

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor der Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Zöllner

## **Nozizeptionsmonitor-gesteuerte Analgesie während Allgemeinanästhesie**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Charlotte Maren Brinkmann  
aus Hamburg

Hamburg 2021

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.06.2022**

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

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

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

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1 ENTWICKLUNG UND HINTERGRUND DER MULTIMODALEN ALLGEMEINANÄSTHESIE	5
1.2 ANALGESIE MIT OPIOIDEN IM RAHMEN DER ALLGEMEINANÄSTHESIE	7
1.2.1 GRUNDLAGEN DER ALLGEMEINANÄSTHESIE	7
1.2.2 ÜBER- UND UNTERDOSIERUNG VON OPIOIDEN	8
1.3 BESTEHENDE ERKENNTNISSE ZUM NARKOSEMONITORING	11
1.3.1 MESSMETHODEN DER RELAXIERUNG UND SEDIERUNGSTIEFE	11
1.3.2 INTRAOPERATIVES NOZIZEPTIONSMONITORING	12
1.4 FRAGESTELLUNG	14
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>16</b>
2.1 STUDIENDESIGN	16
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV	17
2.3 ANÄSTHESIEVERFAHREN	18
2.4 DIE NOZIZEPTIONSMONITORE	20
2.5 VERBLINDUNG	23
2.6 PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	24
2.7 FALLZAHLSCHÄTZUNG	29
2.8 STATISTISCHE METHODEN	30
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	32
3.2 PRIMÄRER ENDPUNKT	35
3.3 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE	38
3.3.1 KLINISCHE PARAMETER	38
3.3.2 HORMONELLE STRESSANTWORT	39
3.4 INTRAOPERATIVE PARAMETER	42
3.5 POSTOPERATIVE PARAMETER	47
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>48</b>
4.1 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE IN DIE AKTUELLE LITERATUR	49
4.1.1 PROOF OF PRINCIPLE	49
4.1.2 INTRAOPERATIVE VERWENDUNG DER NOZIZEPTIONSMONITORE	50
4.2 BISHERIGER WISSENSSTAND ZU DEN NOZIZEPTIONSMONITOREN	53
4.2.1 SPI UND NOL	53
4.2.2 PUPILLOMETRIE	56
4.2.3 LIMITATIONEN DER MONITORE	60
4.3 DIE HORMONELLE STRESSREAKTION	63
4.4 KONKLUSION UND AUSBLICK	65
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>67</b>

6. ABSTRACT	68
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	69
8. LITERATURVERZEICHNIS	71
9. ANHANG	79
9.1 DISSERTATIONSBEZOGENE PUBLIKATION	79
10. DANKSAGUNG	80
11. LEBENSLAUF	81
12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	82

## 1. Einleitung

### 1.1 Entwicklung und Hintergrund der multimodalen Allgemeinanästhesie

Als William Morton 1846 die erste Ethernarkose durchführte, legte er den Grundstein für die Entwicklung der Anästhesiologie (Shafer 2011). Lange Zeit wurden ausschließlich volatile Anästhetika benutzt, um alle drei Säulen einer Allgemeinanästhesie abzudecken: Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxation (Shafer 2011, Mulier und Dekock 2017, Brown et al. 2018). Die hierfür benötigten großen Mengen der Narkosegase führten zu erheblichen Nebenwirkungen wie hämodynamischer Instabilität und starker postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Trotz hoher Dosierung konnten Inhalationsanästhetika alleine nicht zuverlässig alle Komponenten einer Allgemeinanästhesie abdecken; Berichte von intraoperativen Wachheitserlebnissen oder starken Schmerzen waren keine Seltenheit (Shafer 2011).

Die erste Beschreibung einer balancierten, multimodalen Narkose lieferte genau hundert Jahre später Cecil Gray: dieser erarbeitete 1946 eine Allgemeinanästhesie mit intravenösen beziehungsweise volatilen Substanzen für jede einzelne der drei Komponenten. Gray's Methode wird als Revolution der modernen Anästhesiologie bezeichnet und bildet noch heute das Fundament jeder Vollnarkose bestehend aus Hypnotikum, Analgetikum und Muskerelaxanz (Shafer 2011).

Da einerseits eine unzureichende Narkose schwerwiegende Folgen haben kann und andererseits jede der verwendeten Substanzen Risiken und unerwünschte Arzneimittelwirkungen birgt, ist das Erreichen einer optimalen Überwachung und Dosierung der drei Komponenten von großer Relevanz.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Messung der intraoperativen nozizeptiven Antwort. Die neuronale Verarbeitung eines potentiell gewebschädigenden Reizes ist auch bei medikamentös induzierter Bewusstlosigkeit vorhanden (Cividjian et al. 2017). Bei der Diskussion eines intraoperativen Nozizeptionsmonitorings gilt grundsätzlich folgende Unterscheidung zwischen Schmerzen und Nozizeption; Schmerz kann als eine subjektive Wahrnehmung eines potentiell gewebschädigenden Reizes beschrieben werden. Diese kann definitionsgemäß bei einem bewusstlosen Menschen in Allgemeinanästhesie ohne Wahrnehmung und mit einer medikamenteninduzierten transienten anterograden Amnesie

nicht vorhanden und somit auch nicht messbar sein (Ledowski 2019). Nozizeption ist die physiologische Reaktion auf einen solchen Reiz, welche das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems mittels verschiedener zentralnervöser Leitbahnen zugunsten eines erhöhten Sympathikotonus verschiebt und folglich anhand hämodynamischer und anderer klinischer Parameter gemessen werden kann (Cividjian et al. 2017, Ledowski 2019).

Schmerz und Nozizeption können auch bei vollem Bewusstseinszustand gemeinsam oder einzeln auftreten, da große interindividuelle Unterschiede bestehen und beispielsweise nicht jeder nozizeptiv prozessierte Reiz auch subjektive Schmerzen auslöst (Ledowski 2019). Die nozizeptive Reaktion ist eine der führenden Ursachen für intraoperative hämodynamische Instabilität und die Entwicklung postoperativer chronischer Schmerzsyndrome (Brown et al. 2018). Die analgetische Säule der Allgemeinanästhesie trägt folglich in erheblichem Maße zur Sicherheit der Narkose bei.

Laut einer Umfrage des Projektes Schmerzfreies Krankenhaus sind 55 % der befragten Patientinnen und Patienten in deutschen Krankenhäusern mit ihrer postoperativen Schmerztherapie unzufrieden (Maier et al. 2010). Schmerzfreiheit wird als Menschenrecht bezeichnet. Dennoch hat die Inzidenz von mittelstarken bis starken postoperativen Schmerzen in den letzten Jahrzehnten kaum abgenommen und liegt noch immer zwischen 20 und 80 % (Ledowski 2019).

Starke postoperative Schmerzen werden durch unzureichende intraoperative Analgesie begünstigt (Brown et al. 2018), können aber auch Folge einer übermäßigen Opioidtherapie sein; in diesem Fall spricht man von einer Opioid-induzierten Hyperalgesie (Santonocito et al. 2018). Die Leitsubstanzen der perioperativen Analgesie sind die Opioide, welche ein weites Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit sich bringen, nicht zuletzt die hämodynamische Suppression (Brown et al. 2018).

Große Mengen Opioide werden mit dem Risiko einer Abhängigkeitssymptomatik in Verbindung gesetzt (Brummet et al. 2017), erhöhen das Risiko für eine Postoperative Kognitive Dysfunktion (Olotu et al. 2019) und erschweren die postoperative Erholung (Gustafsson et al. 2018). Eine optimale Steuerung der intraoperativen Analgesie und Vermeidung von Opioid- Über- oder Unterdosierung ist folglich sowohl für die Sicherheit und Verträglichkeit der Narkose als auch für das Outcome der Patientinnen und Patienten erstrebenswert.

