die direkte Stimulation der nozizeptiven Nervenfasern verglichen mit anderen Verfahren zur Schmerzreizapplikation, wie beispielsweise Kältereize oder mechanische Schmerzreize, das Vorkommen von Parästhesien vor dem Schmerzreiz vermindert war (Bromm und Meier 1984; Scharein und Bromm 1998). Hierdurch war der Schmerzreiz bei diesem Modell eindeutiger von anderen sensiblen Wahrnehmungen abzugrenzen und diese beeinflussten die Reaktion auf die Schmerzauslösung nicht (Bromm und Meier 1984; Scharein und Bromm 1998).

Um eine selektive Stimulation dieser Fasern zu ermöglichen, beinhaltet dieses Modell zunächst das Entfernen einer kleinen 1 mm<sup>2</sup> großen Fläche von Epidermis an der unbehaarten Fingerbeere des Patienten. In dieses epidermisfreie Areal wird eine Metallelektrode gelegt, über die mit konstanter Stromstärke und einer bestimmten Reizfrequenz 20 Millisekunden lange Impulse emittiert werden können. Auf diese Art wird die Applikation des elektrischen Reizes so dicht wie möglich an die A $\delta$ - und C-Fasern des nozizeptiven Systems gebracht und ermöglicht die Selektivität der Nervenstimulation. In der hier vorliegenden Studie wurde mit einem intrakutanen elektrischen Schmerzreiz an der Fingerbeere des Patienten ein elektrischer Reiz mit einer Stromstärke von 80 mA, einer Reizfrequenz von 2 Hz und einer Reizdauer von 30 Sekunden verabreicht.

#### 2.4.7 Datenerhebung

In den Phasen der Datenerhebung wurden die HR, der MAP, der BIS, der ANI, der SPI und der PD regelmäßig in den definierten Zeitfenstern erhoben.

Die Ausgangswerte vor einem Schmerzreiz aller erhobener Parameter wurden vor jeder Schmerzreizapplikation unter Einhaltung einer stimulationsfreien Zeit von 10 Minuten in der Lernphase, 7 Minuten in den Äquilibrationsphasen beziehungsweise eine Minute vor den intrakutanen Schmerzreizen aufgenommen. Als Werte nach einem Schmerzreiz wurden die maximalen Abweichungen während und bis 120 Sekunden nach der Stimulation notiert. Außerdem wurden das Auftreten bzw. Fehlen einer Abwehrreaktion vermerkt. Als Abwehrreaktion wurden Grimassieren, Husten, Pressen (plötzliche Erhöhung des Beatmungsdrucks), oder Abwehrbewegungen des Patienten gewertet. Als ANI-Wert wurde der aktuell berechnete Indexwert verwendet. Der MAP wurde mithilfe der Formel  $MAP = Diastole + 1/3 * (Systole - Diastole)$  berechnet. Nach Studienende wurden zudem die Differenzen zwischen den Ausgangswerten vor einem Schmerzreiz und den maximalen Werten nach einem Schmerzreiz ermittelt (Deltas  $\Delta$ ).

Die Dokumentation wurde mithilfe von Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) durchgeführt.

## 2.5 Endpunkte

An dieser Stelle sollen zu den zuvor genannten drei Hypothesen die jeweiligen Endpunkte exakter definiert werden.

*Hypothese 1:* Die Fähigkeit von ANI, SPI und PD, Schmerzreize zu detektieren, ist der Fähigkeit von HR, MAP und BIS überlegen.

*Hypothese 2:* Die Ausgangswerte vor dem Schmerzreiz von ANI, SPI, PD und BIS besitzen eine Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine hämodynamische Reaktion oder eine sichtbare Abwehrreaktion. Als hämodynamische Reaktion wurde ein Anstieg der HR oder des MAP um 5 Schläge pro Minute/mmHg oder ein Anstieg der Ausgangswerte um mehr als 10 % definiert.

*Hypothese 3:* Die Änderungen der drei Analgesieindizes ( $\Delta$ ANI,  $\Delta$ SPI,  $\Delta$ PD), der hämodynamischen Parameter ( $\Delta$ HR,  $\Delta$ MAP) und des BIS ( $\Delta$ BIS) korrelieren mit der Dosis des infundierten Analgetikums Remifentanyl.

## 2.6 Statistische Auswertung

Basierend auf vorherigen Studien zum SPI (Barvais et al. 2003; Chen et al. 2010; Gruenewald et al. 2013) wurde eine Stichprobengröße von 30 vollständig auswertbaren Messreihen benötigt, um einen minimalen Unterschied zwischen den Ausgangswerten vor und nach einem Schmerzreiz von 15 % mit einer Standardabweichung von 20 %, einer Teststärke von 80% und einer Signifikanz von 0,05 zu erhalten. Die Fallzahlbestimmung wurde ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführt.

Die kontinuierlichen Merkmale der Patienten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und die kategorialen als Anzahl und prozentualer Anteil dargestellt. Kontinuierliche Zielparameter waren ANI, SPI, PD, HR, MAP, BIS sowie die Differenz (Delta) aus deren Ausgangswerten vor einem Schmerzreiz und Werten nach einem Schmerzreiz ( $\Delta$ ANI,  $\Delta$ SPI,  $\Delta$ PD,  $\Delta$ HR,  $\Delta$ MAP,  $\Delta$ BIS). Sowohl das Auftreten hämodynamischer Veränderungen,

definiert als Anstieg der HR oder des MAP um mehr als 5 Schläge pro Minute/5 mmHg oder >10 %, als auch das Auftreten einer Abwehrbewegung waren dichotome Parameter.

Für jeden Patienten wurden die berechneten Deltas zeitlich über die einzelnen Studienzeitpunkte in einem Liniendiagramm dargestellt. Die Daten wurden mithilfe von Histogrammen und Box-Plots auf eine Normalverteilung überprüft. Um die Heteroskedastizität und die Schiefe der Delta-Werte zu verringern, wurde eine Logarithmus-Transformation angewendet ( $\Delta PD' = \ln[\Delta PD + 0,03]$ ,  $\Delta HR' = \ln[\Delta HR + 15]$ ,  $\Delta BIS' = \ln[\Delta BIS + 50]$ ). Die Konstanten 0,03, 15 und 50 gewährleisteten, dass die transformierten Ergebnisse größer als 0 waren. Zudem wurde für jeden Schmerzreiz und Testzeitpunkt ein einseitiger t-Test der Nullhypothese durchgeführt.

Es wurden „receiver operating characteristic“ (ROC)-Kurven und die damit verbundenen Flächen unter der Kurve (AUC) berechnet, um die Sensitivität und Spezifität für die Variablen ANI, SPI, PD, HR, MAP und BIS in der Erkennung von Schmerzreizen zu den unterschiedlichen  $D_{Remi}$  zu bestimmen. Das asymptotische 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) jeder AUC und der asymptotische p-Wert der Nullhypothese, die eine AUC gleich 0,5 annahm, wurden berechnet. Hierzu wird die Sensitivität gegenüber der Falsch-Positiven-Rate (1-Spezifität) in einem zweidimensionalen Graphen dargestellt. Jeder Punkt dieses Graphs ist einem bestimmten Grenzwert zuzuordnen, wodurch dessen Diskriminierungsfähigkeit anhand der zugeordneten Sensitivität und Spezifität gezeigt wird (Fawcett 2006). Um verschiedene Testverfahren besser mit einander vergleichen zu können, wird die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) berechnet. Liegt ein Punkt auf der Diagonalen oder hat eine AUC von 0,5, ist die Fähigkeit einen Schmerzreiz zu detektieren, mit dem Zufall gleichzusetzen, wohingegen ein Punkt in der oberen, linken Ecke mit einer AUC von 1 für die perfekte Diskriminierungsfähigkeit steht (Fawcett 2006). Die Erstellung der ROC-Kurven und Berechnung der AUC wurde mithilfe von SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Weitergehend wurden die Vorhersagewahrscheinlichkeiten ( $P_K$ ) berechnet, einen Schmerzreiz zu detektieren und die Fähigkeit aus den Ausgangswerten von ANI, SPI, PD, HR, MAP und BIS vor einem Schmerzreiz eine hämodynamische Reaktion oder das Auftreten einer Abwehrbewegung vorherzusagen. Hierzu wurde außerdem die Sensitivität und Spezifität für einen spezifischen optimalen Grenzwert  $g$  ermittelt.

Die Berechnung der  $P_K$  erfolgte mithilfe des PK Tools 1.2 (PK Tool, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland) (Jordan et al. 2010), welches eine Weiterentwicklung des  $P_{KMACRO}$  zur Evaluation von Indikatoren der Anästhesietiefe ist (Smith et al. 1996).

Die  $P_K$  ist ein Maß für den Zusammenhang zwischen der klinischen Analgesietiefe (Reaktion auf einen Stimulus) und dem Wert des Analgesiemonitorings. Während die AUC der ROC-Kurve die Vorhersage von dichotomen Kategorien (zum Beispiel Bewusstlosigkeit und Bewusstsein) ermitteln kann, ist die  $P_K$  hingegen auch für polytome Patientenzustände (zum Beispiel mehr als zwei Analgesietiefen) einsetzbar und kann als Verallgemeinerung der AUC gesehen werden (Jordan et al. 2010). Es sind Werte zwischen 0,5 und 1 möglich. Die bestmögliche Trennung zwischen den klinisch untersuchten Analgesietiefen besteht bei einem Wert von 1, wohingegen eine  $P_K$  von 0,5 mit dem Zufall gleichzusetzen ist. Der optimale Grenzwert  $g$  ist der Wert mit der maximalen Summe aus der Sensitivität und Spezifität des untersuchten analgetischen Parameters (Jordan et al. 2010). Wiederholte Messung innerhalb eines Patienten wurden bei der  $P_K$ -Berechnung nicht berücksichtigt.

Eine lineare mixed-model Analyse wurde bei den Delta-Werten beziehungsweise bei den In-transformierten Deltas angewendet. Das Modell enthielt nur die Variable Patient als zufälligen Effekt und wurde als Varianz-Kovarianz-Modell mit den verschiedenen  $D_{Remi}$  als Messreihe innerhalb des gleichen Individuums erstellt. Als feste Effekte waren die Schmerzreize, die unterschiedlichen Remifentanilstufen und die Wechselwirkungen der beiden festgelegt. Die Modellberechnung wurde mithilfe der Ausgangswerte vor jedem Schmerzreiz für jede Kombination aus Schmerzreiz und  $D_{Remi}$  baseline-adjustiert. Hieraus wurden modellbasierte baseline-adjustierte geschätzte Randmittel für die Delta-Werte jeder Kombination aus Stimulus und  $D_{Remi}$  berechnet. Anschließend wurden Bonferroni-adjustierte paarweise t-Tests für die Mittelwerte durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden zweiseitige p-Werte kleiner als 0,05 gewertet.

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA), Graph Pad Prism 5 (Graph Pad Inc., San Diego, USA) und dem PK Tool 1.2 (PK Tool, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland, (Jordan et al. 2010)) durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Studienkollektiv**

Nach Aufklärung und Einholen der schriftlichen Einwilligung wurden insgesamt 46 Patienten in dieser Studie eingeschlossen, die zwischen dem 4. April 2015 und dem 20. August 2015 eine elektive, offene, radikale Prostatektomie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhielten.

Sieben Patienten konnten aufgrund einer Verschiebung der Operation nicht an den Messungen teilnehmen. Im Weiteren wurden 2 Patienten ausgeschlossen, da eine Muskelrelaxierung und Intubation während der Einleitung notwendig wurde, so dass 37 Patienten das komplette Studienprotokoll durchliefen. Bei 8 von 37 Patienten gab es technische Probleme mit dem intrakutanen Schmerzreiz, so dass insgesamt 29 Patienten das komplette Studienprotokoll des intrakutanen Schmerzreizes durchlaufen konnten. Wir führten bei jedem Patienten jeweils fünf Stimulationen mit den beiden Schmerzreizen durch, was 145 Delta-Werte für den intrakutanen Schmerzreiz und 185 Delta-Werte für den tetanischen Schmerzreiz ergab. In Abbildung 10 ist der Verlauf der Studiendurchführung dargestellt. Die Tabelle 1 zeigt die Merkmale des Studienkollektivs. Die Körpertemperatur der Patienten, die im Hypopharynx gemessen wurde, lag nach Einleitung der Allgemeinanästhesie durchschnittlich bei  $35,7 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Postoperativ wurden keine Erinnerungen an die Schmerzstimulation oder an weitere Vorkommnisse während der Allgemeinanästhesie angegeben.

Tabelle 1: Patientenmerkmale

<i>Merkmale</i>	<i>Werte</i>
<i>Alter (Jahre)</i>	62 ± 6
<i>Größe (cm)</i>	179 ± 5
<i>Gewicht (kg)</i>	84 ± 10
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	26 ± 3
<i>ASA I</i>	8 (22)
<i>ASA II</i>	29 (78)
<i>Medikation:</i>	
<i>Herz-Kreislauf</i>	9 (24)
<i>Metabolisch</i>	8 (22)
<i>Sonstige</i>	7 (19)
<i>Keine</i>	18 (49)

*Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) und kategoriale Daten als Anzahl und prozentuale Verteilung in Klammern dargestellt.*

*BMI = body mass index; ASA = Klassifikation des physikalischen Zustands nach der American Society of Anesthesiologists (ASA).*

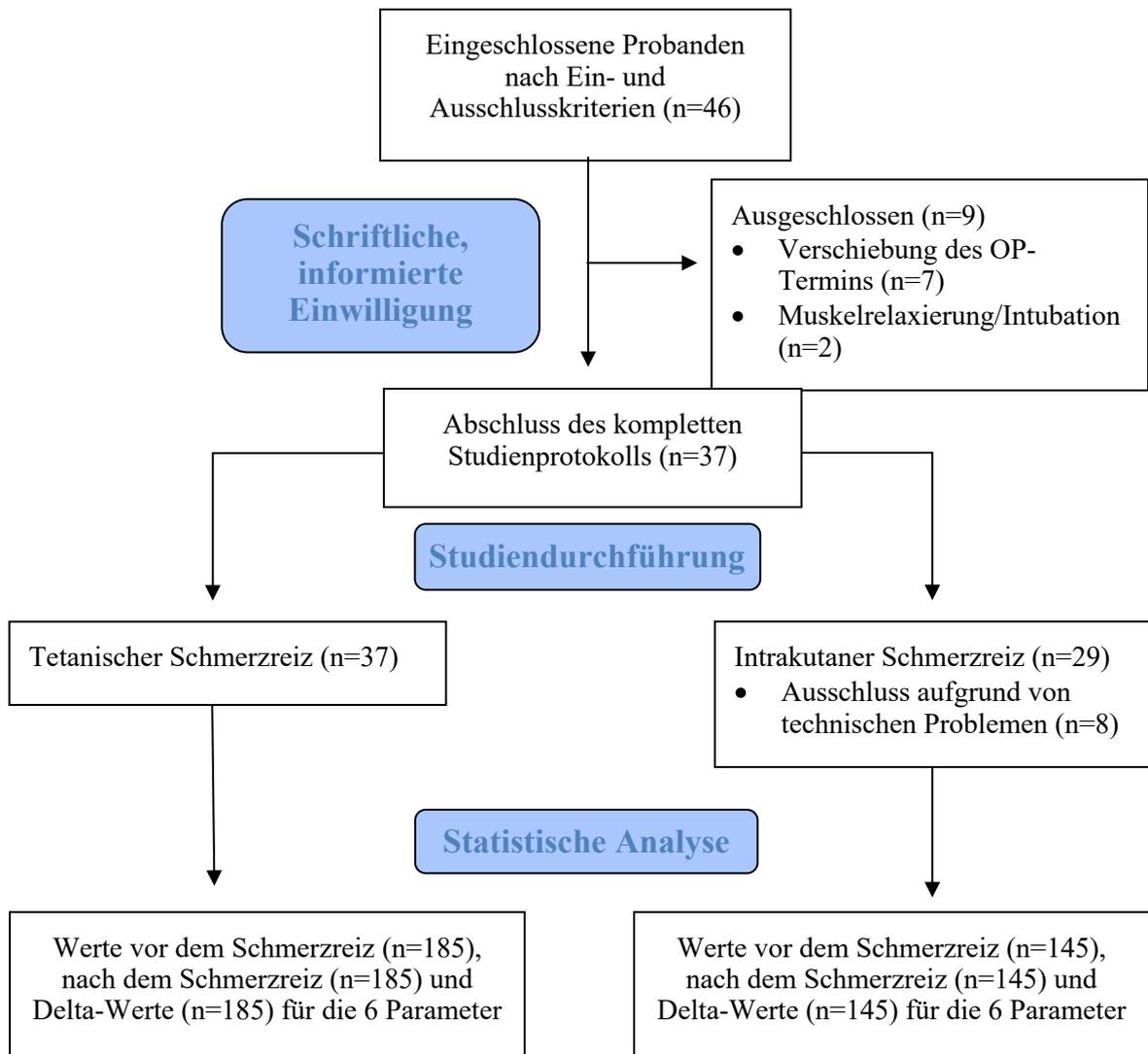


Abbildung 10: Ablauf der Datenerhebung

Flussdiagramm erstellt mithilfe einer Vorlage von <http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram> am 29.09.2018

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen den individuellen Verlauf der Delta-Werte jedes einzelnen Studienpatienten während ansteigender  $D_{Remi}$  entsprechend des Studienprotokolls von 0 bis 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  für den tetanischen (Abb.11) und für den intrakutanen (Abb. 12) Schmerzreiz.