## 1.2 Analgesie mit Opioiden im Rahmen der Allgemeinanästhesie

### 1.2.1 Grundlagen der Allgemeinanästhesie

Ziel der Allgemeinanästhesie ist es, optimale Bedingungen für eine chirurgische Intervention zu schaffen. Dazu gehören in den meisten Fällen die Bewusstlosigkeit, die Schmerzstillung und die Muskelrelaxierung (Gruenewald und Dempfle 2017). Diese drei Säulen der Allgemeinanästhesie werden durch Medikamente verschiedener Wirkungsgruppen abgedeckt, welche oftmals auf mehr als einen der erwähnten Säulen wirken (Gruenewald und Dempfle 2017).

An Stelle der Ethergase als Hypnotikum traten zunächst 1951 das bromhaltige Halothan und anschließend die Flurane Isofluran, Sevofluran und Desfluran in den 1960er Jahren. Zusätzlich zu den Narkosegasen wurden Medikamente zur intravenösen Applikation entwickelt; den Barbituraten wie Thiopenthal folgte in den 1980er Jahren Propofol, welches bis heute das meistgenutzte intravenöse Hypnotikum ist (Wong 2003).

Der Nutzen einer zusätzlichen Muskelrelaxierung für die endotracheale Intubation, die voranschreitenden chirurgischen Interventionsmöglichkeiten und maschinelle Beatmung wurde im Verlauf des 20. Jahrhunderts immer deutlicher (Cook und Simons 2021). 1947 bewies Scott Smith die muskelrelaxierende Wirkung mit fehlender Inhibition des zentralen Nervensystems (ZNS) von Curare im Eigenexperiment (Wong 2003). Curare war bereits 1946 Teil von Grey's erster multimodalen, balancierten Anästhesie (Shafer 2011), seitdem wurden die Muskelrelaxanzien kontinuierlich weiterentwickelt. Es entstanden die depolarisierenden (Succinylcholin) und die nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien (u.a. Rocuronium, Mivacurium, Cisatracurium), welche bis heute im klinischen Alltag gebraucht werden (Cook und Simons 2021).

Auch die Analgesie wurde im letzten Jahrhundert stetig optimiert. Der Gebrauch der Mohnpflanze (*Papaver somniferum*) und ihrer natürlichen Alkaloide als weit verbreitetes Rausch- und Schmerzmittel reicht vermutlich bis in die Jungsteinzeit zurück (Floyd und Warren 2017). Mit der Weiterentwicklung der chemisch-pharmazeutischen Technologie konnten im Laufe des 20. Jahrhunderts immer neue Formen des ursprünglichen Opiums entwickelt werden (Floyd und Warren 2017). Die Opioid-Analgetika im Rahmen der

Allgemeinanästhesie werden anhand der Leitsubstanz Fentanyl eingeordnet, die meist benutzten Präparate sind Fentanyl, Sufentanil, Remifentanil und Alfentanil (Karow und Lang-Roth 2011).

Remifentanil nimmt in dieser Reihe aufgrund seiner einzigartigen pharmakokinetischen Eigenschaften einen besonderen Platz ein. Durch den hydrolytischen Abbau durch ubiquitär vorhandene, unspezifische Esterasen ist die Metabolisierung nicht abhängig von der Nierenfunktion. Mit drei bis vier Minuten hat es die kürzeste Wirkdauer aller Opioidanalgetika. Diese niedrige kontextsensitive Halbwertszeit ohne Kumulationseffekt erlaubt eine präzise Steuerung und kurzfristige Unterbrechung der Analgesie, Patientinnen und Patienten zeigen auch bei langfristiger Remifentanil-Infusion keine Anzeichen eines Analgetika-Überhangs. Die Erholung nach Allgemeinanästhesie ist auch bei kumulativen Dosen prompt, Patienten erlangen rasch das Bewusstsein zurück und zeigen eine niedrige Zeit von Unterbrechung der Narkose bis zur Extubation im Vergleich zu anderen standardmäßig benutzten synthetischen Opioiden (Davis et al. 2000). Somit ermöglicht Remifentanil eine präzise steuerbare, zeit- und somit kosteneffiziente Narkose und hat sich in den letzten Jahren als suffiziente und beliebte Methode für die Allgemeinanästhesie und Analgosedierung bewiesen (Zöllner und Schäfer 2007, Santonocito et al. 2018).

### **1.2.2 Über- und Unterdosierung von Opioiden**

Sowohl die Über- als auch für die Unterdosierung von Opioiden kann zahlreiche negative Auswirkungen auf den perioperativen Verlauf haben. Die beiden häufigsten Gründe für Angst vor einer Vollnarkose sind laut einer Querschnittsstudie von Ruhaiem et al. die Angst vor postoperativen Schmerzen bei 77,3% und die Angst vor intraoperativer Wachheit (Awareness) bei 73,7% der Patientinnen und Patienten (Ruhaiem et al. 2016).

Postoperative Schmerzen sind als chirurgische Komplikation zu werten (Bonnet 2007). Sie erschweren die postoperative Erholung (Bonnet und Marret 2007, Gustafsson et al. 2018) und erhöhen das Risiko eines chronischen postoperativen Schmerzsyndroms (Tawfic et al. 2017). Die Verarbeitung eines nozizeptiven Reizes im ZNS ist auch unter Sedierung mit einem Hypnotikum nicht ausgeschaltet und bleibt selbst unter Analgesie mit einem Opioid teilweise aktiv (Cividjian et al. 2017, Lichtner et al. 2017). Die Begünstigung der Entwicklung eines chronischen postoperativen Schmerzsyndroms durch den Übergang von



intraoperativer Nozizeption zu chronischen neuropathischen Schmerzen wird diskutiert (Lake 2014, Brown et al. 2018). Eine zu niedrige Dosis des Analgetikums oder des Hypnotikums begünstigt intraoperative Wachheit, sogenannte Awareness, welche im Verlauf schwerwiegende psychiatrische Folgen haben kann. Dazu gehören Angststörungen und Post-Traumatische Belastungsstörungen (Chiang et al. 2017). Die Inzidenz von Awareness steht zur Diskussion und wird auf circa 1:800 geschätzt (Tasbihgou et al. 2017). Andere Autoren berichten von einer Inzidenz von bis zu 1:100 in Hochrisikokollektiven (Avidan et al. 2011). Eine inadäquate perioperative Analgesie kann in Kombination mit einer zu niedrigen Dosis des Hypnotikums zu Episoden intraoperativer Wachheit mit stärksten Schmerzen führen und hat folglich potentiell schwere Konsequenzen.

Doch auch eine übermäßige Opioid-Therapie sollte vermieden werden. Die Empfehlungen der Gesellschaft für *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS®) sprechen sich für eine Opioid-sparende oder sogar Opioid-vermeidende postoperative Schmerztherapie aus. Diese ist mit einer schnellen postoperativen Mobilisierung und einer niedrigeren Komplikationsrate bei kolorektalen Eingriffen assoziiert (Gustafsson et al. 2018). Auch zur Eingrenzung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist es ratsam, Opioid-sparend zu arbeiten. Zu diesen zählen unter anderem postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), Konstipation, Kognitive Dysfunktion, Vigilanzminderung, Schlafstörungen (Rogers 2013), hämodynamische Instabilität, respiratorische Insuffizienz und nicht zuletzt das Risiko einer Toleranzentwicklung und Abhängigkeitserkrankung (Lavand 'homme und Steyaert 2017).

Die PONV ist eine häufige Komplikation der Allgemeinanästhesie und tritt bei 50% (Übelkeit) beziehungsweise 30% (Erbrechen) aller Patientinnen und Patienten auf (Gustafsson et al. 2018). In schweren Fällen kann sie zu Dehydrierung, verspäteter Nahrungsaufnahme und verlängerter Liegedauer führen (Gustafsson et al. 2018). Frauenknecht et al. schlussfolgern aus einer Metaanalyse im Jahr 2018, dass die intraoperative Verwendung von Opioiden postoperative Schmerzen nicht verringert und mit einem erhöhten Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen assoziiert ist (Frauenknecht et al. 2019). Das Vorkommen einer PONV steigt bei höheren Opioid-Dosen (Apfel et al. 2012).

Große Mengen Hypnotika und Opioidanalgetika werden mit einer Gefahr für postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) und postoperatives Delir in Verbindung gebracht (Olotu et al. 2019). Doch auch postoperative Schmerzen erhöhen das Risiko für eine POCD. Die

Inzidenz der POCD wird bei Patientinnen und Patienten im Alter von über 70 Jahren auf 30 - 50% geschätzt (Olotu et al. 2019). Im Hinblick auf die sich rasch entwickelnde demographische Situation einer alternden Bevölkerung in Deutschland ergibt sich hieraus eine dringliche Relevanz für die Vermeidung einer Über- oder Unterdosierung von Narkosemitteln und Opioidanalgetika (Olotu et al. 2019).

Die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung darf nicht unterschätzt werden; in einer retrospektiven Datenanalyse von Brummet et al. führte bei einem von 16 zuvor Opioid-naiven US-amerikanischen Patienten eine perioperative Opioid-Therapie nach Entlassung zu einer Langzeiteinnahme mit Abhängigkeitssymptomatik (Brummet et al. 2017).

Auch die Wahrscheinlichkeit einer Hyperalgesie nach Opioidtherapie (Opioid-induced Hyperalgesia; OIH) steigt bei großen Dosierungen (Zöllner und Schäfer 2007, Santonocito et al. 2018). Als Grund hierfür wird eine Toleranzentwicklung aufgrund einer Schwächung der deszendierenden Schmerz-inhibition durch negative Rückkopplung bei exzessiver Opioidgabe diskutiert (Zöllner 2010, Chapman und Vierck 2017).

Die Anzeichen dafür, dass ein sparsamer Umgang mit Opioiden in der Anästhesiologie Vorteile für die Patientinnen und Patienten hat, haben sich im letzten Jahrzehnt verdichtet (Elkassabany und Mariano 2019). Nicht nur die Reduktion der Opioiddosen steht zur Diskussion; es finden sich zudem immer mehr Verfechterinnen und Verfechter eines Opioid-freien Narkoseregimes (Mulier und Dekock 2017, Elkassabany und Mariano 2019). Die Entwürfe reichen von einem Opioid-freien intraoperativen Narkoseprotokoll bis zum vollkommenen Verzicht auf Opioide und das Ausweichen auf nicht-Opioid-Analgetika, Adjuvantien und Koanalgetika im gesamten perioperativen Verlauf (Mulier und Dekock 2017, Elkassabany und Mariano 2019).

### **1.3 Bestehende Erkenntnisse zum Narkosemonitoring**

#### **1.3.1 Messmethoden der Relaxierung und Sedierungstiefe**

Der Anspruch an die moderne Allgemeinanästhesie ist nicht nur die optimale Abdeckung der drei bereits besprochenen Säulen, sondern auch die zuverlässige Messung dieser einzelnen Komponenten, um eine sichere, individuelle Narkose zu gewährleisten und das bestmögliche Outcome zu ermöglichen.

Die derzeit am zuverlässigsten messbare Säule der Allgemeinanästhesie ist die Muskelrelaxierung (Gruenewald und Dempfle 2017), welche durch die Relaxometrie präzise steuerbar ist (Mencke, Schmetz et al, 2015). Meist wird hierfür im klinischen Alltag eine Ermittlung der Train-Of-Four (TOF) Zahl und des TOF-Quotienten mittels Akzeleromyographie verwendet (Cook und Simons 2021).

Die zwei verbleibenden Säulen der Allgemeinanästhesie sind definiert durch zwei der am schwierigsten zu objektivierenden Modalitäten des menschlichen Organismus: dem Bewusstsein und den körperlichen Schmerzen beziehungsweise der Nozizeption. Die neurobiologischen Grundlagen des Bewusstseins und der medikamentös induzierten Bewusstlosigkeit sind insgesamt zwar viel beforscht aber nicht ausreichend ergründet (Flohr 2006). Es ist kein Geheimnis, dass der Bewusstseinszustand einer Patientin oder eines Patienten in Allgemeinanästhesie noch immer nicht exakt zu bestimmen ist. EEG-basierte Messmethoden der Bewusstlosigkeit oder Sedierungstiefe sind in vielen Kliniken Teil der standardmäßigen Ausstattung. Ansätze für diese Messungen sind Veränderungen verschiedener Frequenzbereiche sowie das Auftreten spezifischer EEG-Muster (Kreuzer 2017). Der Bispektralindex (BIS) ist der meistverwendete Monitor der Sedierungstiefe. Bis zu seiner Entwicklung in den 1990er Jahren mussten sich Narkoseärztinnen und -ärzte ausschließlich auf indirekte Anzeichen für eine inadäquate Narkosetiefe verlassen; dazu zählen ein Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks und intraoperative Bewegungen (Myles et al. 2004). Der Gebrauch des BIS-Monitorings zeigt kürzere Erholungszeiten sowie eine Verringerung der Time-To-Extubation (Chiang et al. 2018). Der BIS zeigt jedoch keine zuverlässige Reaktion auf nozizeptive Reize (Gruenewald et al. 2015). Bei Verwendung von volatilen Anästhetika kann die endtidale Konzentration zum Titrieren gebraucht werden

(Avidan et al. 2008). Eine vergleichbare Messmethode für die Beurteilung der Hypnotikadosis im Rahmen einer Totalen Intravenösen Anästhesie (TIVA) existiert nicht.

### 1.3.2 Intraoperatives Nozizeptionsmonitoring

Bis heute wird die Opioiddosis in Allgemeinanästhesie nach klinischem Standard anhand der Einschätzung klinischer Surrogatparameter titriert. Dazu gehören Herzfrequenz, Blutdruck, Schwitzen, Tränenfluss und Gesichtsfarbe. Messmethoden der nozizeptiven Reaktion sind noch nicht Teil der standardmäßigen Ausstattung (Meijer et al. 2019). Als Medizinprodukt eingeführt und auf dem Markt erhältlich ist derzeit eine Anzahl an zugelassenen und in Validierungsstudien getesteten Nozizeptionsmonitore (*Nociception Monitoring Devices*). Der Vorteil dieser Geräte für eine optimale Analgesie vor allem in Bezug auf die intraoperative Opioiddosis und die postoperative Erholung sind Bestand aktueller Forschung. Diese Arbeit soll einen Beitrag zu einer evidenzbasierten, sinnvollen und kalkulierten Verwendung von Nozizeptionsmonitoren leisten.

Auch bei fehlendem Bewusstsein reagiert der Körper wie bereits erläutert auf Schmerzreize mit unspezifischen Zeichen der Sympathikusaktivierung beziehungsweise Abnahme des Parasympathikotonus wie Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks, Tränenfluss, Schwitzen und Muskelkontraktionen oder Abwehrbewegungen (Cividjian et al. 2017, Gruenewald und Dempfle 2017, Lichtner et al. 2018). Diese sind als Surrogatparameter für Nozizeption zu betrachten (Lichtner et al. 2018), sie geben keinen Hinweis auf die Kausalität des steigenden Sympathikotonus. So ist beispielsweise eine hämodynamische Reaktion bei Sympathikusaktivierung durch andere Faktoren wie Hämorrhagie nicht auszuschließen.