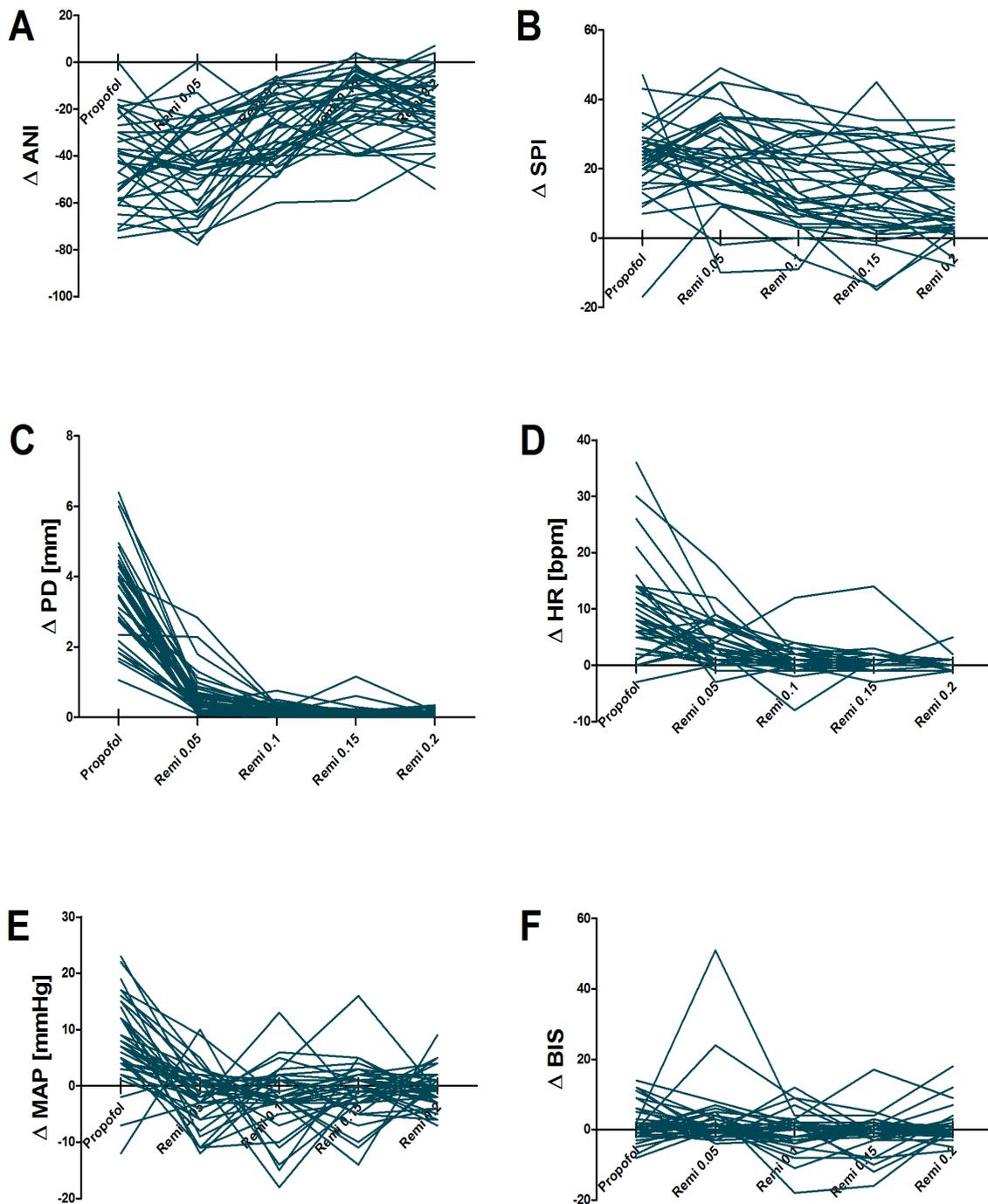


Abbildung 11: Der Verlauf der Delta-Werte jedes einzelnen Patienten während der Datenerhebung mit der **tetanischen** Stimulation

Dargestellt sind die individuellen Verläufe der Delta-Werte des Analgesia Nociception Index  $\Delta ANI$  in Panel **A**, des Surgical Pleth Index  $\Delta SPI$  in Panel **B**, des Pupillendurchmessers  $\Delta PD$  in Panel **C**, der Herzfrequenz  $\Delta HR$  in Panel **D**, des mittleren arteriellen Blutdrucks  $\Delta MAP$  in Panel **E** und des Bispektral Index  $\Delta BIS$  in Panel **F**. Die Delta-Werte sind aus den Differenzen zwischen den Werten nach einem Schmerzreiz und Ausgangswerten vor einem Schmerzreiz errechnet. Jede Linie ist einem Patienten zuzuordnen und veranschaulicht den Verlauf der Delta-Werte individuell über die ansteigenden fünf Remifentanyl-Dosierungen („Remi“ 0,05 bis 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

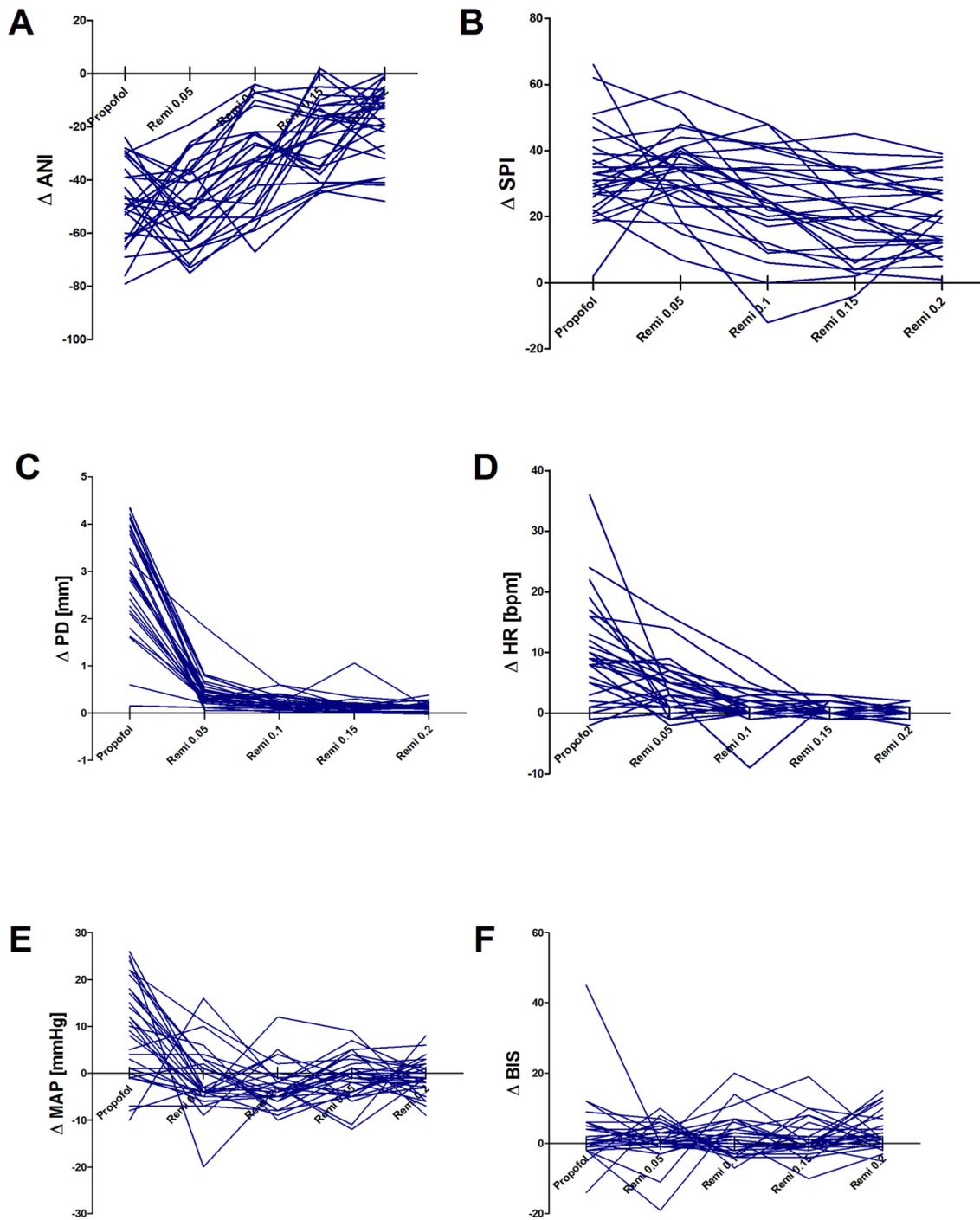
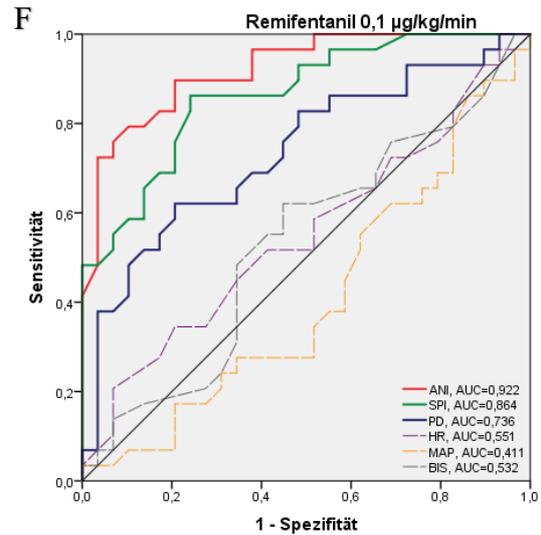
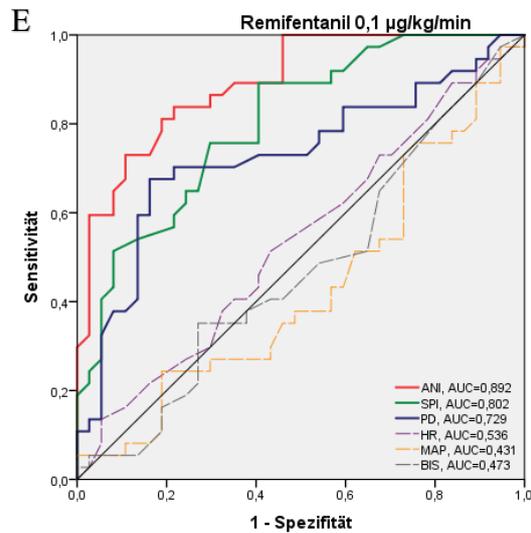
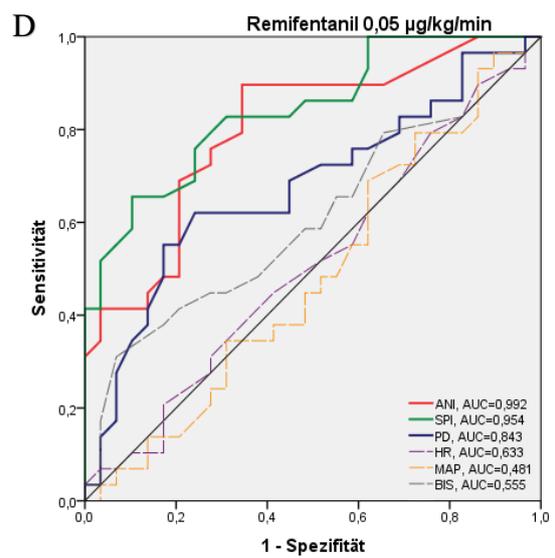
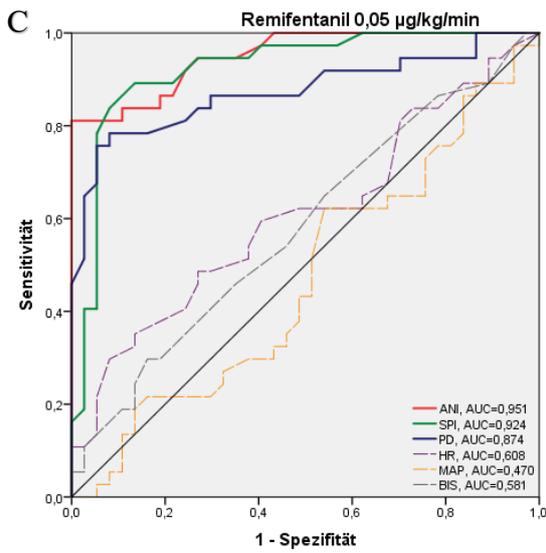
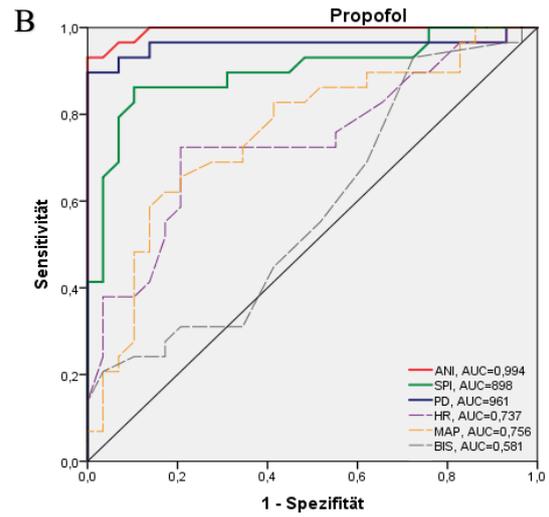
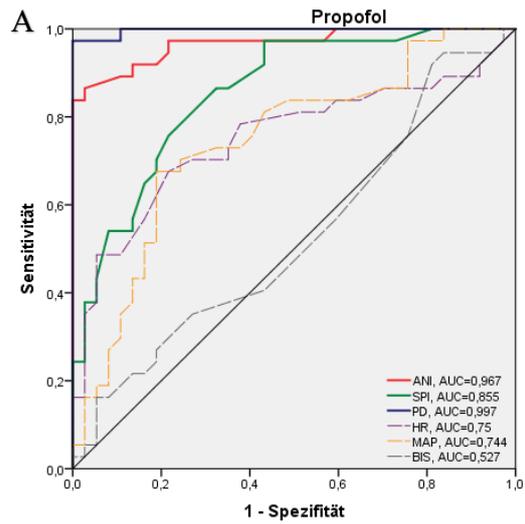


Abbildung 12: Der Verlauf der Delta-Werte jedes einzelnen Patienten während der Datenerhebung mit der **intrakutanen** Stimulation

Dargestellt sind die individuellen Verläufe der Delta-Werte des Analgesia Nociception Index  $\Delta$ ANI in Panel A, des Surgical Pleth Index  $\Delta$ SPI in Panel B, des Pupillendurchmessers  $\Delta$ PD in Panel C, der Herzfrequenz  $\Delta$ HR in Panel D, des mittleren arteriellen Blutdrucks  $\Delta$ MAP in Panel E und des Bispektral Index  $\Delta$ BIS in Panel F. Die Delta-Werte sind aus den Differenzen zwischen den Werten nach einem Schmerzreiz und Ausgangswerten vor einem Schmerzreiz errechnet. Jede Linie ist einem Patienten zuzuordnen und veranschaulicht den Verlauf der Delta-Werte individuell über die ansteigenden fünf Remifentanyl-Dosierungen („Remi“ 0,05 bis 0,2  $\mu$ g/kg/min).

### 3.2 Schmerzreizdetektion

Die tetanischen sowie die intrakutanen Schmerzreize wurden bei jedem Patienten zu fünf verschiedenen Studienzeitpunkten (T0-T4) appliziert, die sich in der  $D_{\text{Remi}}$  unterschieden. Zu jedem Zeitpunkt wurden die Ausgangswerte und die auf den Schmerzreiz folgenden Veränderungen der Variablen aufgezeichnet. Aus diesen erhobenen Daten konnte für jeden Parameter zu jedem Studienzeitpunkt sowie jedem Stimulus eine ROC-Kurve erstellt und die dazugehörige AUC berechnet werden. Diese ROC-Kurven sind in der Abbildung 13 dargestellt und stellen die Testqualität in der Schmerzreizdetektion der einzelnen Variable zu den unterschiedlichen  $D_{\text{Remi}}$  dar.



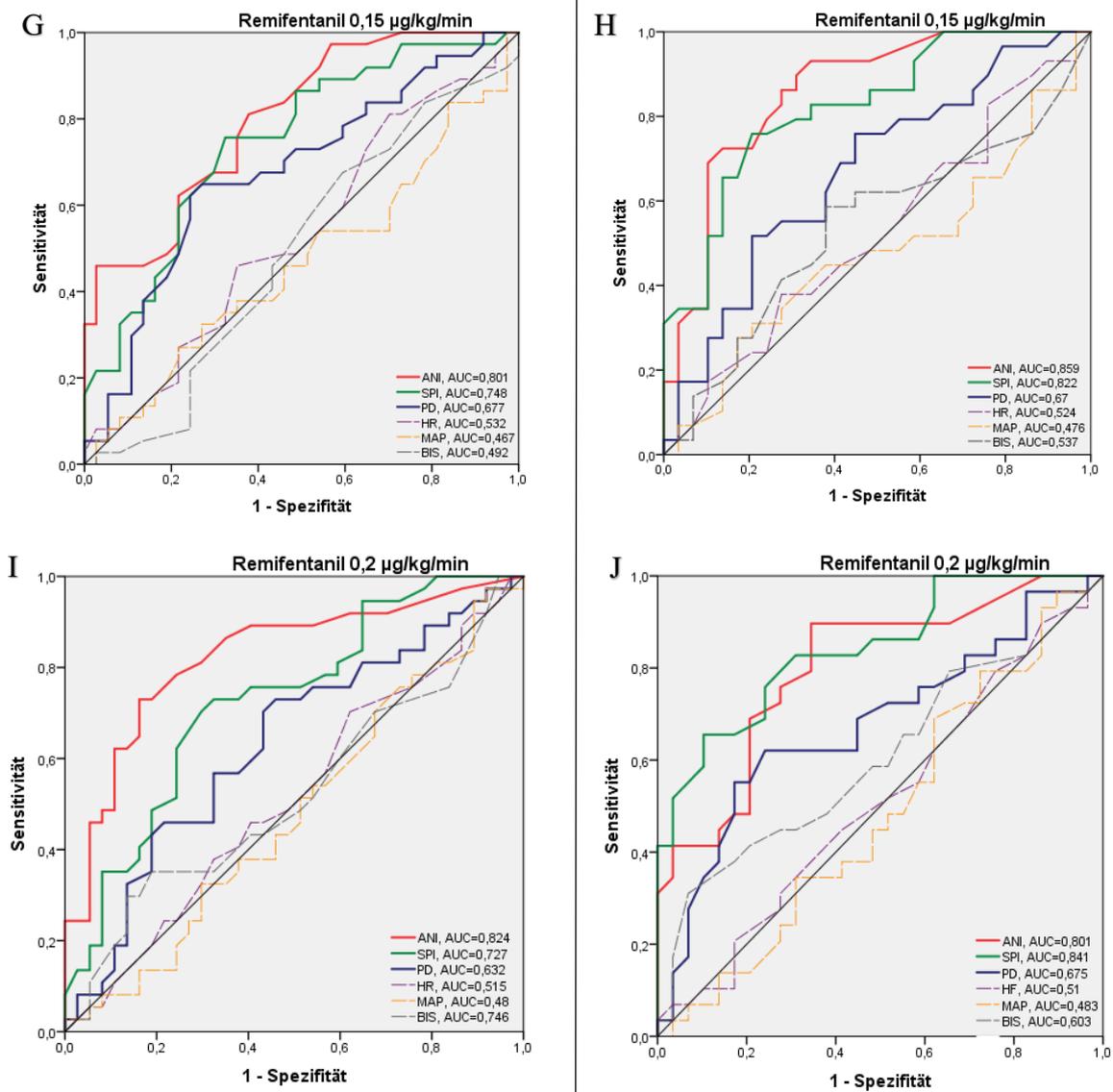


Abbildung 13: Vergleich der ROC-Kurven der drei Analgesiemonitore (ANI, SPI, PD), der klinischen Parameter (HR, MAP) und des Hypnose-Parameters BIS in Bezug auf die Schmerzreizdetektion während unterschiedlicher  $D_{Remi}$

Die linke Spalte (A, C, E, G, I) ist der tetanischen Stimulation und die rechte Spalte (B, D, F, H, J) dem intrakutanen Schmerzreiz zuzuordnen. Die einzelnen Darstellungen sind in ansteigender  $D_{Remi}$  angeordnet. In den Diagrammen ist in den unteren rechten Ecken jeweils die zu den ROC-Kurven gehörende Fläche unter der Kurve (AUC) angegeben.

Unter ausschließlicher Propofolgabe (T0) waren die AUC bei tetanischer und intrakutaner Stimulation für die Analgesieparameter ANI, SPI, PD größer als für die klinischen Parameter HR und MAP. Mit zunehmender  $D_{\text{Remi}}$  nahm die AUC aller Variablen ab. Bei einer  $D_{\text{Remi}}$  von  $0,1 \mu\text{g/kg/min}$  (T2) sanken die AUC für ANI, SPI und dem PD zwar im Vergleich zum Studienzeitpunkt T0, für hämodynamischen Parameter HR und dem MAP näherten sie sich jedoch den AUC, die mit einer zufälligen Schmerzreizdetektion gleichzusetzen wären. Auch bei der höchsten  $D_{\text{Remi}}$  zeigten die drei Analgesiomonitore höhere Sensitivitäten und Spezifitäten für die Erkennung eines Schmerzreizes als die hämodynamischen Parameter. Die Schmerzreizdetektion des BIS wies zu allen Zeitpunkten niedrige Sensitivitäten und Spezifitäten auf. Die einzelnen AUC sind in der Tabelle 2 mit der dazugehörigen Signifikanz und dem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) veranschaulicht.

Tabelle 2: Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) der receiver operating characteristics (ROC)-Kurven für die Testqualität in der Schmerzreizerkennung

		AUC (95% KI), p-Wert				
		Propofol	Remi 0,05	Remi 0,1	Remi 0,15	Remi 0,2
Tetanische Stimulation	ANI	0,967 (0,929-1,000) p<0,001	0,951 (0,908-0,994) p<0,001	0,892 (0,822-0,962) p<0,001	0,801 (0,703-0,898) p<0,001	0,824 (0,727-0,922) p<0,001
	SPI	0,855 (0,771-0,939) p<0,001	0,924 (0,860-0,989) p<0,001	0,802 (0,705-0,900) p<0,001	0,748 (0,636-0,859) p<0,001	0,727 (0,612-0,842) p=0,001
	PD	0,997 (0,990-1,000) p<0,001	0,874 (0,789-0,959) p<0,001	0,729 (0,610-0,848) p=0,001	0,677 (0,554-0,801) p=0,009	0,632 (0,504-0,760) p=0,050
	HR	0,750 (0,634-0,866) p<0,001	0,608 (0,478-0,738) P=0,110	0,536 (0,404-0,668) p=0,596	0,532 (0,400-0,665) p=0,634	0,515 (0,382-0,648) p=0,825
	MAP	0,744 (0,630-0,858) p<0,001	0,470 (0,337-0,603) P=0,658	0,431 (0,299-0,563) p=0,307	0,467 (0,335-0,600) p=0,630	0,480 (0,347-0,613) p=0,766
	BIS	0,527 (0,394-0,660) p= 0,685	0,581 (0,450-0,711) P=0,232	0,473 (0,341-0,606) p=0,693	0,492 (0,358-0,626) p=0,905	0,522 (0,388-0,655) p=0,746
Intrakutane Stimulation	ANI	0,994 (0,982-1,000) p<0,001	0,992 (0,978-1,000) p<0,001	0,922 (0,855-0,988) p<0,001	0,859 (0,761-0,956) p<0,001	0,801 (0,688-0,915) p<0,001
	SPI	0,898 (0,812-0,983) p<0,001	0,954 (0,906-1,000) p<0,001	0,864 (0,774-0,955) p<0,001	0,822 (0,715-0,928) p<0,001	0,841 (0,742-0,941) p<0,001
	PD	0,961 (0,898-1,000) p<0,001	0,843 (0,736-0,950) p<0,001	0,736 (0,606-0,866) p=0,002	0,670 (0,531-0,809) p=0,026	0,675 (0,535-0,816) p=0,022
	HR	0,737 (0,607-0,868) p=0,002	0,633 (0,487-0,779) p=0,083	0,551 (0,401-0,700) p=0,509	0,524 (0,374-0,674) p=0,750	0,510 (0,359-0,660) p=0,901
	MAP	0,756 (0,629-0,883) P=0,001	0,481 (0,331-0,631) p=0,803	0,411 (0,263-0,559) p=0,243	0,476 (0,324-0,627) p=0,750	0,483 (0,332-0,633) p=0,822
	BIS	0,581 (0,432-0,729) p=0,290	0,555 (0,405-0,705) p=0,470	0,532 (0,380-0,683) p=0,680	0,537 (0,386-0,689) p=0,624	0,603 (0,455-0,750) p=0,179

Tabellarische Darstellung der AUC-Werte der ROC-Kurven in Bezug auf die Testqualität zur Detektion von tetanischen und intrakutanen Schmerzreizen während der fünf Remifentanyl-Dosierungen  $D_{Remi}$

*AUC-Werte mit in Klammern dargestelltem 95% Konfidenzintervall der AUC gefolgt vom p-Wert der receiver operating characteristics (ROC)-Kurven für die Testqualität in der Schmerzreizerkennung. Ein  $P < 0,05$  zeigt an, dass ein Parameter bei einer bestimmten  $D_{Remi}$  den applizierten Schmerzreiz besser detektiert als der pure Zufall (p-Wert ermittelt mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test, Nullhypothese:  $AUC=0,5$ ). Die Ergebnisse für die Parameter ANI (Analgesia Nociception Index), SPI (Surgical Pleth Index), PD (Pupillendurchmesser), HR (Herzfrequenz), MAP (Mittlere arterieller Blutdruck) und BIS (Bispektral Index) sind zu den unterschiedlichen  $D_{Remi}$ , in  $\mu\text{g/kg/min}$  gezeigt. Die Effektgröße ist farblich veranschaulicht in grün:  $p < 0,001$  gelb:  $p < 0,05$  und rot: nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).*

Bei der Ermittlung der Sensitivität und Spezifität in der Erkennung beider Schmerzreize ausschließlich unter Propofolgabe und ohne Analgetikum wurde die Testqualität der Analgesieindices, des PD, der HF, des MAP und des BIS ohne den schwer vorhersehbaren und variablen analgetischen Einfluss von Remifentanyl analysiert. Hier erreichten der ANI ( $P_K=0,98$ ) und der PD ( $P_K=0,98$ ) für die Schmerzreizerkennung nahezu die höchstmögliche Testqualität (Siehe Tab. 3). Anschließend folgten der SPI ( $P_K=0,87$ ), der MAP ( $P_K=0,75$ ) und die HR ( $P_K=0,74$ ) mit geringeren Detektionsfähigkeiten. Die Fähigkeit zur Erkennung von Schmerzreizen des BIS ( $P_K=0,55$ ) glich der des Zufalls. Die Sensitivität und Spezifität sind in Tabelle 3 zusammen mit dem dazugehörigen optimalen Grenzwert  $g$  dargestellt. Mit hohen Sensitivitäten (Sens.) und Spezifitäten (Spez.) detektierten der ANI (Sens.=87,95%/Spez.=98,5%), der SPI (Sens.=74,2%/Spez.=86,4%), und der PD (Sens.=93,9%/Spez.=100%) die applizierten Schmerzreize, wohingegen die HR (Sens.=71,2%/Spez.=71,2%) und der MAP (Sens.=65,2%/Spez.=81,8%) die Schmerzreize weniger valide erkannten. Der zugehörige Grenzwert  $g$  zeigt die Schwelle an, die mit den höchsten Gütekriterien zwischen schmerzhaften und schmerzlosen Zuständen diskriminieren kann und damit der optimale Grenzwert ist.

*Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität der untersuchten Parameter in der Detektion der standardisierten Schmerzreize ohne Opioidgabe*

	<b>P<sub>K</sub> (95%-KI)</b>	<b>Grenzwert g</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>
<b>ANI</b>	0,98 (0,96;1,00)	38	87,9	98,5
<b>SPI</b>	0,87 (0,81;0,93)	51	74,2	86,4
<b>PD</b>	0,98 (0,95;1,00)	2,83	93,9	100
<b>HR</b>	0,74 (0,65;0,82)	69	71,2	71,2
<b>MAP</b>	0,75 (0,66;0,83)	81	65,2	81,8
<b>BIS</b>	0,55 (0,50;0,65)	36	19,7	92,4

*Dargestellt sind die Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prediction probability  $P_K$  mit dem 95%-Konfidenzintervall) und der Grenzwert g als die höchste Kombination aus Sensitivität und Spezifität.*

*ANI (Analgesia Nociception Index), SPI (Surgical Pleth Index), PD (Pupillendurchmesser), HR (Herzfrequenz), MAP (Mittlere arterieller Blutdruck) und BIS (Bispektral Index)*

### 3.3 Vorhersagefähigkeit der Ausgangswerte

Das Auftreten von hämodynamischen Reaktionen (Anstieg der HR oder des MAP > 5 Schläge pro Minute/5 mmHg oder > 10 %) und sichtbaren reaktiven Abwehrbewegungen wurde während und nach jeder Stimulation festgehalten. In Tabelle 4 sind die hämodynamischen Reaktionen und Abwehrbewegungen während der einzelnen  $D_{\text{Remi}}$  dargestellt. Das Auftreten dieser Reaktionen nahm ab dem Beginn der Remifentanyl-Gabe ab.