Die Aktivierung des vegetativen Nervensystems unterliegt einer großen Anzahl physiologischer Prozesse und zeigt interindividuelle Unterschiede (Funcke et al. 2017). Als nicht-analgetische Einflussfaktoren auf die nozizeptive Antwort werden unter anderem die Gabe von hämodynamisch wirksamen Substanzen wie Beta-Blockern, Atropin und Katecholaminen (Höcker et al. 2010) sowie das Anästhesieregime (Ledowski et al. 2005) beschrieben. Eine Interventionsstudie an gesunden Probandinnen und Probanden von Lichtner et al. zeigte, dass auch bei analgetisch wirksamen Dosierungen von Opioiden (in diesem Fall Remifentanyl) und Abwesenheit einer klinischen Antwort auf einen nozizeptiven

Reiz, die Reizweiterleitung und -verarbeitung im ZNS vorhanden ist. Die Aktivierung der nozizeptiven neuronalen Antwort in Rückenmark und Gehirn verbleibt bei normalen klinischen Dosierungen von Remifentanyl bei circa 40% der Ausgangsaktivierung als Antwort auf denselben Reiz (Lichtner et al. 2018).

Das Ziel in der Entwicklung der Nozizeptionsmonitore ist es, diese nozizeptive Antwort objektivieren zu können, um sie zur präzisen Steuerung der analgetischen Komponente einer Allgemeinanästhesie zu nutzen. Zahlreiche Studien zeigen eine Überlegenheit einzelner Monitore gegenüber der alleinigen Beurteilung klinischer Surrogatparameter in der Fähigkeit, eine nozizeptive Antwort zu erkennen. Es wurde vermehrt gezeigt, dass die kalkulierten Indices proportional sowohl zur Intensität des applizierten Stimulus ansteigen als auch zur verabreichten Dosis Analgetikum abfallen. Zu unterscheiden sind Monitore, welche einen einzelnen klinischen Parameter messen (beispielsweise die Pupillenreaktion mittels Pupillometrie) und solche, welche multiparametrisch aufgebaut sind (beispielsweise die Messung der Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und Veränderung der Pulscurvenamplitude mittels Photoplethysmographie).

## 1.4 Fragestellung

Die Überlegenheit der besprochenen Monitore, Schmerzreize bei Patientinnen und Patienten in Allgemeinanästhesie zu erkennen und gemäß ihrer Intensität zu bewerten, wird in zahlreichen klinischen Studien dargelegt. Zudem stellen diese Monitore das Gleichgewicht aus Analgesie und Nozizeption proportional zur verabreichten Opioiddosis dar.

Für die vorliegende Arbeit wurden drei Nozizeptionsmonitore ausgewählt, darunter die Pupillometrie mittels AlgiScan (IdMed, Marseille, Frankreich) und zwei multiparametrische Monitore; der Surgical Pleth Index (SPI, CARESCAPE B650; General Electric Healthcare, Helsinki, Finnland), und der Nociception Level Index (NoL, PMD200; MedaSense Biometrics Ltd., Ramat-Gan, Israel). Die Pupillometrie misst den Pupillendilatationsreflex als Reaktion auf einen vom Monitor applizierten elektrischen Reiz. Der SPI und der NOL werden von den Geräten aus Parametern der photoplethysmographisch gemessenen Puskurve errechnet, unter anderem aus der Pulscurvenamplitude, der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität. Der NOL misst zusätzlich den galvanischen Hautwiderstand, die Hauttemperatur und mit einem Bewegungsdetektor eine eventuell vorhandene Fingerbewegung. In diesen drei Interventionsgruppen wurde die intraoperative Analgesie nach Vorgaben des jeweiligen Nozizeptionsmonitors gesteuert. Dem gegenüber stand eine Kontrollgruppe, in welcher die Analgesie nach aktuellem Standard anhand der klinischen Einschätzung dosiert wurde. Es wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie an 96 Patienten durchgeführt, die eine Radikale Retropubische Prostatektomie (RRP) im Prostatakrebszentrum der Martini-Klinik am UKE GmbH und somit eine Allgemeinanästhesie nach klinischem Standard der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Eppendorf erhielten.

Ziel der durchgeführten Studie war es, den Effekt einer Monitor-gesteuerten intraoperativen Dosierung von Remifentanyl auf verschiedene Outcome-Parameter zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war die mittlere intraoperativ verabreichte Menge Remifentanyl bei vergleichbarem nozizeptiven Potential der durchgeführten RRP. Die sekundären Endpunkte waren Parameter des postoperativen Verlaufs (u.a. Aufwach- und Erholungszeiten, Schmerzen und Analgetikabedarf im Aufwachraum sowie allgemeine Patientenzufriedenheit am zweiten postoperativen Tag und am Tag 21 nach der Operation)

und der Verlauf der Stresshormone Cortisol und Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) am Tag der Operation.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die MOGADA II (Monitor-guided Analgesia during general Anesthesia) Studie wurde als prospektive, randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Interventionsstudie durchgeführt.

Im Rahmen des Narkoseaufklärungsgesprächs wurde mindestens einen Tag vor dem Eingriff eine schriftliche Einwilligung durch die aufklärende Anästhesistin oder den aufklärenden Anästhesisten eingeholt.

Die Datenerhebung erfolgte monozentrisch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Kooperation mit dem Prostatakrebszentrum der Martini-Klinik am UKE GmbH. Zusätzlich zur Erhebung der Daten im perioperativen Setting wurde jeweils zwei Tage und drei Wochen postoperativ eine freiwillige Befragung der Patienten mittels Fragebögen durchgeführt.

Die Studie wurde am 31. Juli 2017 durch die Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer, mit einem positiven Votum bewilligt (Referenznummer PV5586) und im Studienregister ClinicalTrials.gov (Identifikationsnummer ‚NCT03303651‘) online registriert.



## **2.2 Patientenkollektiv**

Eingeschlossen wurden 96 männliche Patienten über 18 Jahren mit ASA (American Association of Anesthesiology) Klasse II-III, die für eine offene RRP aufgrund eines Prostatakarzinoms geplant waren. Patienten, bei denen eine Roboter-assistierte Radikale Prostatektomie (RARP) durchgeführt wurde, wurden für die Studie nicht erwogen.

Weitere Ausschlusskriterien waren chronische Schmerzsyndrome sowie Dauermedikation mit Analgetika, Einnahme von Pharmazeutika, welche das autonome Nervensystem beeinträchtigen (zum Beispiel Beta-Blocker oder Herzglykoside), Augenerkrankungen mit Einschränkung der Pupillenreaktion, implantierte Herzschrittmacher, hochgradige Herzrhythmusstörungen (zum Beispiel Vorhofflimmern) sowie präoperative Steroidtherapie.

Nach Einwilligung wurden die Patienten nach einer Computer-generierten Liste in zwölf-Gruppen einer der vier Kohorten zugeteilt. Dies geschah mittels blickdichter Umschläge, welche durch eine unabhängige Study Nurse angefertigt und am Tag der OP durch das Studienteam geöffnet wurden.

### 2.3 Anästhesieverfahren

Die perioperative Versorgung der Patienten erfolgte in allen Studienarmen nach aktuellsten klinischen Standards und Standard Operating Procedures der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Eppendorf. Bei Ankunft in der Narkoseeinleitung etablierte das Anästhesieteam konvektive Wärmung zur Vermeidung von perioperativer Hypothermie und legte einen peripher-venösen Zugang für die erste Blutentnahme und die Verabreichung der narkoseeinleitenden Medikamente. Das Routinemonitoring wurde mit Herzfrequenz, Elektrokardiographie, Pulsoxymetrie, nicht-invasiver Blutdruckmessung, zentraler Temperaturmessung und nach endotrachealer Intubation zusätzlich mit Kapnometrie etabliert.