*Tabelle 4: Auftreten von hämodynamischen Reaktionen und/oder Abwehrbewegungen als Reaktion auf den tetanischen oder intrakutanen Schmerzreiz*

Stimulus	Analgesietiefe	Hämodynamische Reaktion (n)	Abwehrbewegung (n)	Gesamtwert
<b>Tetanisch</b>	nur Propofol	31	30	35
	Remi 0,05	10	1	10
	Remi 0,1	2	1	3
	Remi 0,15	2	0	2
	Remi 0,2	1	0	1
<b>Intrakutan</b>	nur Propofol	22	16	28
	Remi 0,05	11	0	11
	Remi 0,1	2	0	2
	Remi 0,15	3	0	3
	Remi 0,2	2	0	2

*Das Auftreten von hämodynamischen Reaktionen (Anstieg der HR > 5 Schläge pro Minute/5mmHg oder des MAP > 10%) und/oder Abwehrbewegungen zu den unterschiedlichen Remifentanyl-Dosierungen ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) als Reaktion auf den tetanischen oder intrakutanen Schmerzreiz. Der Gesamtwert spiegelt die Anzahl (n) der Schmerzreize und Analgesiemessungen wider, bei denen mindestens eine der obengenannten Reaktionen auftrat.*

Im Folgenden wurden die Ausgangswerte vor einem Schmerzreiz der zwei Analgesieindizes ANI und SPI, dem PD und dem BIS auf ihre Fähigkeit untersucht, eine hämodynamische Reaktion oder nozizeptive Abwehrbewegung vorherzusagen zu können. Die Parameter wurden anhand der „prediction probability“  $P_K$  verglichen. Die  $P_K$  der untersuchten Parameter lag in dem Bereich zwischen 0,63 und 0,7 (Tab. 5). Die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten wiesen keinem Parameter gute Fähigkeiten in der Vorhersage von hämodynamischen Reaktionen oder Abwehrbewegungen nach. Die  $P_K$  mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen sowie die bestmögliche Kombination aus Sensitivität und Spezifität sind mit dem optimalen Grenzwert  $g$  in Tabelle 5 gezeigt.

*Tabelle 5: Vorhersagefähigkeit der Ausgangswerte für eine hämodynamische Reaktion und/oder eine nozizeptive Abwehrbewegung*

	$P_K$ (95%-KI)	Grenzwert $g$	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<b>ANI</b>	0,70 (0,64;0,76)	92	20,6	46,8
<b>SPI</b>	0,63 (0,56;0,70)	29	70,1	57,5
<b>PD</b>	0,67 (0,60;0,73)	2,1	45,4	87,1
<b>BIS</b>	0,67 (0,57;0,70)	26	34,0	42,1

*Es sind die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$  mit 95%-Konfidenzintervall und der optimale Grenzwert  $g$  bei bestmöglicher Kombination aus Sensitivität und Spezifität aufgeführt.*

*ANI (Analgesia Nociception Index), SPI (Surgical Pleth Index), PD (Pupillendurchmesser), HR (Herzfrequenz), MAP (Mittlere arterieller Blutdruck) und BIS (Bispektral Index)*

### **3.4 Korrelation der Deltawerte der untersuchten Parameter vor und nach einem Schmerzreiz mit der verabreichten Remifentanil-Dosierung**

Während der fünf unterschiedlichen  $D_{Remi}$ , die schrittweise um 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  gesteigert wurden, wurden die Delta-Werte aus der Differenz der Ausgangswerte (prästimulatorisch) und der maximalen Werte nach den zwei verwendeten standardisierten Schmerzreizen (poststimulatorisch) für jeden Parameter berechnet. In Tabelle 6 und 7 lassen sich die Verläufe der gemittelten prä-, poststimulatorischen Werte und die Delta-Werte über die unterschiedlichen  $D_{Remi}$  verfolgen.

Tabelle 6: Die Delta-Werte zu den unterschiedlichen Remifentanildosierungen ( $D_{Remi}$ ) nach der tetanischen Stimulation

Remifentanil-Dosierung [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]	Parameter	Tetanische Stimulation (n = 37)			
		Prästimulatorisch	Poststimulatorisch	Delta	p-Wert
0	ANI	67 (61; 73)	25 (21; 29)	-42 (-48; -36)	< 0,001
	SPI	37 (32; 42)	60 (55; 65)	23 (19; 26)	< 0,001
	PD	2,2 (2,0; 2,3)	5,7 (5,3; 6,1)	3,3 (2,9; 3,7)	< 0,001
	HR	64 (60; 67)	73 (69; 78)	8 (6; 11)	< 0,001
	MAP	77 (74; 80)	85 (82; 88)	8 (7;10)	< 0,001
	BIS	26 (24; 28)	28 (25; 30)	1 (0; 3)	0,105
0,05	ANI	86 (8; 90)	42 (36; 48)	-44 (-50; -38)	< 0,001
	SPI	29 (25; 32)	53 (47; 58)	24 (20; 28)	< 0,001
	PD	1,9 (1,8; 2,0)	2,5 (2,3; 2,7)	0,4 (0,3; 0,6)	< 0,001
	HR	56 (53; 59)	60 (56; 63)	3 (2; 5)	< 0,001
	MAP	81 (77; 85)	79 (76; 83)	-2 (-3; -0,1)	0,044
	BIS	27 (25; 29)	30 (2; -33)	2 (0; 5)	0,058
0,1	ANI	88 (84; 92)	60 (54; 66)	-28 (-33; -24)	< 0,001
	SPI	30 (27; 34)	46 (41; 51)	16 (12; 20)	< 0,001
	PD	1,9 (1,8; 2,0)	2,1 (2,0; 2,2)	0,2 (0,1; 0,2)	<0,001
	HR	53 (51; 56)	54 (51; 57)	0,5 (-0,4; 1,4)	0,325
	MAP	78 (74; 81)	76 (72; 79)	-2 (-4; 0)	0,031
	BIS	31 (28; 34)	30 (27; 33)	-1 (-1; 3)	0,508
0,15	ANI	90 (87; 93)	72 (66; 78)	-18 (-22; -13)	< 0,001
	SPI	29 (25; 33)	43 (37; 48)	14 (9; 18)	< 0,001
	PD	1,8 (1,7; 1,9)	2,0 (1,9; 2,1)	0,1 (0,1; 0,2)	< 0,001
	HR	51 (48; 53)	52 (49; 54)	1 (-0,1; 1)	0,091
	MAP	74 (71; 78)	73 (70; 77)	-1 (-3; 1)	0,248
	BIS	31 (28; 33)	30 (27; 32)	-1 (-3; 0)	0,153
0,2	ANI	92 (89; 95)	72 (66; 79)	-20 (-24; -15)	< 0,001
	SPI	31 (27; 35)	42 (37; 47)	11 (8; 15)	< 0,001
	PD	1,9 (1,8; 2,0)	2,0 (1,9; 2,1)	0,1 (0,1; 0,1)	< 0,001
	HR	49 (47; 52)	50 (48; 52)	0 (-0; 1)	0,078
	MAP	74 (70; 78)	74 (70; 77)	-1 (-2; 0)	0,222
	BIS	30 (28; 33)	31 (29; 34)	1 (0; 2)	0,208

Verteilung der prä- und poststimulatorischen, sowie Delta-Werte der erhobenen Parameter mittels Mittelwert, Konfidenzintervall (95%-KI) und p-Werten bei der **tetanischen Stimulation** zu den unterschiedlichen Remifentanildosierungen.

Die Delta-Werte ergaben sich aus der Differenz der Messwerte nach der Schmerzreizstimulation (poststimulatorisch) und der Ausgangswerte (prästimulatorisch). Der p-Wert wurde mittels Einstichproben-t-Test ermittelt und gibt an, ob die Delta-Werte zu 0 signifikant verschieden sind.

ANI (Analgesia Nociception Index), SPI (Surgical Pleth Index), PD (Pupillendurchmesser), HR (Herzfrequenz), MAP (Mittlere arterieller Blutdruck) und BIS (Bispektral Index)

Tabelle 7: Die Delta-Werte zu den unterschiedlichen Remifentanil-Dosierungen nach der intrakutanen Stimulation

Remifentanil-Dosierung [µg/kg/min]	Parameter	Intrakutane Stimulation (n = 29)			
		Prästimulatorisch	Poststimulatorisch	Delta	p-Wert
0	ANI	75 (69; 81)	26 (22; 30)	-48 (-54; -43)	< 0,001
	SPI	35 (30; 40)	68 (61; 75)	33 (28; 38)	< 0,001
	PD	2,15 (2,0; 2,3)	4,97 (4,5; 5,4)	2,3 (1,7; 3,1)	< 0,001
	HR	63 (59; 66)	72 (68; 77)	8 (6; 11)	< 0,001
	MAP	77 (73; 80)	86 (82; 90)	9 (5; 13)	< 0,001
	BIS	27 (25; 29)	30 (27; 34)	2 (1; 5)	0,138
0,05	ANI	84 (79; 88)	35 (30; 40)	-49 (-55; -43)	< 0,001
	SPI	29 (25; 33)	63 (57; 69)	34 (30; 38)	< 0,001
	PD	1,9 (1,8; 2,0)	2,3 (2,2; 2,5)	0,4 (0,3; 0,5)	< 0,001
	HR	57 (54; 60)	61 (57; 64)	3,8 (2,4; 5,2)	< 0,001
	MAP	81 (76; 85)	79 (75; 83)	-1 (-4; -1)	0,269
	BIS	33 (29; 36)	33 (30; 36)	0 (-2; 3)	0,716
0,1	ANI	87 (82; 91)	54 (47; 60)	-33 (-40; -26)	< 0,001
	SPI	30 (25; 34)	55 (48; 62)	25 (20; 30)	< 0,001
	PD	1,9 (1,8; 2,0)	2,1 (2,0; 2,2)	0,2 (0,2; 0,3)	< 0,001
	HR	54 (51; 57)	55 (52; 58)	0 (0; 2)	0,224
	MAP	78 (74; 82)	75 (71; 79)	-3 (-5; -1)	0,003
	BIS	33 (30; 37)	35 (31; 39)	2 (0; 4)	0,126
0,15	ANI	88 (83; 93)	65 (58; 71)	-24 (-29; -18)	< 0,001
	SPI	31 (26; 36)	51 (45; 58)	20 (16; 25)	< 0,001
	PD	1,8 (1,7; 2,0)	2,0 (1,9; 2,1)	0,1 (0,1; 0,2)	< 0,001
	HR	51 (49; 54)	52 (49; 54)	1 (0; 1)	0,019
	MAP	74 (70; 78)	73 (69; 78)	-1 (-3; 1)	0,424
	BIS	32 (29; 34)	34 (30; 37)	1 (-1; 3)	0,249
0,2	ANI	91 (86; 95)	73 (66; 80)	-18 (-23; -13)	< 0,001
	SPI	30 (26; 34)	50 (44; 57)	20 (16; 24)	< 0,001
	PD	1,9 (1,8; 1,9)	2,0 (1,9; 2,0)	0,1 (0,1; 0,1)	< 0,001
	HR	50 (48; 53)	50 (48; 53)	0 (0; 0)	0,548
	MAP	74 (69; 78)	73 (69; 76)	-1 (-2; 1)	0,270
	BIS	31 (28; 34)	34 (31; 38)	3 (1; 5)	0,003

Verteilung der prä- und poststimulatorischen sowie Delta-Werte der erhobenen Parameter mittels arithmetischem Mittel, 95%-KI und p-Werten bei der **intrakutanen Stimulation** zu den unterschiedlichen  $D_{Remi}$ .

Die Delta-Werte ergaben sich aus der Differenz der Messwerte nach der Schmerzreizstimulation (poststimulatorisch) und der Ausgangswerte (prästimulatorisch). Der p-Wert wurde mittels Einstichproben-t-Test ermittelt und gibt an, ob die Delta-Werte zu 0 signifikant verschieden sind.

ANI (Analgesia Nociception Index), SPI (Surgical Pleth Index), PD (Pupillendurchmesser), HR (Herzfrequenz), MAP (Mittlere arterieller Blutdruck) und BIS (Bispektral Index)

In Abbildung 14 sind die Delta-Werte vor und nach der Applikation des Schmerzreizes als modellbasierte baseline-adjustierte geschätzte Randmittel aus der linearen mixed-model Analyse in Intervall-Plots graphisch dargestellt. Die Delta-Werte von ANI, SPI, PD, HR und MAP sind in Abbildung 14 A-F für jeden einzelnen Parameter veranschaulicht. Es wurden p-Werte für den Haupteffekt auf die Delta-Werte der  $D_{\text{Remi}}$ , der Stimulationsart (tetanisch vs. intrakutaner Schmerzreiz) und der Interaktion zwischen diesen beiden möglichen Einflussfaktoren berechnet.

Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Remifentanildosierungen mit den Deltawerten von ANI, SPI, PD, HR und MAP (alle  $p < 0,001$ ), nicht aber mit den  $\Delta\text{BIS}$  ( $p = 0,216$ ). Ein signifikanter Effekt der Stimulusart konnte allein für den  $\Delta\text{SPI}$  und ein signifikanter Effekt durch die Interaktion von der  $D_{\text{Remi}}$  und der Stimulusart allein auf die  $\Delta\text{PD}$  nachgewiesen werden.

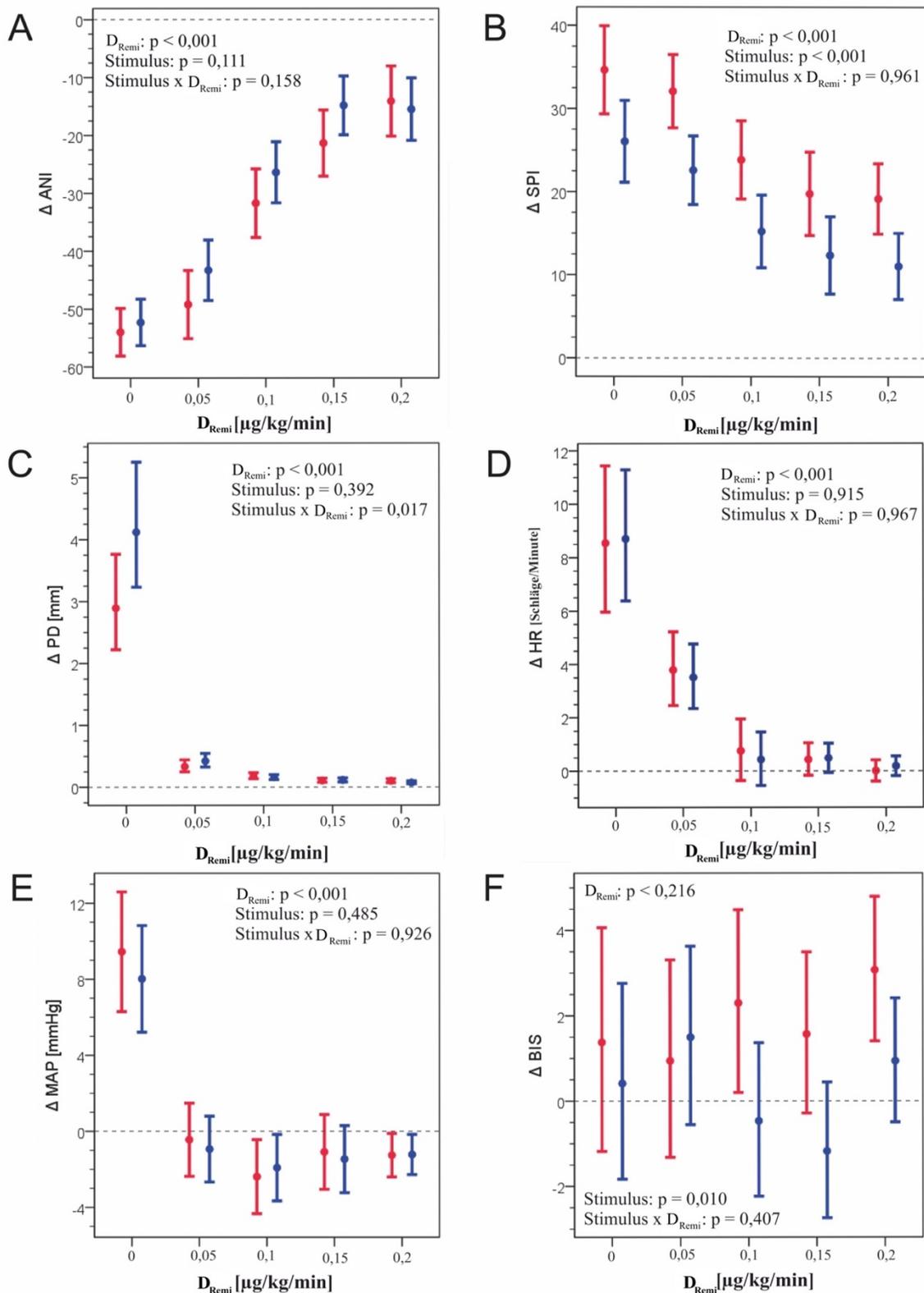


Abbildung 14: Intervall-Plots mit modellbasierten baseline-adjustierten geschätzten Randmitteln der Delta-Werte vor und nach dem Schmerzreiz zu allen Kombinationen aus Remifentanyl-Dosierung  $D_{Remi}$  und Stimulusart

Intervall-Plots der Delta-Werte von ANI (Analgesia Nociception Index) in Panel A, SPI (Surgical Pleth Index) in Panel B, PD (Pupillendurchmesser) in Panel C, HR (Herzfrequenz) in Panel D, MAP (mittlerer arterieller Blutdruck) in Panel E und BIS (Bispektral Index) in Panel F gezeigt. Dargestellt sind Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle als Fehlerbalken. In rot ist die **tetanische** und in blau

die *intrakutane* Stimulation dargestellt. Es werden die verwendeten Remifentanildosierungen ( $D_{Remi}$ ) von 0 bis 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  in 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ -Schritten betrachtet. Die  $p$ -Werte in den Panels zeigen den Nachweis eines Effekts der  $D_{Remi}$ , der Stimulusart und der Interaktion zwischen  $D_{Remi}$  und Stimulusart auf die Delta-Werte der Parameter.

In Tabelle 8 und 9 sind die jeweiligen Ergebnisse der paarweisen Vergleiche zwischen den verabreichten  $D_{Remi}$  als Bonferroni-adjustierte  $p$ -Werte für den Schmerzreiz „tetanische Stimulation“ und „intrakutane Stimulation“ dargestellt. Hierbei zeigten sich in den meisten Vergleichen signifikante ( $p < 0,05$ ) beziehungsweise hoch-signifikante ( $p < 0,001$ ) Unterschiede für ANI, SPI, PD und HR zwischen den verabreichten Stufen der  $D_{Remi}$ .

Tabelle 8: Paarweise Mittelwertvergleiche der Parameter ANI, SPI, PD, HR, MAP und BIS zwischen den verabreichten  $D_{Remi}$  während der *tetanischen Schmerzreize*

Stimulus	Vergleich der $D_{Remi}$	ANI	SPI	PD	HR	MAP	BIS
<b>Tetanisch</b>	0,2 vs. 0,15	0,772	0,315	0,005	0,820	0,814	0,330
	0,2 vs. 0,1	0,001	0,006	< 0,001	1,000	0,456	1,000
	0,2 vs. 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,760	1,000
	0,2 vs. 0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
	0,15 vs. 0,1	< 0,001	0,056	0,006	1,000	0,677	1,000
	0,15 vs. 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,655	0,330
	0,15 vs. 0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
	0,1 vs. 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,452	1,000
	0,1 vs. 0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
	0,05 vs. 0	0,005	0,216	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000

Bonferroni-adjustierte paarweise  $t$ -Test-Vergleiche der Mittelwerte von ANI (Analgesia Nociception Index), SPI (Surgical Pleth Index), PD (Pupillendurchmesser), HR (Herzfrequenz), MAP (Mittlere arterieller Blutdruck) und BIS (Bispektral Index). Das sequentielle Signifikanzniveau für die Vergleiche eines Parameters und einer Stimulusart beträgt Bonferroni-adjustiert 0,05. Die verglichenen Remifentanil-Dosierungen  $D_{Remi}$  bewegen sich in 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Schritten von 0 bis 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Table 9: Paarweise Mittelwertvergleiche der Parameter ANI, SPI, PD, HR, MAP und BIS zwischen den verabreichten  $D_{Remi}$  während der **intrakutanen Schmerzreize**

Stimulus	Vergleich der $D_{Remi}$	ANI	SPI	PD	HR	MAP	BIS
<b>Intrakutan</b>	0,2 vs. 0,15	0,011	0,685	0,638	0,481	0,882	1,000
	0,2 vs. 0,1	< 0,001	0,007	0,001	0,481	0,284	1,000
	0,2 vs. 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,434	1,000
	0,2 vs. 0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
	0,15 vs. 0,1	0,004	0,009	0,001	0,581	0,289	1,000
	0,15 vs. 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,626	1,000
	0,15 vs. 0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
	0,1 vs. 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,184	1,000
	0,1 vs. 0	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	1,000
	0,05 vs. 0	0,135	0,566	< 0,001	0,001	< 0,001	1,000

Bonferroni-adjustierte paarweise *t*-Test-Vergleiche der Mittelwerte von ANI (Analgesia Nociception Index), SPI (Surgical Pleth Index), PD (Pupillendurchmesser), HR (Herzfrequenz), MAP (Mittlere arterieller Blutdruck) und BIS (Bispektral Index). Das sequentielle Signifikanzniveau für die Vergleiche eines Parameters und einer Stimulusart beträgt Bonferroni-adjustiert 0,05. Die verglichenen Remifentanyl-Dosierungen  $D_{Remi}$  bewegen sich in 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Schritten von 0 bis 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

## 4. Diskussion

In dieser Anwendungsbeobachtung evaluierten wir die Eigenschaften von drei kommerziell vertriebenen und in der Klinik eingesetzten Analgesimonitoren in der Erkennung von standardisierten Schmerzreizen und der Vorhersagefähigkeit einer nozizeptiven Reaktion auf einen Schmerzreiz. Wir verglichen die Sensitivität und Spezifität der Analgesimonitore mit dem BIS und der bisherigen Vorgehensweise die Allgemeinanästhesiekomponente Analgesie mit der Herzfrequenz, dem Blutdruck einzuschätzen.

### 4.1 Schmerzreizdetektion der Analgesimonitore im Vergleich zu den klinischen Parametern

Eine Grundvoraussetzung für einen Monitor, der die Balance aus Analgesie und Nozizeption messen soll, ist es, Schmerzreize zuverlässig detektieren zu können. In dieser Studie wurde die Applikation der standardisierten Schmerzreize zuverlässig von den drei untersuchten Analgesimonitoren ANI, SPI und PD erkannt. Unter alleiniger Propofol-Gabe zeigten sich sehr gute Erkennungsfähigkeiten des ANI ( $AUC_{tet}=0,967/AUC_{ic}=0,994$ ), des PD ( $AUC_{tet}=0,997/AUC_{ic}=0,961$ ) und des SPI ( $AUC_{tet}=0,855/AUC_{ic}=0,898$ ) für die Schmerzreize. Mit zunehmender  $D_{Remi}$  sanken diese. Unter der höchsten  $D_{Remi}$  von 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  konnten der ANI ( $AUC_{tet}=0,824/AUC_{ic}=0,801$ ), der PD ( $AUC_{tet}=0,632/AUC_{ic}=0,675$ ) und der SPI ( $AUC_{tet}=0,727/AUC_{ic}=0,841$ ) die Schmerzreize weniger sicher detektieren als ohne Remifentanyl. Bei diesem Aspekt ließ sich die Frage nicht beantworten, ob die gesteigerte  $D_{Remi}$  teilweise schon zu so einer adäquaten Analgesie geführt hat, dass die Nozizeption unterbunden worden war und die standardisierten Schmerzreize aus diesem Grund teilweise zu keiner signifikanten Änderung der Analgesieparameter geführt hatten. Bei allen Messungen mit Remifentanyl ließ sich daher schlichtweg nicht mehr sicher davon ausgehen, dass durch die definierten Schmerzreize eine Nozizeption ausgelöst worden war.

Die bisher durchgeführten Studien wiesen die zuverlässige Detektion sowohl von tetanischen Schmerzreizen als auch von anderen Manipulationen, wie die tracheale Intubation, das Legen einer Larynxmaske oder die Drehung des Patienten, für den ANI

(Broucqsault-Dédrie et al. 2016; Gruenewald et al. 2013, 2015; Jeanne et al. 2012; Sabourdin et al. 2013), für den SPI (Gruenewald et al. 2009, 2013, 2015) und für den PD nach (Larson et al. 1993). Hierzu wurden Allgemeinanästhesieregimen verwendet, die volatile (Sevofluran, Desfluran, Isofluran) und intravenöse Hypnotika (Propofol) zusammen mit den Analgetika Remifentanil, Sufentanil und Midazolam beinhalteten.

Von einem neuen Verfahren zum Messen der Analgesietiefe, welches klinisch vermehrt zur Anwendung kommen und die aktuelle Vorgehensweise ergänzen soll, kann erwartet werden, dass es Schmerzreize besser detektiert als das bisherig verwendete Verfahren. Zurzeit wird die Analgesietiefe unter Sedierung nur anhand von klinischen hämodynamischen und motorischen Reaktionen durch den Anästhesisten subjektiv eingeschätzt. Hier stehen besonders Veränderungen der Herzfrequenz (HR) und des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) im Vordergrund (Posch und Baars 2013; von Dincklage 2015). Hierzu berechneten wir die Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ), die als ein Maß für den Zusammenhang zwischen der klinisch beobachteten Analgesietiefe (Reaktion auf einen Stimulus) und dem Wert des Analgesiemonitorings entwickelt wurde (Smith et al. 1996). Sie soll den Vergleich unter mehreren Analgesiemonitoren erleichtern (Smith et al. 1996). Die  $P_K$  kann Werte zwischen 0,5 und 1 einnehmen. Eine  $P_K$  von 0,5 ist mit dem Zufall gleichzusetzen. Die bestmögliche Trennung zwischen den klinisch untersuchten Analgesietiefen besteht bei einem Wert von 1. Der  $P_K$  ist die bestmögliche Kombination aus Sensitivität und Spezifität zuzuordnen. Da, wie zuvor beschrieben, ausschließlich ohne Opioid-Gabe sicher von einer definitiven Nozizeption auszugehen war, betrachteten wir zuerst für den Vergleich zwischen den Parametern die Schmerzreizdetektion ohne Remifentanil-Gabe. Hier ermöglichten die Analgesieparameter ANI ( $P_K=0,98$ ), SPI ( $P_K=0,87$ ) und PD ( $P_K=0,98$ ) eine bessere Schmerzreizdetektion als die hämodynamischen Parameter ( $P_K=0,74/0,75$ ) (Siehe Tab. 3). Betrachtete man nun auch die Daten unter Remifentanil-Gabe waren der ANI, der SPI und der PD den hämodynamischen Parametern ebenso in jeder  $D_{Remi}$  überlegen und gewährleisteten eine gute bis mäßig gute Erkennung von Schmerzreizapplikationen. Die einzige Ausnahme bildete der PD mit dem intrakutanen Schmerzreiz während der höchsten  $D_{Remi}$ . Unter diesen Bedingungen zeigte der PD eine schlechte Fähigkeit, Schmerzreize zu erkennen ( $P_K<0,65$ ). Mit dem Start der Remifentanil-Gabe ermöglichten die HR und der MAP selbst bei der geringsten Dosierung von  $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  keine zuverlässige Erkennung beider Schmerzreize. Demnach konnte die erste Hypothese bestätigt werden. In der Schmerzreizdetektion waren die Änderungen der Messwerte der drei verwendeten Analgesiemonitore den bisher verwendeten, klinischen Parametern überlegen.

Diese Überlegenheit in der Detektion definierter Schmerzreize des ANI (Gruenewald et al. 2013, 2015; Jeanne et al. 2012; Sabourdin et al. 2013), des SPI (Gruenewald et al. 2009, 2013) und des PD (Constant et al. 2006; Larson et al. 1993) gegenüber den hämodynamischen Parametern konnte in zurückliegenden Studien mehrfach gezeigt werden. In einer Studie mit einem ähnlichen Studienaufbau wurden bei Patienten, die eine Allgemeinanästhesie mit Propofol und ansteigenden  $D_{\text{Remi}}$  erhielten, die Veränderungen von ANI, SPI, MAP, HR und BIS auf definierte Ereignisse beobachtet (Gruenewald et al. 2013). Diese Ereignisse waren das Legen einer Larynx-Maske, eine tetanische Stimulation (30 Sekunden, 60 mA, 50 Hz) und die tracheale Intubation. Der ANI und der SPI reagierten mit den größten Änderungen auf jeden Stimulus zu jeder  $D_{\text{Remi}}$  und wiesen zu den höheren  $D_{\text{Remi}}$  teilweise als einziger Parameter eine Änderung auf (Gruenewald et al. 2013). Während einer Allgemeinanästhesie mit Sevofluran und Alfentanil bei Kindern zeigte der PD auf einen Hautschnitt eine deutlich größere Änderung als die hämodynamischen Parameter, wobei diese jedoch auch signifikant anstiegen (Constant et al. 2006).

Die aktuelle Studienlage ließ bisher keine Aussagen über die Sensitivität beziehungsweise die Spezifität bezüglich der Schmerzreizdetektion zu. Für den ANI und für den SPI existierten jedoch Bereiche, die als adäquate Analgesie angenommen wurden. Dieser Bereich des SPI lag zwischen 20 und 50 (Chen et al. 2010). In dieser Studie waren Werte größer 51 mit einer Nozizeption und somit einer inadäquaten Analgesie in Verbindung zu bringen. Daher unterstützte unser Ergebnis den bisher angenommenen oberen Grenzwert adäquater Analgesie von 50. Für den ANI lag dieser Bereich zwischen 50 und 70 (Produktbroschüre ANI). Wir ermittelten einen Grenzwert von 38, so dass ANI-Werte unter 38 für Nozizeption und unzureichende Analgesie sprachen. Demnach stand die Definition des von uns ermittelten Grenzwerts des ANI von 38 unter dem Zielbereich von 50-70 auch mit den Herstellerangaben im Einklang.

#### 4.2 Vorhersagefähigkeit für eine hämodynamische Reaktion oder Abwehrbewegung

Eine weitere wünschenswerte Eigenschaft für einen Analgesiomonitor wäre es, inadäquate Analgesie so früh zu bemerken, dass die Analgesie vertieft werden könnte, ohne dass es zu einem Anstieg der hämodynamischen Parameter oder zu einem Auftreten von Abwehrbewegungen kommt (Gruenewald et al. 2015). Dadurch könnte unbewusste Nozizeption für den Patienten verhindert werden und die Operationsbedingungen für den Operateur verbessert werden. Wir untersuchten die Ausgangswerte der drei verwendeten Analgesie-Parameter auf deren Vorhersagekraft für das Auftreten von hämodynamischen Reaktionen beziehungsweise Abwehrbewegungen nach einem Schmerzreiz. Eine hämodynamische Reaktion wurde definiert als Anstieg der Herzfrequenz um 5 Schläge pro Minute oder des mittleren arteriellen Blutdrucks um 5 mmHg respektive ein Anstieg jeweils um 10 % des Ausgangswertes. Hierzu verwendeten wir auch die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_K$ . Sowohl der ANI ( $P_K=0,7$ ), der SPI ( $P_K=0,63$ ), der PD ( $P_K=0,67$ ) als auch der BIS ( $P_K=0,67$ ) konnten die definierten Folgen inadäquater Analgesie nicht sicher vorhersagen, so dass die zweite Hypothese verworfen wurde. Anhand der Ausgangswerte vor einem Schmerzreiz der drei Analgesiomonitore und des BIS ließ sich nicht vorhersagen, ob eine hämodynamische Antwort und/oder eine sichtbare Schmerzreaktion des Patienten durch eine Schmerzstimulation hervorgerufen wurde.