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach adäquater Präoxygenierung mit einer standardisierten kontinuierlichen Dosis Remifentanyl von 0,4 µg/kg/min über einen Perfusor, gefolgt von einem Propofol-Bolus von 2 mg/kg Körpergewicht. Nach Muskelrelaxierung mit Mivacurium 0,1 mg/kg wurde der Atemweg mittels endotrachealer Intubation gesichert. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Tidalvolumen von 7 ml/kg und einer Beatmungsfrequenz, die Normokapnie sicherstellte. Der Cuffdruck wurde während des Eingriffs unter 30 mmHg gehalten. Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte mit Propofol 5 mg/kg/h und Remifentanyl 0,2 µg/kg/min bis zum Beginn der chirurgischen Intervention, im Studienprotokoll definiert als Zeitpunkt des Hautschnitts. Die Hypnose wurde anhand eines kontinuierlichen BIS-Monitorings (Infinity BISx Smart Pod, Dräger, Lübeck, Deutschland) mit einem Zielbereich des BIS von 40-50 adjustiert. Nach Narkoseeinleitung wurde eine intermittierende Akzeleromyographie (Infinity™ Trident NMT SmartPod™, Dräger, Lübeck, Deutschland) an einem Daumengrundgelenk implementiert. Die Messung erfolgte alle fünf Minuten bei einer Stimulation mit 60 mA und die Aufrechterhaltung eines Train Of Four (TOF) - Index von unter zwei Antworten, entsprechend einer über 95 %-igen Rezeptorblockade (Cook und Simons 2021) mittels kontinuierlicher Mivacuriuminfusion über einen Perfusor zur Sicherstellung einer tiefen Muskelrelaxierung. Die Mivacuriuminfusion wurde standardmäßig bei Absehbarkeit des Operationsendes unterbrochen, sodass die Patienten zum Ende der Narkose einen TOF-Quotienten (die muskuläre Antwort auf den vierten Reiz in Verhältnis zum ersten Reiz) von über 90 % erreichen konnten. Bei persistierender neuromuskulärer Blockade wurde eine medikamentöse Antagonisierung mit Neostigmin 0,5 mg i.v. durchgeführt.

Gemäß klinischem Standard erhielten die Patienten bei Bedarf eine kontinuierliche Katecholamintherapie mit Noradrenalin zur Gewährleistung eines mittleren arteriellen Drucks von über 65 mmHg.

Die Adjustierung der Remifentanil-Dosierung erfolgte nach Empfehlung der Analgesimonitore bzw. bei Patienten der Kontrollgruppe nach klinischer Einschätzung (v.a. Blutdruck, Herzfrequenz, Transpiration und Lacrimation) der Anästhesistin oder des Anästhesisten.

## 2.4 Die Nozizeptionsmonitore

Zum Einsatz kamen drei bereits für den klinischen Alltag zugelassene, nicht-invasive Nozizeptionsmonitore, die untereinander und zusätzlich mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden. Alle drei Monitore ermitteln einen Analgesie-Index, welcher intraoperativ als Parameter für die Steuerung der Opioid-Dosis verwendet wurde. Die drei verwendeten Nozizeptionsmonitore wurden zuvor durch diverse Studien im experimentellen Umfeld getestet und validiert (Gruenewald et al. 2013, Gruenewald et al. 2014, Ben-Israel et al. 2013). In einer Vorläuferstudie der Arbeitsgruppe Neuromonitoring der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des UKE (Funcke et al. 2017) wurden der CARESCAPE B650 und der AlgiScan unter standardisierten Umständen in Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl getestet. Hierbei wurde die Reaktion der Monitore sowie der klinischen Parameter auf standardisierte Schmerzreize bei zunehmender Opioid-Dosis überprüft.

Der CARESCAPE B650 der Firma GE (General Electrics) Healthcare, Helsinki, Finnland errechnet den Surgical Pleth Index (SPI) aus Herzfrequenzvariabilität sowie Veränderungen der Pulskurvenamplitude in der peripheren Photoplethysmographie in der Fingerpulsoxymetrie. Aus diesen Werten wird mittels eines integrierten Algorithmus (Huiku et al. 2007) ein numerischer Index ermittelt. Dieser reicht von 0 (niedriger Sympathikotonus) bis 100 (hoher Sympathikotonus). Laut Hersteller sollte dieser Index intraoperativ einen Bereich von 20-50 nicht über- oder unterschreiten, um eine optimale Analgesie unter Vermeidung einer Opioid-Überdosierung zu gewährleisten (Chen et al. 2010, Bergmann et al. 2013, Gruenewald et al. 2014). Der Index wird nach einer initialen Kalibrierung kontinuierlich ermittelt, ein Schmerzreiz führt zu einem Anstieg des Indexes. Eine Erhöhung der Opioiddosis soll den Index senken beziehungsweise den Anstieg des Indexes in Folge eines Reizes verhindern oder abmildern.

Der AlgiScan der Firma IdMed, Marseille, Frankreich, besteht aus einer tragbaren Infrarot-Kamera und Anschlüssen für zwei Hautelektroden. Der Pupillary Pain Index (PPI) - Modus ermittelt die Veränderung des Pupillendurchmessers in mm (Guglielminotti et al. 2013). Das Gerät wird bei Messung vor ein Auge des Patienten gehalten und erkennt die Pupille mittels einer Infrarot-Videoaufzeichnung. Diese wird mit einer Frequenz von 67 Hz und einer Präzision von 0,05 mm gemessen, errechnet wird hierbei der PPI. Dieser bewegt sich in

einem Bereich von 1 bis 9, wobei 1 eine tiefe und 9 eine zu leichte Analgesie anzeigen soll. Das Gerät sendet automatisch ansteigende elektrische Stimuli (10 - 60 mA) über Elektroden auf dem volaren Unterarm des Patienten, welche die nozizeptive Schwelle überschreiten. Somit sinkt der Parasympathikotonus und durch das Gegenspiel des M. dilatator pupillae zum M. sphincter pupillae kommt es zu einer Erweiterung der Pupille; es kommt zum Pupillen-Dilatations-Reflex (Chapman et al. 1999). Dieser wird durch den AlgiScan standardisiert in Millimetern gemessen. Wenn eine Veränderung des Pupillendurchmessers von über 13 % erreicht ist, werden die Stimulationen unterbrochen. Wenn eine Erweiterung der Pupille von über 13 % bereits bei der geringsten elektrischen Stimulation erreicht wird (10 mA), unterbricht das Gerät die Stimuli und zeigt den maximalen PPI von 9 und somit eine starke Nozizeption an. Ein PPI von 1 wird erreicht, wenn die Pupillenreaktion nach der maximalen elektrischen Stimulation mit 60 mA weniger als 5 % beträgt und somit keine verbleibende Nozizeption gemessen wird. Eine optimale intraoperative Analgesie ist laut Herstellerangaben mit einem PPI zwischen 2 und 3 erreicht.