Bislang war in diesem Punkt die Studienlage in der Literatur nicht eindeutig. Einzelne vorherige Studien konnten zeigen, dass die Werte vor einem Schmerzreiz des ANIs, die für eine hohe Nozizeption sprachen, mit einer Reaktion auf den darauffolgenden Schmerzreiz assoziiert waren (Boselli et al. 2015; Jeanne et al. 2014). Während orthopädischer Operation unter einer mit Propofol und Sufentanil geführten Allgemeinanästhesie konnten ANI-Ausgangswerte unter 63 ein nachfolgendes Auftreten eines Herzfrequenz-, oder Blutdruckanstiegs um 20 % oder von Bewegungen vorhersehen (Jeanne et al. 2014). Boselli et al. (2015) kamen in einer ähnlichen Studie zu einem ANI-Grenzwert von kleiner als 55, der eine hämodynamische Reaktion (20 %-Erhöhung) in den folgenden 5 Minuten vorhersagte. Im Gegensatz dazu existierten mehrere Studien, die den Ausgangswerten von ANI und SPI diese Fähigkeit nicht nachwiesen und unsere Studienergebnisse unterstützten (Boselli et al. 2016; Gruenewald et al. 2009, 2013). In den vorherigen Studien konnten anhand der ANI-Ausgangswerte hämodynamische Reaktionen ( $HR > 5$  Schläge pro Minute oder  $HR$  und systolischer Blutdruck  $> 20$  %) und Bewegungen nicht vorhergesagt werden (Boselli et al. 2016; Gruenewald et al. 2009, 2013). Ungeachtet dessen schien es so, dass die

Delta-Werte von ANI, SPI und PD bessere Vorhersagefähigkeit für die Reaktionen nach einem Schmerzreiz als ihre Ausgangswerte besaßen (Boselli et al. 2016; Charier et al. 2009; Gruenewald et al. 2009, 2013, 2015). Der heutigen Studienlage nach konnten also zusammengefasst die Reaktionen auf einen Schmerzreiz höchstens nur fraglich anhand der Ausgangswerte der Parameter vorhergesehen und verhindert werden. Demzufolge könnte es eine Möglichkeit sein, die Aussagekraft der Analgesiomonitore zu erhöhen, indem die Analgesietiefe in gewissen zeitlichen Abständen fortlaufend mit einem standardisierten Schmerzreiz überprüft wird und die daraus resultierenden Delta-Werte zur Optimierung der Opioid-Dosierung so genutzt werden, dass hämodynamische oder motorische Reaktionen verhindert werden. Für den PD existierten bereits Studien, in denen die wiederholte Applikation tetanischer Reize zur Evaluation inadäquater Analgesie angewendet wurden (Guglielminotti et al. 2015; Paulus et al. 2013). Bei achtzig Patientinnen wurde unter einer Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanil vor einer Cervixdilatation die Änderung des PD auf einen standardisierten tetanischen Schmerzreiz (5 Sekunden, 60 mA, 100 Hz) getestet (Guglielminotti et al. 2015). Die Änderung des PD konnte die Bewegungen, ausgelöst durch eine Cervixdilatation, vorhersagen. Eine Änderung um  $2,0 \pm 1,2$  mm trat bei den Patientinnen auf, die sich bewegten, wohingegen sich die Pupillen der sich nicht bewegenden Patientinnen um  $0,6 \pm 0,7$  mm vergrößerten ( $p < 0,0001$ ). Außerdem zeigten Paulus et al. (2013), dass eine Änderung des PD um mehr als 5 % nach einem tetanischen Schmerzreiz (20 mA) und vor dem trachealen Absaugen von tief sedierten, mechanisch beatmeten Patienten inadäquate Analgesie vorhersagen konnte.

### 4.3 Korrelation mit der Remifentanil-Dosierung

Um die Balance zwischen Analgesie und Nozizeption darstellen zu können, sollten nicht nur Schmerzreize mit hoher Sensitivität erkannt werden. Ein spezifisches Analgesiomonitoring, das zur Steuerung der intraoperativen Analgetikadosierung beitragen soll, sollte eine eindeutige Korrelation mit einer intraoperativ verabreichten  $D_{\text{Remi}}$  haben. Daher führten wir die Schmerzreizapplikationen unter ansteigenden  $D_{\text{Remi}}$  durch. Hierbei zeigten sich signifikante Korrelationen von  $\Delta\text{ANI}$ ,  $\Delta\text{SPI}$ ,  $\Delta\text{PD}$ ,  $\Delta\text{HR}$  und  $\Delta\text{MAP}$  zu den  $D_{\text{Remi}}$ . Je höher die  $D_{\text{Remi}}$  war, desto kleinere Delta-Werten entstanden als Reaktion auf einen standardisierten Schmerzreiz (Siehe Abb. 14 und Tab. 6 und 7). Somit konnten wir die dritte Hypothese annehmen. Die Änderungen der zwei Analgesieindizes, des PD und der

hämodynamischen Parameter waren abhängig von der Dosis des infundierten Analgetikums Remifentanil.

Unsere Ergebnisse bestätigten ähnliche Ergebnisse von zurückliegenden Studien anderer Arbeitsgruppen (Barvais et al. 2003; Chapman et al. 1999; Gruenewald et al. 2009, 2013, 2015). Barvais et al. (2003) konnten zeigen, dass die Pupillendilatation, die durch einen tetanischen Schmerzreiz ausgelöst wurde, mit zunehmender  $D_{\text{Remi}}$  abnahm.

Ähnliches konnten Gruenewald et al. (2013) nachweisen. Sie untersuchten die Korrelation zwischen den Änderungen des ANI sowie des SPI infolge eines Schmerzreizes und der Effect-Site-Konzentration von Remifentanil und Propofol in einem pharmakokinetischem „Target-Controlled-Infusion-Modus“ der kontinuierlichen Medikamenteninfusion. Es zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen dem Delta-ANI und der kalkulierten Effect-Site-Konzentration von Remifentanil, wohingegen für den Delta-SPI beim Vergleich zwischen den zwei höchsten Effect-Site-Konzentrationen von Remifentanil 2 und 4 ng/ml kein signifikanter Unterschied zu ermitteln war. Beim Vergleich zwischen den Effect-Site-Konzentrationen von 0 und 2 ng/ml war hingegen ein signifikanter Unterschied vorhanden (Gruenewald et al. 2013). Im Gegensatz dazu zeigten zwei sehr ähnlich angelegte Studien, dass der  $\Delta\text{SPI}$  auch bei der Remifentanil-Wirkortskonzentration von 4 ng/ml einen signifikanten Unterschied zur Wirkortskonzentration von 2 ng/ml aufwies (Gruenewald et al. 2009, 2015).

Der  $\Delta\text{BIS}$  zeigte hingegen in unserer Studie keinen Zusammenhang zu der  $D_{\text{Remi}}$  ( $p = 0,216$ ). Zudem war die Detektion der Schmerzreize anhand des BIS ( $P_K=0,55$ ) nicht möglich. Als Nebenbeobachtung ließ sich demnach festhalten, dass der BIS, der als Hypnoseparameter validiert war, keinerlei Aussage über die Analgesietiefe erlaubte und nicht als Entscheidungskriterium für die Gabe von Opioiden verwendet werden sollte. Dieses wurde zuvor schon mehrfach in anderen Studien gezeigt (Boselli et al. 2015; Chen et al. 2010). Boselli et al. (2015) zeigten in ihrer Studie, dass anhand des BIS hämodynamische Reaktionen nach einem Stimulus schlechter vorhergesehen werden konnten als mit dem ANI und bestätigten, dass sich der BIS eher als Parameter zur Einschätzung der Hypnose-Komponente eignete. Chen et al. (2010) bekräftigten in einer weiteren Studie, dass der BIS die Nozizeption-Antinozizeption-Balance schlechter ermittelte als der SPI ( $P_K = 0,54$ ).

#### 4.4 Vergleich zwischen den Analgesimonitoren

Des Weiteren lassen sich in dieser Studie Vergleiche zwischen den drei Analgesimonitoren aufstellen. Die höchste Sensitivität für die Erkennung tetanischer Schmerzreize während aller  $D_{Remi}$  zeigte der ANI. Der intrakutane Schmerzreiz wurde von dem ANI und dem PD bei geringeren  $D_{Remi}$  besser erkannt als unter höheren Dosierungen, wohingegen der SPI die intrakutanen Schmerzreize auch während höherer  $D_{Remi}$  gleichbleibend gut erkannte. Ohne Opioidgabe zeigte der PD mit einer Sensitivität von 93,9 % und Spezifität von 100 % die zuverlässigste Detektion der Schmerzreize. Schon bei mittleren  $D_{Remi}$  verringerte sich die Detektionsfähigkeit, was statistisch durch die mixed-model Analyse gezeigt werden konnte. Hieraus ließ sich jedoch keine allgemeine Überlegenheit eines Analgesieparameters ableiten, da jedes Verfahren unterschiedliche Eigenschaften und Einschränkungen (Siehe Kapitel 4.6) besaß. Es ließen sich jedoch kleine Tendenzen ableiten. Bei geringer Analgesietiefe schien der PD zuverlässiger Schmerzen zu erkennen. Der ANI und der SPI schienen auch bei höheren Opioid-Gaben sensitive und spezifische Analgesieparameter zu sein.

Bisher existierten wenige Studien, die die Testqualitäten der einzelnen Messverfahren untereinander verglichen. Gruenewald et al. (2015) stellten in einer Studie den ANI dem SPI gegenüber. Der Ausgangswert des ANI schien eine höhere Vorhersagefähigkeit für Bewegungen oder hämodynamische Reaktion als der des SPI zu besitzen. Die Änderungen des SPI infolge eines Schmerzreizes schienen hingegen Bewegungen oder hämodynamische Reaktion besser vorhersagen zu können als sowohl die Ausgangswerte des ANI als auch die Änderungen des ANI infolge eines Schmerzreizes (Gruenewald et al. 2015). In weiteren Studien wurde die Zeit nach einem Schmerzstimulus bis zum maximalen Anstieg der Analgesieparameter bestimmt. Der PD wies mit einer Latenzzeit von 1,25-5 Sekunden die schnellste maximale Reaktion auf einen Schmerzreiz auf, gefolgt von dem SPI mit ungefähr 20 Sekunden und dem ANI mit der längsten Latenzzeit von 80 Sekunden (Gruenewald et al. 2009, 2013; Oka et al. 2007). Für den klinischen Gebrauch wäre eine schnellstmögliche Erkennung von inadäquater Analgesie wünschenswert, um diese frühestmöglich zu erkennen und zu beheben.

In der klinischen Situation ist es zusätzlich wichtig, dass die Methode einfach anzuwenden ist und so wenig zusätzliche Arbeitsschritte wie möglich erfordert. Für den ANI und den SPI würde ein geringfügiger Mehraufwand anfallen, da für die beiden Methoden des Analgesiamonitorings ausschließlich die Standardmonitoringverfahren Pulsplethysmographie und EKG benötigt werden. Im Vergleich dazu würde der PD zusätzlichen Aufwand erfordern und nur intermittierend zu bestimmten Zeitpunkten eingesetzt werden, da er mithilfe von einem Pupillometer wie dem AlgiScan wiederholt bestimmt werden müsste. Folglich könnten nozizeptive Ereignisse zwischen den einzelnen Messpunkten unentdeckt bleiben.

Da klinische Endpunkte wie der Einfluss auf den Opioid-Verbrauch, die postoperative Phase, die langfristigen Endpunkte, Morbidität sowie Mortalität weiterhin ungeklärt sind, bleibt auch die regelmäßige Anwendung und weite Verbreitung des Analgesiamonitorings in der Klinik zurzeit fraglich. Es sind weitere Studien zur Klärung der Effektivität des Analgesiamonitorings notwendig.

#### **4.5 Vergleichbarkeit des tetanischen und des intrakutanen Schmerzreizes**

In dieser Studie verwendeten wir zwei verschiedene Schmerzreizmodelle. Wir wählten den häufig verwendeten tetanischen Schmerzreiz und das intrakutane Schmerzreizmodell nach Bromm (Bromm und Meier 1984). Der intrakutane Schmerzreiz erzielte seine Wirkung über die direkte Stimulation von A $\delta$ - und C-Nervenfasern und konnte durch seine gute elektrophysiologische Untersuchung als bewiesenes Schmerzmodell mit hoher Reliabilität angesehen werden (Bromm und Meier 1984; Scharein und Bromm 1998). Zudem wurde es in wachen Patienten validiert (Scharein und Bromm 1998). In den bisherigen Studien zu Analgesiamonitoren wurde häufig die tetanische Stimulation als Schmerzreiz verwendet. Unklar blieb jedoch, inwieweit eine Muskelkontraktion mit einer direkten Stimulation von Schmerzfasern vergleichbar war. Um eine Vergleichbarkeit mit den bisherigen Studien zu gewährleisten, verwendeten wir ebenfalls den tetanischen Reiz und verglichen diesen mit dem elektrophysiologisch gut validierten intrakutanen Schmerzreiz. In dieser Studie produzierten der intrakutane und tetanische Schmerzreiz vergleichbare Veränderungen der Parameter (Siehe Abb. 13). Somit konnten wir die tetanische Stimulation als reproduzierbaren adäquaten Schmerzreiz zur weiteren Evaluation von Analgesiamonitoren validieren.

#### 4.6 Limitationen der Methode

Diese Studie wies mehrere Limitationen auf. In der Auswahl der Patienten wurden nur ASA-Klassifikationen von I und II berücksichtigt, welches dazu führte, dass Patienten mit schweren Komorbiditäten und komplexen Medikationen ausgeschlossen wurden. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die einen Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten sowie Digitalis als Dauermedikation erhielten, höhergradige Herzrhythmusstörungen oder einen Herzschrittmacher besaßen. Es wurde beschrieben, dass der Gebrauch von Ephedrin und Atropin sowie Herzrhythmusstörungen die Interpretation des ANI erschweren (Produktbroschüre ANI technology). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Vormedikation mit Antihypertensiva und der intravaskuläre Volumenstatus Auswirkungen auf den ANI und den SPI besitzen (Bonhomme et al. 2011). Die Atropingabe und Herzschrittmacher-Stimulationen erwiesen sich bisher alleinig für den SPI als Einflussfaktoren (Höcker et al. 2010). Für den PD wurde gezeigt, dass Fentanyl und Clonidin die PRD beeinflussen (Daniel et al. 1995). Die uneingeschränkte Übertragung der Studienergebnisse auf das gesamte Patientenkollektiv ist daher nicht möglich. Durch die Limitationen der Messmethodik ist die Anwendung der Monitore auf ein bestimmtes Patientenkollektiv eingeschränkt. Zusätzlich wurde diese Studie ausschließlich mit männlichen Patienten durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass der Sympathikotonus und die Herzfrequenzvariabilität einen Unterschied zwischen den Geschlechtern aufweist (Agelink et al. 2001; Yamasaki et al. 1996). Dieses könnte möglicherweise zu intersexuellen Unterschieden des ANI führen, so dass zukünftige Studien auch Frauen einschließen sollten. Des Weiteren fand die Durchführung dieser Studie in einer möglichst reizarmen dunklen Umgebung statt, so dass wenig Möglichkeit der Beeinflussung durch andere äußere Einflussfaktoren bestand. In der klinischen Anwendung wäre dieses undenkbar. Während einer Operation kämen alleine das zusätzliche Licht, Umgebungsgeräusche und Berührungen des Patienten dazu, die allesamt als Confounder die Parameter beeinflussen und als falsch-positive Ereignisse die Interpretation der Balance aus Analgesie und Nozizeption verändern könnten. Für den PD wurde bereits der Einfall von Licht in das kontralaterale Auge als Einflussfaktor ermittelt (Larson 2008).

In unserem Studienaufbau zeichneten wir nur Veränderungen der Messwerte zu definierten Zeitpunkten auf. Veränderungen der Parameter zwischen diesen Messzeitpunkten blieben unbeachtet, so dass falsch-positive Ereignisse verpasst werden konnten. Hier hätten beispielsweise äußere Einflüsse zu einer Veränderung der Parameter führen können, die fälschlicherweise als Änderung der Analgesie-Nozizeptions-Balance interpretiert hätten

werden können. Eine weitere Einschränkung ist die diskontinuierliche, nicht-invasive Messung des mittleren arteriellen Blutdrucks. Dieser wurde nur punktuell gemessen, so dass die tatsächlichen maximalen Werte gar nicht erfasst worden sein könnten. Ein Lösungsansatz wäre eine durchgängige invasive Blutdruckmessung, welche jedoch nicht standardmäßig im klinischen Alltag eingesetzt wird, so dass die tatsächlichen maximalen Blutdruckwerte normalerweise auch nicht zur Bestimmung der Analgesietiefe herangezogen werden.

Durch diese Studie wurden zudem klinisch wichtige Endpunkte nicht beleuchtet, da die Messungen nur im Rahmen der Narkoseeinleitung stattgefunden haben. Eine potentielle Verbesserung des postoperativen Outcomes, wie eine Verringerung der Morbidität oder Mortalität, eine Verringerung des intraoperativen Analgetikaverbrauchs und der postoperativen Schmerzen, eine Verhinderung postoperativer Hyperalgesie und eine Verkürzung der Aufwachzeit und vergleichbare klinische Endpunkte wurden in der hier vorliegenden Untersuchung nicht evaluiert. Bisher existierten wenige Studien, die der Steuerung der Analgesie mithilfe eines dieser Monitore gegenüber einer allein nach klinischen Eindrücken geführten Analgesie eindeutige Vorteile zusprachen. Diese Vorteile sollten klinisch relevant sein und beispielsweise das postoperative Wohlergehen des Patienten verbessern. Es konnte allerdings schon gezeigt werden, dass eine Opioid-Dosierung gesteuert mithilfe von Analgesie-monitoren in einer Verringerung des intraoperativen Opioid-Verbrauchs und einer Stabilisierung der Hämodynamik resultieren konnte (Bergmann et al. 2013; Chen et al. 2010; Gruenewald et al. 2014; Park et al. 2015; Sabourdin et al. 2017). Intraoperativ könnte eine inadäquate Analgesie hämodynamische Instabilität zur Folge haben (Bovill et al. 1984). Insbesondere bei älteren Menschen könnten beispielsweise längere Episoden von arterieller Hypotension zu Endorganschäden bis hin zu einer erhöhten Mortalität führen, wobei ein Zusammenhang zur inadäquaten Analgesie bisher nicht nachgewiesen werden konnte (Bijker et al. 2009; Monk et al. 2005; Walsh et al. 2013). Des Weiteren könnten intraoperative tachykarde und hypertensive Phasen die postoperative Morbidität des Patienten erhöhen (Reich et al. 2002). Auch wurden erste Hinweise gefunden, dass eine mithilfe von Analgesie-monitoren gesteuerte Opioid-Dosierung die postoperative Erholung der Patienten verbessern könnte (Abad Torrent et al. 2016; Sabourdin et al. 2017). Eine Verbesserung des postoperativen Schmerzempfindens blieb bisher jedoch weiterhin fraglich (Ledowski et al. 2013, Szentel et al. 2014). Es sind weitere Studien notwendig, um die Vorteile einer klinischen Verwendung der Analgesie-monitore und der intraoperativen Dosierung von Opioiden anhand der Analgesie-monitore besser beurteilen zu können.

#### 4.7 Fazit

Zusammenfassend halfen die drei untersuchten Analgesiomonitore Analgesia Nociception Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI) und der Pupillendurchmesser (PD) die Balance zwischen Analgesie und Nozizeption wiederzugeben. Sie ermöglichten eine zuverlässige Detektion der standardisierten Schmerzreize und waren den klinischen Parametern, Herzfrequenz (HR) und mittlerer arterieller Blutdruck, überlegen. Der PD schien bei geringer Analgesietiefe Schmerzen zuverlässiger zu erkennen, wohingegen der ANI und der SPI auch bei höheren kontinuierlichen Opioid-Gaben sensitiver und spezifischer erschienen. Die Delta-Werte der Analgesiomonitore und der hämodynamischen Parameter zeigten einen reziproken Zusammenhang zu den zunehmenden  $D_{Remi}$ . Eine Vorhersage definierter Folgen inadäquater Analgesie, hämodynamische Reaktionen und das Auftreten von Abwehrbewegung, war jedoch nicht anhand der Ausgangswerte von ANI, SPI und PD möglich. Eine periodische Messung der Analgesietiefe mit einem standardisierten Schmerzreiz könnte die Aussagekraft der Monitore erhöhen. Der BIS erlaubte keine Aussage über die Analgesietiefe und sollte nicht als Entscheidungskriterium für die Gabe von Opioiden verwendet werden. Außerdem wurde der tetanische Schmerzreiz als vergleichbar zu dem intrakutanen Schmerzreizmodell nach Bromm et al. bestätigt, so dass er zukünftig als validiertes Verfahren zur Erzeugung von reproduzierbaren Schmerzstimuli eingesetzt werden kann.

## 5. Zusammenfassung

*Einleitung:* Für die Steuerung der Opioiddosierung während der Allgemeinanästhesie sind seit einigen Jahren Analgesiomonitore erhältlich, die die Analgesie-Nozizeptions-Balance eines anästhesierten Patienten abschätzen sollen. In dieser Studie verglichen wir die Testqualitäten der Analgesieparameter Analgesia Nociception Index (ANI), den Surgical Pleth Index (SPI) und den Pupillendurchmesser (PD) mit den bisher üblichen, unspezifischen, klinischen Parametern Herzfrequenz (HR) und mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) sowie mit dem Bispektral Index (BIS). Primäre Endpunkte waren die Fähigkeit Schmerzreize zu detektieren, die Vorhersagefähigkeit ( $P_K$ ) der Ausgangswerte für eine hämodynamische Reaktion und Abwehrreaktionen, und der Zusammenhang der Änderung der Parameter mit dem infundierten Opioid-Analgetikum.

*Material und Methoden:* Wir untersuchten 37 Patienten, die eine Allgemeinanästhesie mit Propofol und ansteigenden Remifentanil-Dosierungen erhielten und applizierten jeweils einen tetanischen sowie intrakutanen Schmerzreiz ohne und unter jeder Remifentanil-Dosierung. Die Ausgangswerte und die Änderungen der Parameter nach einem Schmerzreiz und deren Bezug zur Remifentanil-Dosierung werteten wir mithilfe von Receiver-Operating-Characteristic Kurven, Vorhersagewahrscheinlichkeiten ( $P_K$ ) und mixed-model Analyse aus.

*Ergebnisse:* In der Erkennung beider Schmerzreize unter alleiniger Propofolgabe waren der ANI ( $P_K=0,98$ ), der PD ( $P_K=0,98$ ) und der SPI ( $P_K=0,87$ ) den bisher verwendeten, klinischen Parametern, dem MAP ( $P_K=0,75$ ) und der HR ( $P_K=0,74$ ), und dem BIS ( $P_K=0,55$ ) überlegen. Anhand der Ausgangswerte konnten nur eingeschränkt durch beide Schmerzreize hervorgerufene hämodynamische Reaktionen oder Abwehrbewegungen vorhergesagt werden [ANI ( $P_K=0,70$ ), SPI ( $P_K=0,63$ ), PD ( $P_K=0,67$ ), BIS ( $P_K=0,67$ )]. Die Änderung des ANI, SPI, PD, MAP und der HR nach einem Schmerzreiz zeigten einen signifikanten Zusammenhang ( $p<0,001$ ) zur Remifentanil-Dosierung, wohingegen die Änderungen des BIS keinerlei Zusammenhang ( $p=0,216$ ) erkennen ließen.

*Diskussion:* Die drei untersuchten Analgesieparameter ANI, SPI und PD ermöglichten eine zuverlässige Detektion beider standardisierten Schmerzreize und waren den klinischen Parametern, HR und MAP, überlegen. Die Vorhersagekraft für Reaktionen aus den Ausgangswerten war jedoch stark limitiert. Aus einer guten Korrelation zwischen der Änderung von ANI, SPI sowie PD und der Remifentanildosierung schlussfolgern wir, dass tatsächlich nozizeptive Reize mit den Analgesiomonitoren abgebildet wurden. Unsere Daten zeigen, dass der BIS nicht geeignet ist, Schmerzen abzubilden.

## Abstract

*Introduction:* The aim of this study was the comparison of the three analgesic indices Analgesia Nociception Index (ANI; heart rate variability), Surgical Pleth Index (SPI; photoplethysmography) and pupillary dilatation (PD), to heart rate, mean arterial pressure, and bispectral index. Primary endpoints were the diagnostic accuracy and prediction probability for nociceptive response as well as the correlation between  $\Delta$  values and the remifentanyl dose administered.

*Methods:* We included 37 patients anesthetized with propofol and increasing doses of remifentanyl. Standardized tetanic and intracutaneous electrical painful stimulations were applied on each analgesic level. The baseline and the  $\Delta$  values of ANI, SPI, PD, heart rate, mean arterial pressure and bispectral index were collected and their relations to remifentanyl doses were calculated. Receiver operating characteristic curves, prediction probability ( $P_K$ ), and mixed-model analysis were used for evaluation.

*Results:* Analgesia Nociception Index ( $P_K=0,98$ ), Surgical Pleth Index ( $P_K=0,87$ ) and pupil dilatation ( $P_K=0,98$ ) were superior in detecting both painful stimulations compared to previously used clinical signs, mean arterial pressure ( $P_K=0,75$ ) and heart rate ( $P_K=0,74$ ), and bispectral index ( $P_K=0,55$ ). The baseline values had limited prediction probabilities towards hemodynamic changes and nocifensive movements [ANI ( $P_K=0,70$ ), SPI ( $P_K=0,63$ ), PD ( $P_K=0,67$ ), BIS ( $P_K=0,67$ )]. The delta values of ANI, SPI, PD, mean arterial pressure and heart rate showed a significant correlation ( $p<0,001$ ) to remifentanyl doses. Furthermore, remifentanyl doses had no effect on  $\Delta$ BIS ( $p=0,216$ ).

*Conclusions:* The three analgesic indices ANI, SPI and PD enabled a reliable detection of both standardized pain stimulations and were superior to the clinical signs, heart rate and mean arterial pressure. However, the prediction probabilities of the baseline values were highly limited. Consequently, it seems reasonable that intermittent stimulation to test the patient's responsiveness could increase the diagnostic value of the analgesic monitoring methods. On basis of the correlation between the delta values of ANI, SPI, PD and the remifentanyl doses we conclude that nociceptive stimulations are reflected by the analgesic monitors. Our data confirm that the bispectral index is incapable to measure pain. Further studies are needed to prove the clinical benefit of the three analgesic indices.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANI	Analgesia Nociception Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Fläche unter der Kurve
BIS	Bispektral Index
C <sub>eRemi</sub>	Remifentanil-Wirkortkonzentration
$\Delta$ / Delta	Differenz zwischen dem Wert nach einem Schmerzreiz und dem Ausgangswert
D <sub>Remi</sub>	Remifentanil-Dosierung
EKG	Elektrokardiogramm
g	Grenzwert
HR	Herzfrequenz
KI	Konfidenzintervall
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
n	Anzahl
NRS	numerische Ratingskala
PD	Pupillendurchmesser
P <sub>K</sub>	Vorhersagewahrscheinlichkeit
PRD	Pupillenreflexdilatation
ROC	receiver operating characteristic
SD	Standardabweichung
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
SPI	Surgical Pleth Index
Tab.	Tabelle
ZNS	zentrales Nervensystem

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abad Torrent, A., Rodríguez Bustamante, V., Carrasco Fons, N., Roca Tutusaus, F.J., Blanco Vargas, D. und González García, C. (2016) Utilización de la monitorización analgésica intraoperatoria mediante pupilometría en el consumo de analgésicos durante las primeras 12 horas del postoperatorio. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 63(5) 253–260.
2. Agelink, M. W., Malessa, R., Baumann, B., Majewski, T., Akila, F., Zeit, T., Ziegler, T. (2001) Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clinical Autonomic Research*, 11(2) 99–108.
3. Alkire, M.T., Hudetz, A.G. und Tononi, G. (2008) Consciousness and Anesthesia. *Science*, 322(5903) 876–880.
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness (2006) Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*, 104(4) 847–864.
5. Barvais, L., Engelman, E., Eba, J., Coussaert, E., Cantraine, F. und Kenny, G. (2003) Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *British journal of anaesthesia*, 91(3) 347–352.
6. Bergmann, I., Göhner, A., Crozier, T., Hesjedal, B., Wiese, C., Popov, A., Bauer, M. und Hinz, J. (2013) Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 110(4) 622–628.
7. Bijker, J.B., van Klei, W.A., Vergouwe, Y., Eleveld, D.J., van Wolfswinkel, L., Moons, K.G.M. und Kalkman, C.J. (2009) Intraoperative Hypotension and 1-Year Mortality after Noncardiac Surgery: *Anesthesiology*, 111(6) 1217–1226.

8. Bonhomme, V., Uutela, K., Hans, G., Maquoi, I., Born, J. D., 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(1) 101–111.
9. Boselli, E., Bouvet, L., Begou, G., Torkmani, S. und Allaouchiche, B. (2015) Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva anesthesiologica*, 81(3) 288–297.
10. Boselli, E., Logier, R., Bouvet, L. und Allaouchiche, B. (2016) Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index ( $\Delta$  ANI). *Journal of clinical monitoring and computing*, 30(6) 977–984.
11. Bovill, J.G., Sebel, P.S. und Stanley, T.H. (1984) Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology*, 61(6) 731–755.
12. Bromm, B. und Meier, W. (1984) The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 6(7) 405–410.
13. Bromm B. und Lorenz J. (1998) Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 107(4):227-253.
14. Broucqsault-Dédrie, C., De Jonckheere, J., Jeanne, M. und Nseir, S. (2016) Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLoS One*, 11(1) e0147720.
15. Carr, D.B. und Goudas, L.C. (1999) Acute pain. *The Lancet*, 353(9169) 2051–2058.
16. Chapman, C.R., Oka, S., Bradshaw, D.H., Jacobson, R.C. und Donaldson, G.W. (1999) Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*, 36(1) 44–52.

17. Charier, D., Zantour, D., Student, V.P., Barthelemy, J.-C. und Molliex, S. (2009) Evaluation of Analgesia During General Anesthesia: Pupillometry Versus Heart Rate Variability. *Auton Neurosci*, 147 91–96.
18. Chen, X., Thee, C., Gruenewald, M., Wnent, J., Illies, C., Hoecker, J., Hanss, R., Steinfath, M. und Bein, B. (2010) Comparison of Surgical Stress Index-guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General AnesthesiaA Pilot Study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 112(5) 1175–1183.
19. Constant, I., Nghe, M.-C., Boudet, L., Berniere, J., Schrayner, S., Seeman, R. und Murat, I. (2006) Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *British journal of anaesthesia*, 96(5) 614–619.
20. Daniel, M., Larson, M. D., Eger, E., Noorani, M., Weiskopf, R. B. (1995) Fentanyl, clonidine, and repeated increases in desflurane concentration, but not nitrous oxide or esmolol, block the transient mydriasis caused by rapid increases in desflurane concentration. *Anesthesia & Analgesia*, 81(2) 372–378.
21. von Dincklage, F. (2015) Monitoring von Schmerz, Nozizeption und Analgesie unter Allgemeinanästhesie: Relevanz, aktueller wissenschaftlicher Stand und klinische Praxis. *Der Anaesthesist*, 64(10) 758–764.
22. Downie, W.W., Leatham, P.A., Rhind, V.M., Wright, V., Branco, J.A. und Anderson, J.A. (1978) Studies with pain rating scales. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 37(4) 378–381.
23. Dubin, A.E. und Patapoutian, A. (2010) Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11) 3760–3772.
24. Eger, E.I., Saidman, L.J. und Brandstater, B. (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 26(6) 756–763.
25. Evans, J.M. (1987) Pain and awareness during general anaesthesia. *Lancet*, 2(8566) 1033.