Der PMD200 der Firma MedaSense Biometrics Ltd., Ramat-Gan, Israel, ermittelt den NOL (Nociception Level) anhand eines Fingersensors, welcher mit einer Photoplethysmographie sowie einer Impedanzmessung ausgestattet ist. Das Gerät ermittelt multiparametrisch kontinuierlich den NOL aus Herzfrequenz und ihrer Variabilität, der Pulswellenamplitude, der Hautleitfähigkeit und ihrer Fluktuation, Temperatur und Fingerbewegungen. Der integrierte Algorithmus des Gerätes ermittelt aus diesen Variablen einen Index zwischen 0 (kein Schmerzempfinden) und 100 (hohes Schmerzempfinden). Ein NOL zwischen 10 und 25 zeigt hierbei gemäß Herstellervorgaben eine optimale intraoperative Analgesie an.

Der SPI sowie der NOL wurden durchgängig gemessen und bei Abweichung aus dem Referenzbereich zur Angleichung der Remifentanil-Laufrate genutzt. Der PPI wurde 5-minütlich durch die betreuende Anästhesistin oder den betreuenden Anästhesisten gemessen. Bei Über- oder Unterschreiten des SPI oder NOL musste der Wert jeweils 60 (SPI) bzw. 30 (NOL) Sekunden über oder unter der jeweiligen Schwelle liegen, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen. Bei Überschreiten des jeweiligen Referenzbereiches (SPI > 50, PPI > 3, NOL > 25) wurde die Remifentanil-Laufrate um 0,03 µg/kg/min erhöht sowie ein Bolus von Remifentanil 30 µg verabreicht. Nach der Dosisänderung wurde beim SPI und NOL 5 Minuten bis zu einer weiteren Steigerung oder Reduktion gewartet, beim PPI wurde 5-minütlich gemessen und gegebenenfalls die Laufrate angepasst. Bei einem zu niedrigen

jeweiligen Analgesiescore (SPI < 20, PPI < 2, NOL < 10) wurde die Remifentanyl-Laufrate um 0,03 µg/kg/min reduziert und gegebenenfalls schließlich vollständig unterbrochen.

In der Kontrollgruppe erfolgte die Dosisanpassung anhand der klinischen Einschätzung der Anästhesistin oder des Anästhesisten. Dies erfolgte gemäß dem aktuellen klinischen Standard anhand der Beurteilung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, Tränenfluss, Bewegung des Patienten, Schwitzen und eines Anstiegs des driving pressure, der Druckamplitude zwischen Plateaudruck und PEEP (Positiver Endexpiratorischer Druck).

Alle Patienten erhielten vor der Narkoseausleitung ein intravenöses Nicht-Steroidales Analgetikum (Novaminsulfon 1 g oder bei vorbekannter Unverträglichkeit Paracetamol 1 g) sowie Clonidin 150 µg intravenös zur Prophylaxe von postoperativem Shivering.

## **2.5 Verblindung**

Die Datenerhebung erfolgte prospektiv und einfach verblindet. Die betreuende Anästhesistin oder der betreuende Anästhesist war nicht Mitglied der Forschungsgruppe Neuromonitoring oder auf sonstige Art in der vorliegenden Studie involviert. Eine Verblindung des Anästhesieteams vor und während der Narkose war nicht möglich, die Patienten wurden jedoch streng nach Studienprotokoll behandelt.

Postoperativ war das Team der PACU (Postanesthesia Care Unit) nicht über die Gruppenzuteilung der Patienten informiert und die postoperative Versorgung erfolgte nach dem Studienprotokoll verblindet zur Randomisierung zu einer der Studiengruppen. Somit wurde für die postoperativen Endpunkte eine doppelte Verblindung erreicht.

## 2.6 Primäre und Sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde die an Körpergewicht und Narkosedauer angepasste mittlere Remifentanil-Dosis festgelegt. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Zeit zwischen Ende der Propofol-Infusion bis zur Extubation, die Verweildauer in der PACU (Zeit zwischen Extubation und Entlassung auf Normalstation), das maximale Schmerzlevel erhoben mit NRS (Numerische Rating Skala) und die Gesamtmenge an Piritramid in der PACU, der perioperative Verlauf der Plasmakonzentration von ACTH und des Serumspiegels von Cortisol und die Gesamtzufriedenheit der Patienten mit Narkose und Schmerzmanagement am 21. postoperativen Tag. Es erfolgte des Weiteren eine explorative Erhebung und statistische Analyse multipler intraoperativer Daten; festgehalten wurden unter anderem die mittlere Noradrenalin-, Propofol- und Mivacurium-Dosis, Operationsdauer, der intraoperative Blutverlust, das Vorkommen einer vollständigen Unterbrechung der Remifentanil-Infusion sowie das Auftreten von intraoperativer Bewegung.

Zur Bestimmung der Stresshormone ACTH und Cortisol erfolgten Blutentnahmen zu vier festgelegten, einheitlichen Zeitpunkten; bei Anlage der ersten peripheren Venenverweilkanüle (*Baseline*), zum Zeitpunkt der Hautnaht (*Ende OP*) und bei Ankunft im Aufwachraum (*Nach Extubation*) sowie bei Erreichen der Kriterien zur Entlassung aus dem Aufwachraum (*Ende PACU*). Es wurden die Stresshormone ACTH (IMMULITE 2000XPi System, Siemens Healthineers Germany, Marburg) und Cortisol (Cobase 411 analyzer, Roche Germany, Mannheim) bestimmt. Gleichzeitig erfolgte die Bestimmung des Gesamt-Proteins im Plasma, um eventuelle Variabilität durch Hämorrhagie oder Hämodilution zu erkennen. Die Blutproben zur Bestimmung von Cortisol und Gesamt-Protein wurden für maximal zwei Stunden bis zur Analyse bei +8 °C gelagert. Zur Bestimmung des ACTH-Wertes erfolgte eine Probenentnahme in einer Ethylendiamintetraacetat (EDTA) - Monovette, diese wurde bis zur Analyse auf Eis gelagert und transportiert.

Bei Ankunft in der PACU oder zum erstmöglichen Zeitpunkt nach Extubation wurde das Schmerzlevel des Patienten mittels Numerischer Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 erfragt und die Herzfrequenz des Patienten festgehalten. Eine NRS von 0 bis 3 entsprach hierbei einem leichten bis moderaten Schmerz. Eine NRS von 4 oder höher zeigte einen



mittelstarken bis starken Schmerz an (Hjermstad et al. 2011), welcher gemäß klinischen Standards und laut Studienprotokoll die Verabreichung eines Analgetikums erfordert. Die Patienten wurden alle 15 Minuten zu ihrem Schmerzempfinden anhand der NRS befragt und bei NRS über 3 wurde eine einmalige intravenöse Dosis von 3,75 mg Piritramid verabreicht. Die Kriterien zur Entlassung aus dem Aufwachraum (*Fit For Discharge*) waren erreicht, wenn der Patient über 15 Minuten keinen mittelstarken oder starken Schmerz verspürt hatte (NRS  $\leq 3$ ), er wach und orientiert war, sich alle Vitalparameter sowie der Hämoglobinwert im Normbereich befanden und die Urinausscheidung klar war und über 400 ml betrug.

Als sekundäre Endpunkte wurden zusätzlich zum postoperativen Schmerzempfinden und Analgetikabedarf auch PONV sowie Shivering festgehalten. Alle Patienten wurden am zweiten postoperativen Tag besucht und zur Qualität der Erholung (Quality of Recovery, QoR) (Myles et al. 1999, Eberhart et al. 2002) sowie zu ihren postoperativen Schmerzen seit Verlassen der PACU befragt. Der QoR ist ein von Myles 1999 entwickelter Fragebogen, der als Kurzfassung des zuvor entwickelten QoR-40 anhand von 9 Fragen die subjektive postoperative Erholung aus Patientensicht erhebt. Die deutsche Übersetzung wurde 2002 von Eberhart et al. erstellt und in einer prospektiven Beobachtungsstudie anhand einer Kohorte von 577 Patientinnen und Patienten validiert. Der QoR-15 Fragebogen enthält Fragen zu Schmerzen, körperlicher Leistungsfähigkeit, vegetativen Funktionen und mentalem Status sowie allgemeinem Wohlbefinden. Für die vorliegende Studie wurde zusätzlich die Numerische Rating Skala für Schmerzen in Ruhe und in Bewegung erhoben.