26. Fawcett, T. (2006) An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27(8) 861–874.
27. Fletcher, D. und Martinez, V. (2014) Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 112(6) 991–1004.
28. Funcke, S., Sauerlaender, S., Pinnschmidt, H.O., Saugel, B., Bremer, K., Reuter, D.A. und Nitzschke, R. (2017) Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*, 127(2) 272–283.
29. Gekle, M., Wischmeyer, E., Grunder, S., Petersen, M. und Schwab, A. (2015) *Taschenlehrbuch Physiologie*, 2. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
30. Glass, P.S. (1995) Remifentanil: a new opioid. *Journal of clinical anesthesia*, 7(7) 558–563.
31. Gruenewald, M., Meybohm, P., Ilies, C., Höcker, J., Hanss, R., Scholz, J. und 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. *British journal of anaesthesia*, 103(4) 586–593.
32. Gruenewald, M., Ilies, C., Herz, J., Schoenherr, T., Fudickar, A., Höcker, J. und Bein, B. (2013) Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanil anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 110(6) 1024–1030.
33. Gruenewald, M., Herz, J., Schoenherr, T., Thee, C., Steinfath, M. und Bein, B. (2015) Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva Anesthesiol*, 81(5) 480–489.

34. Gruenewald, M. und Dempfle, A. (2017) Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anestesiologica*, 83(2) 200-213.
35. Guglielminotti, J., Grillot, N., Paule, M., Mentré, F., Servin, F., Montravers, P. und Longrois, D. (2015) Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 122(5) 985–993.
36. Guignard, B. (2006) Monitoring analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1) 161–180.
37. Guignard, B., Bossard, A.E., Coste, C., Sessler, D.I., Lebrault, C., Alfonsi, P., Fletcher, D. und Chauvin, M. (2000) Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 93(2) 409–417.
38. 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(2) 150–154.
39. Huang, W., Manglik, A., Venkatakrishnan, A.J., Laeremans, T., Feinberg, E.N., Sanborn, A.L., Kato, H.E., Livingston, K.E., Thorsen, T.S., Kling, R.C., Granier, S., Gmeiner, P., Husbands, S.M., Traynor, J.R., Weis, W.I., Steyaert, J., Dror, R.O. und Kobilka, B.K. (2015) Structural insights into  $\mu$ -opioid receptor activation. *Nature*, 524(7565) 315–321.
40. Huiku, M., Uutela, K., van Gils, M., Korhonen, I., Kymäläinen, M., Meriläinen, P., Paloheimo, M., Rantanen, M., Takala, P., Viertiö-Oja, H. und Yli-Hankala, A. (2007) Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 98(4) 447–455.
41. Jeanne, M., Logier, R., De Jonckheere, J. und Tavernier, B. (2009a) Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience*, 147(1) 91–96.

42. Jeanne, M., Logier, R., De Jonckheere, J. und Tavernier, B. (2009b) Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009: 1840–1843.
43. Jeanne, M., Clement, C., De Jonckheere, J., Logier, R. und Tavernier, B. (2012) Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26(4) 289–294.
44. Jeanne, M., Delecroix, M., De Jonckheere, J., Keribedj, A., Logier, R. und Tavernier, B. (2014) Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *The Clinical journal of pain*, 30(12) 1084–1088.
45. Jordan, D., Steiner, M., Kochs, E.F. und Schneider, G. (2010) A program for computing the prediction probability and the related receiver operating characteristic graph. *Anesthesia & Analgesia*, 111(6) 1416–1421.
46. Kopf, A. und Patel, N. B. (2010) Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. IASP Seattle [Online im Internet] URL: [https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Guide\\_to\\_Pain\\_Management\\_in\\_Low-Resource\\_Settings.pdf](https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Guide_to_Pain_Management_in_Low-Resource_Settings.pdf) [Stand: 20.09.2018, 12:40].
47. Kuner, R. und Flor, H. (2017) Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(1) 20–30.
48. Larson, M.D., Sessler, D.I., Washington, D.E., Merrifield, B.R., Hynson, J.A. und McGuire, J. (1993) Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 76(5) 1072–1078.
49. Larson, M.D., Tayefeh, F., Sessler, D.I., Daniel, M. und Noorani, M. (1996) Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 85(4) 748–754.
50. Larson, M.D. (2008) Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clinical neurophysiology*, 119(6) 1358–1364.

51. Ledowski, T., Tiong, W., Lee, C., Wong, B., Fiori, T. und Parker, N. (2013) Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *British journal of anaesthesia*, 111(4) 627–629.
52. Loewenfeld, I.E. (1958) Mechanisms of reflex dilatation of the pupil. *Documenta Ophthalmologica*, 12(1) 185–448.
53. Logier, R., De Jonckheere, J. und Dassonneville, A. (2004) An efficient algorithm for RR intervals series filtering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 6: 3937–3940.
54. Löllgen, H. (1999) Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik–Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl*, 96: 31–32.
55. Major, E., Verniquet, A., Waddell, T., Savage, T., Hoffler, D. und Aveling, W. (1981) A study of three doses of ICI 35 868 for induction and maintenance of anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 53(3) 267–272.
56. Manglik, A., Lin, H., Aryal, D.K., McCorvy, J.D., Dengler, D., Corder, G., Levit, A., Kling, R.C., Bernat, V., Hübner, H., Huang, X.-P., Sassano, M.F., Giguère, P.M., Löber, S., Da Duan, Scherrer, G., Kobilka, B.K., Gmeiner, P., Roth, B.L. und Shoichet, B.K. (2016) Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature*, 537(7619) 185–190.
57. Merskey, H., Bogduk, N. und International Association for the Study of Pain (1994) Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2. Auflage, *IASP Press, Seattle*.
58. Minto, C.F., Schnider, T.W., Egan, T.D., Youngs, E., Lemmens, H.J., Gambus, P.L., Billard, V., Hoke, J.F., Moore, K.H. und Hermann, D.J. (1997) Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil. Model Development. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 86(1) 10–23.
59. Monk, T.G., Saini, V., Weldon, B.C. und Sigl, J.C. (2005) Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery: *Anesthesia & Analgesia*, 100(1) 4–10.

60. Oka, S., Chapman, C.R., Kim, B., Nakajima, I., Shimizu, O. und Oi, Y. (2007) Pupil dilation response to noxious stimulation: effect of varying nitrous oxide concentration. *Clinical neurophysiology*, 118(9) 2016–2024.
61. Owusu Obeng, A., Hamadeh, I. und Smith, M. (2017) Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(9) 1105–1121.
62. Panousis, P., Heller, A.R., Koch, T. und Litz, R.J. (2009) Epidural Ropivacaine Concentrations for Intraoperative Analgesia During Major Upper Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study: *Anesthesia & Analgesia*, 108(6) 1971–1976.
63. 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(6) 1280-1287.
64. Paulus, J., Roquilly, A., Beloeil, H., Théraud, J., Asehnoune, K. und Lejus, C. (2013) Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care*, 17(4) R161.
65. Posch, M. und Baars, J. (2013) Awareness - Stellenwert des Neuromonitorings von Analgesie und Hypnose. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 48(1) 40-45.
66. Punjasawadwong, Y., Phongchiewboon, A. und Bunchungmongkol, N. (2014) Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*, (6) CD003843.
67. Rampil, I.J. (1998) A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 89(4) 980–1002.
68. Rantanen, M., Yppäriilä-Wolters, H., Van Gils, M., Yli-Hankala, A., Huiku, M., Kymäläinen, M. und Korhonen, I. (2007) Tetanic stimulus of ulnar nerve as a predictor of heart rate response to skin incision in propofol–remifentanil anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 99(4) 509–513.

69. Reich, D.L., Bennett-Guerrero, E., Bodian, C.A., Hossain, S., Winfree, W. und Krol, M. (2002) Intraoperative Tachycardia and Hypertension Are Independently Associated with Adverse Outcome in Noncardiac Surgery of Long Duration: *Anesthesia & Analgesia*, 95(2) 273–277.
70. Sabourdin, N., Arnaout, M., Louvet, N., Guye, M., Piana, F. und Constant, I. (2013) Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Pediatric Anesthesia*, 23(2) 149–155.
71. Sabourdin, N., Barrois, J., Louvet, N., Rigouzzo, A., Guye, M.-L., Dadure, C. und Constant, I. (2017) Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanyl Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology*, 127(2) 284–292.
72. Scharein, E. und Bromm, B. (1998) The intracutaneous pain model in the assessment of analgesic efficacy. *Pain Reviews*, 5(4) 216.
73. Schmidt, G.N., Müller, J. und Bischoff, P. (2008) Messung der Narkosetiefe. *Anaesthesist*, 57(1) 9–36.
74. Schüttler, J. und Ihmsen, H. (2000) Population Pharmacokinetics of Propofol A Multicenter Study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 92(3) 727–738.
75. Schwender, D., Dauderer, M., Klasing, S., Mulzer, S., Finsterer, U. und Peter, K. (1996) Monitoring intraoperative awareness. Vegetative signs, isolated forearm technique, electroencephalogram, and acute evoked potentials. *Anaesthesist*, 45(8) 708–721.
76. Seymour, R.A. (1982) The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 23(5) 441–444.
77. Sivilotti, L. und Woolf, C.J. (1994) The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, 72(1) 169–179.

78. Smith, W.D., Dutton, R.C. und Smith, T.N. (1996) Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 84(1) 38–51.
79. St. John Smith, E. (2017) Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*, 265(2) 231-238.
80. Szentel, J., Webb, A., Weeraratne, C., Campbell, A., Sivakumar, H. und Leong, S. (2014) Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *British journal of anaesthesia*, 114(4) 640–645.
81. Task Force of the European Society of Cardiology (1996) Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur heart J*, 17 354–381.
82. Thiel, H. und Roewer, N. (2014) *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*, 3. Ausgabe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
83. Ulrich-Lai, Y.M. und Herman, J.P. (2009) Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6) 397–409.
84. Walsh, M., Devereaux, P.J., Garg, A.X., Kurz, A., Turan, A., Rodseth, R.N., Cywinski, J., Thabane, L. und Sessler, D.I. (2013) Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery: Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthesiology*, 119(3) 507–515.
85. Yamasaki, Y., Kodama, M., Matsuhisa, M., Kishimoto, M., Ozaki, H., Tani, A., Ueda, N., Ishida, Y. und Kamada, T. (1996) Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference. *The American Journal of Physiology*, 271(1 Pt 2) H303-310.
86. Zbinden, A.M., Petersen-Felix, S. und Thomson, D.A. (1994) Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology*, 80(2) 261–267.

87. Zhou, H.H., Norman, P., DeLima, L.G., Mehta, M. und Bass, D. (1995) The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in the postpartum period. *Anesthesiology*, 82(6) 1364–1368.

## 8. Anhang

### Dissertationsbezogene Publikation:

Funcke, S., Sauerlaender, S., Pinnschmidt, H.O., Saugel, B., Bremer, K., Reuter, D.A. and Nitzschke, R. (2017) Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*, 127(2) 272–283.

### Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia

#### *A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation*

Sandra Funcke, M.D., Sven Sauerlaender, Hans O. Pinnschmidt, Ph.D., Bernd Saugel, M.D., Kai Bremer, C.R.N.A., Daniel A. Reuter, M.D., Rainer Nitzschke, M.D.

#### ABSTRACT

**Background:** This study compares the analgesic indices Analgesia Nociception Index (heart rate variability), Surgical Pleth Index (photoplethysmography), and pupillary dilatation, to heart rate, mean arterial pressure, and bispectral index, with regard to diagnostic accuracy and prediction probability for nociceptive response. The primary endpoint was the correlation between  $\Delta$  values and the remifentanyl dose administered.

**Methods:** We anesthetized 38 patients with propofol and increasing doses of remifentanyl and applied standardized tetanic and intracutaneous electrical painful stimulations on each analgesic level. Baseline and  $\Delta$  values of the Analgesia Nociception Index, the Surgical Pleth Index, pupillary dilatation, heart rate, mean arterial pressure, and bispectral index and their relation to remifentanyl doses were analyzed by receiver operating characteristic curves, prediction probability ( $P_K$ ), and mixed-model analysis.

**Results:** Under propofol sedation, sensitivity and specificity of the Analgesia Nociception Index ( $P_K = 0.98$ ), the Surgical Pleth Index ( $P_K = 0.87$ ), and pupillary dilatation ( $P_K = 0.98$ ) for detecting both painful stimulations were high compared to heart rate ( $P_K = 0.74$ ), mean arterial pressure ( $P_K = 0.75$ ), and bispectral index ( $P_K = 0.55$ ). Baseline values had limited prediction probability toward the nociceptive response (Analgesia Nociception Index:  $P_K = 0.7$ ; Surgical Pleth Index:  $P_K = 0.63$ ; pupillary dilatation:  $P_K = 0.67$ ; and bispectral index:  $P_K = 0.67$ ). The remifentanyl dose had an effect ( $P < 0.001$ ) on all parameters except for bispectral index ( $P = 0.216$ ).

**Conclusions:** The Analgesia Nociception Index, the Surgical Pleth Index, and pupillary dilatation are superior in detecting painful stimulations compared to heart rate and mean arterial pressure but had limited predictive value. These effects are attenuated by increasing dosages of remifentanyl. Our data confirm that bispectral index is not a marker of analgesia. (*ANESTHESIOLOGY* 2017; 127:272-83)

**T**O date, administration of analgesic drugs in general anesthesia is mainly determined by the clinical experience of the anesthesiologist. On the one hand, sufficient analgesic levels are critical to avoid unexpected movements, sympathetic reactions followed by cardiocirculatory complications, and development of pain memory. On the other hand, restriction to the minimum dosage is desirable to avoid opioid-induced hyperalgesia, to avoid drug side effects, and to achieve shorter perioperative treatment periods.<sup>1,2</sup> Opioid dosage is titrated by nocifensive movements and clinical signs of stress-induced activation of the sympathetic system such as an increase in heart rate, blood pressure, lacrimation, and sweating.<sup>3</sup> Still, a monitoring device to specifically reflect the analgesic component of general anesthesia, like electroencephalography-based sedation monitoring for hypnosis, has not been established yet.

In recent years, different monitoring devices estimating the effect of analgesia during unconsciousness became

#### What We Already Know about This Topic

- Analgesic administration is a critical component of anesthetic management
- Physiologic variables alone or in combination are used to measure analgesic status

#### What This Article Tells Us That Is New

- Changes in the Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index, as well as pupillary dilatation, were sensitive and specific for painful stimulation
- The bispectral index is sensitive neither to painful stimuli nor to the effects of analgesics and therefore is a poor marker of analgesia

available.<sup>4</sup> Most devices generate an analgesic index from physiologic variables determined by different techniques. According to the manufacturer's specifications, these analgesic indices reflect the balance between nociception

This article is featured in "This Month in Anesthesiology," page 1A. Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are available in both the HTML and PDF versions of this article. Links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the Journal's Web site ([www.anesthesiology.org](http://www.anesthesiology.org)). This article has an audio podcast.

Submitted for publication November 7, 2016. Accepted for publication April 5, 2017. From the Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (S.F., S.S., B.S., K.B., D.A.R., R.N.), and Institute of Medical Biometry and Epidemiology (H.O.P.), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

Copyright © 2017, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved. *Anesthesiology* 2017; 127:272-83

## 9. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während des Erstellens dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med Rainer Nitzschke und Frau Dr. med Sandra Funcke für die Überlassung meines Themas, die Durchführung der klinischen Studie und für Ihre ausgezeichnete Betreuung sowie Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Vielen Dank für Eure investierte Zeit. Ich hatte viel Freude an der gemeinsamen Zusammenarbeit und an der freundschaftlichen Atmosphäre.

Ein weiterer großer Dank gilt allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglichten. Des Weiteren danke ich allen anästhesiologischen Mitarbeitern sowie den Mitarbeitern der Martini-Klinik, die die Patientenrekrutierung und Studiendurchführung erleichterten.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Freunden, insbesondere Henrik, für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des gesamten Studiums als auch darüber hinaus danken.

## **10. Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## **11.            Eidesstattliche Versicherung**

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

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

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

Unterschrift: .....