Der Fragebogen wurde von den Patienten selbstständig ausgefüllt, um Beeinflussung durch das Studienteam zu vermeiden. Verständnisfragen wurden beantwortet.



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Prof. Dr. med. Christian Zöllner  
Klinikdirektor

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

PD Dr. med. Rainer Nitzschke  
Oberarzt

[r.nitzschke@uke.de](mailto:r.nitzschke@uke.de)

[www.uke.de](http://www.uke.de)

## The MOGADA Study Monitor-Guided Analgesia During General Anesthesia

### Patientenfragebogen zur postoperativen Erholung

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

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

#### Wie stark sind Ihre Schmerzen im Moment in Ruhe?

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

Kein Schmerz

Stärkst vorstellbar

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

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

Kein Schmerz

Stärkst vorstellbar

**Vielen herzlichen Dank für Ihre Mithilfe in der Studie!**

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

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

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



Abbildung 1: Fragebogen QoR



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

The MOGADA Study

Monitor-Guided Analgesia During General Anesthesia  
Fragebogen zur Postoperativen Erholung



Patientenaufkleber

Sehr geehrter Patient,

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

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

1. Haben Sie heute noch Schmerzen im DP-Gebiet?  ja  nein

Wenn ja, wie stark:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

kein Schmerz  $\longrightarrow$  stärkster vorstellbar

2. Haben Sie Probleme beim Wasserlassen?  ja  nein

3. Haben Sie Probleme mit dem Stuhlgang?  ja  nein

4. Waren Sie zufrieden mit der Narkose zur Operation?  
Geben Sie gerne eine Schulnote von 1 (sehr gut) bis 6 (unzureichend).

1 2 3 4 5 6

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

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

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

Abbildung 2: Fragebogen Erholung nach Klinikentlassung (Tag 21 postoperativ)

Einige der Patienten konnten aus organisatorischen Gründen erst am dritten postoperativen Tag befragt werden, in diesem Fall wurde rückblickend ihr Empfinden 48 Stunden nach dem Eingriff erfragt.

Zudem erhielten die Patienten zu diesem Zeitpunkt einen zweiten kurzen Fragebogen zu Beurteilung des Schmerzlevels nach Entlassung, welches sie in Form der NRS von null bis zehn angeben sollten. Des Weiteren wurde die allgemeine Zufriedenheit mit der Narkose in Schulnoten (1 - 6) erhoben. Wir baten die Patienten, uns diesen Fragebogen freiwillig am 21. postoperativen Tag in einem von uns zur Verfügung gestellten, vorfrankierten Briefumschlag zurückzuschicken.

Um das postoperative Schmerzniveau der Patienten in ein Verhältnis zu präoperativ bereits bestehenden Schmerzen zu setzen, wurden die Patienten auch präoperativ zu vorbestehenden Schmerzen befragt.

## 2.7 Fallzahlschätzung

Zum Zeitpunkt der Fallzahlplanung gab es keine veröffentlichten Daten zu mittleren Remifentanildosierungen bei einer RRP. Eine retrospektive Analyse vorhandener Narkoseprotokolle bei standardmäßiger Durchführung einer RRP der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Eppendorf ergab eine mittlere Remifentanil-Laufrate von 0,205 µg/kg/min.

Zur Fallzahlschätzung wurde in kontrollierten Pretests mit fünfzehn Patienten eine durchschnittliche intraoperative Remifentanil-Dosierung im normalen perioperativen Setting unter Gebrauch der drei getesteten Monitore gemäß Herstellervorschrift und Benutzerhandbuch erhoben. Der Median war 0,21 µg/kg/min (SD von 0,02 µg/kg/min) und die gruppenspezifischen Mediane waren jeweils 0,231, 0,17, und 0,2 µg/kg/min für die Analgesimonitore SPI, PPI und NOL.

Eine Fallzahlschätzung mit PASS 2008 (Hintze, J., NCSS, LCC. Kaysville, Utah) anhand dieser Daten ergab eine totale Fallzahl von 22 Patienten pro Studiengruppe zum Erreichen einer 80 %-igen Power zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Studiengruppen. Die t-Tests für alle sechs paarweisen Gruppenvergleiche ergaben ein Signifikanzlevel von  $\alpha = 0,00830$  (0,05/6).

Es wurde eine Fallzahl von 24 Patienten pro Gruppe, somit insgesamt 96 Patienten, festgelegt, um eine Drop-out Quote von circa 10 % zu berücksichtigen.

## 2.8 Statistische Methoden

Die Studiendaten wurden zunächst unmittelbar bei Erhebung in eine Excel-Datentabelle integriert. Anschließend erfolgten eine interne Validierung und Kontrolle der Plausibilität und Vollständigkeit der Daten.

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS statistical software package 25.0 (IBM SPSS Statistics Inc., Armonk, NY, USA). Kontinuierliche Variablen werden im Ergebnisteil dieser Arbeit als Mittelwert und Median mit Standardabweichung (SD) und Perzentilen präsentiert. Kategoriale Variablen werden als Anzahl und Prozentzahlen präsentiert.

Die Datenverteilung wurde mittels Histogrammen und Box Plot-Analysen überprüft. Die definierten primären und sekundären Endpunkte wurden, wie zuvor geplant, mit einem allgemeinen linearen Modell (ANOVA, Analysis of Variance) und post-hoc paarweisen Gruppenvergleichen analysiert. Das Signifikanzlevel des primären Endpunktes wurde Bonferroni-adjustiert für sechs paarweise Vergleiche ( $0,05 / 6 = 0,0083$ ).

Die perioperativen Daten wurden wie folgt ausgewertet: Kontinuierliche Variablen wurden entweder mittels ANOVA (normalverteilte Daten) oder Kruskal-Wallis Test (nicht normal verteilte Daten) berechnet.

Für die dichotomen Outcome-Variablen (Intraoperative Bewegung und Unterbrechung der Remifentanil-Infusion) wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Für das Auftreten einer intraoperativen Bewegung wurden Odds Ratios mit 95 % Konfidenzintervall (KI) berechnet. Für die Unterbrechung der Remifentanil-Infusion wurde die Häufigkeit mit geschätzter Randverteilung mit 95 % KI zur Darstellung der Ergebnisse ausgewählt.

Die Baseline-Werte der Stresshormone ACTH und Cortisol sowie die zeitlichen Verläufe dieser Hormonspiegel im perioperativen Verlauf wurden mit einem linearen Mixed Model durch die SPSS Anwendung GENLIMIXED analysiert. Um den Anstieg der Stresshormone unter Beachtung der gruppen- und zeitspezifischen Variablen sowie des zirkadianen Rhythmus auszuwerten, wurde ein lineares Paneldatenmodell erstellt. Als Fixed Effects wurden hierbei die Stelle der Operation in OP-Plan (entweder morgens oder mittags), die Studiengruppe und der Zeitpunkt der Blutentnahme sowie das Verhältnis zwischen

Studiengruppe und Zeitpunkt definiert. Um Abweichungen durch Hämodilution aufgrund von Hämorrhagie und intravasalem Volumenersatz einzubeziehen, wurden die Stresshormon-Spiegel für die jeweils zum selben Zeitpunkt erhobenen Gesamtproteinwerte adjustiert. Für den zeitlichen Verlauf der ACTH-Plasmaspiegel und Cortisol-Serumkonzentration wurden Areas under the Curve (AUCs) berechnet. Da diese Daten rechtsschief verteilt waren wurden sie einer log-Transformation unterzogen. Es wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, Fixed Effects waren hier die Studiengruppe und der Beginn der Operation im Tagesverlauf (morgens oder mittags). Auch diese Werte wurden für die Plasma-Gesamtproteinwerte adjustiert. In den Ergebnissen sind die geschätzten Randmittelwerte der AUCs mit 95% KI angegeben, zuvor wurden diese Ergebnisse rück-transformiert.

Das Signifikanzlevel der AUCs der Stresshormone ACTH und Cortisol wurde sequenziell Sidak-adjustiert um die sechs paarweisen Gruppenvergleiche zu berücksichtigen. Sämtliche anderen sekundären Endpunkte und sonstige erhobene Parameter wurden explorativ analysiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Wie aus dem CONSORT-Diagramm (Abbildung 3) ersichtlich wurden insgesamt 141 Patienten für die vorliegende Studie in Erwägung gezogen. Im Screening-Prozess ausgeschlossen wurden 45 Patienten, davon 33 aufgrund von im Studienprotokoll formulierten Ausschlusskriterien wie zum Beispiel einer Dauermedikation mit Beta-Blockern in 31 Fällen, einem neu aufgetretenen Fall von Vorhofflimmern und einem Fall von Rheumatoider Arthritis unter Dauermedikation mit Steroiden und Nicht-Steroidalen Antirheumatika. Bei einem Patienten blieb die Einverständniserklärung aus, weitere elf Patienten wurden aus organisatorischen Gründen oder wegen bestehender Vorerkrankungen ausgeschlossen.

Die Datenerhebung erfolgte zwischen Dezember 2017 und April 2018. Nach ausführlicher Aufklärung im Rahmen des Prämedikationsgespräches und schriftlicher Einwilligung durch die Patienten erfolgte bei 96 Patienten die Randomisierung in einen der vier Studienarme. Das Studienprotokoll wurde bei allen 96 Patienten durchgeführt.

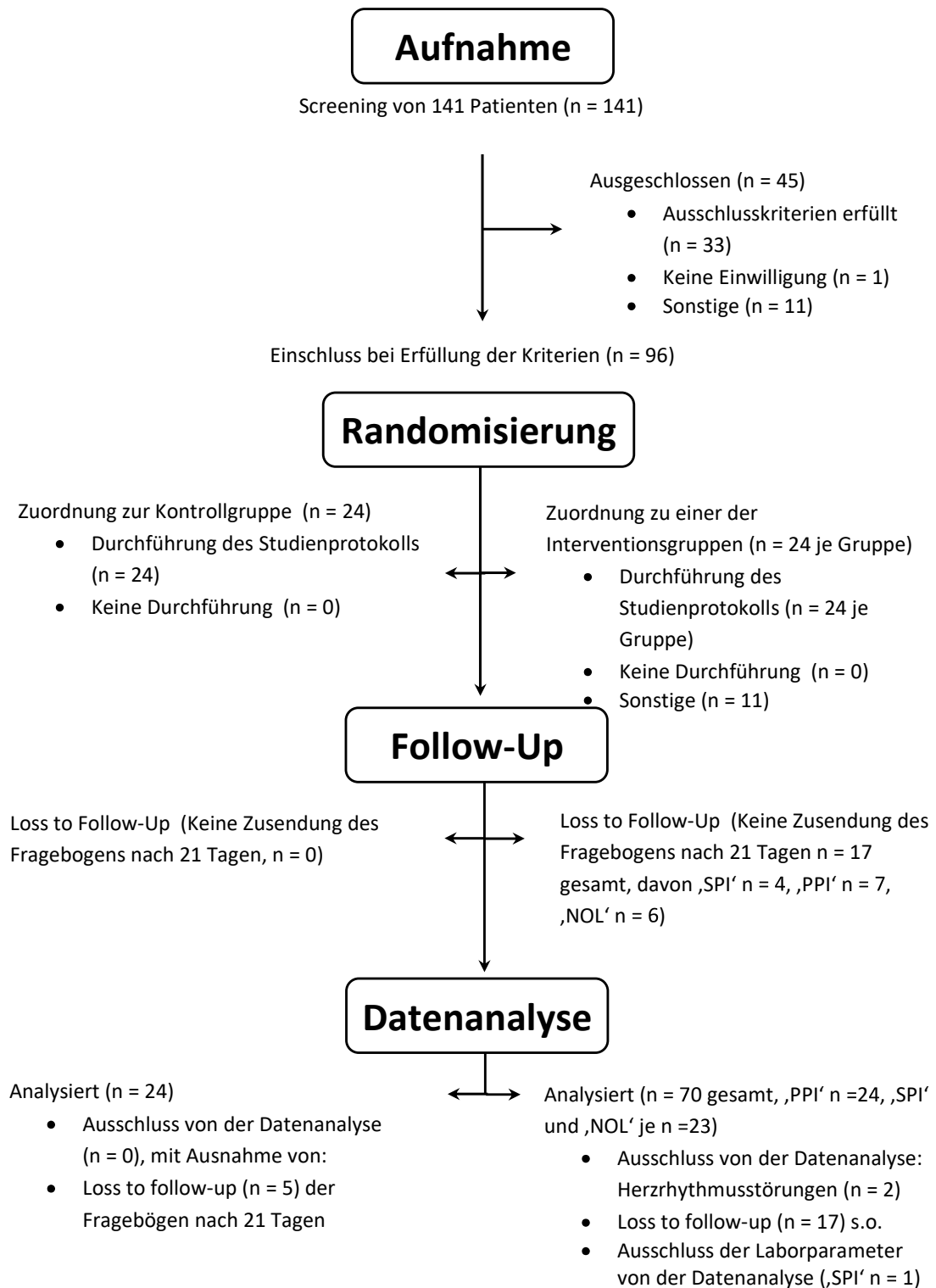
Bei zwei Patienten (Patient #82 aus der SPI-Gruppe und Patient #86 aus der NOL-Gruppe) erfolgte der nachträgliche Ausschluss von der statistischen Datenanalyse aufgrund von aufgetretenen Herzrhythmusstörungen (Bradykardie) im Rahmen der Einleitung, welche in beiden Fällen mit Atropin behandelt wurden.

Des Weiteren blieb bei fünf Patienten der Kontrollgruppe sowie vier Patienten der SPI-Gruppe, sieben Patienten der PPI-Gruppe und sechs Patienten der NOL-Gruppe die Rücksendung der Fragebögen nach drei Wochen aus, diese sind in Abbildung 3 als *loss to follow-up* aufgeführt. Ein Patient erhielt während der Einleitung fälschlicherweise eine PONV-Prophylaxe mit Dexamethason, die Auswertung der Laborparameter für ACTH und Cortisol erfolgte somit für diesen Patienten gemäß Studienprotokoll nicht.

Die Patienten waren im Mittel 63 Jahre alt (SD = 8 Jahre) und zum Großteil der ASA Klasse II (n = 81, 86,2%) zuzuordnen. Es wurde eine gleichmäßige Verteilung des Alters, Größe, Gewicht, BMI (Body Mass Index), ASA Klasse und Vormedikation erreicht und eine Vergleichbarkeit der vier Gruppen ist somit gewährleistet (siehe Tabelle 1).



Abbildung 3: CONSORT- Diagramm



*Tabelle 1 - Eigenschaften des Patientenkollektivs, Darstellung von Mittelwert (SD) sowie absoluten Patientenzahlen und Anteil in Prozent*

	Kontrollgruppe (n = 24)	SPI (n = 23)	PPI (n = 24)	NOL (n = 23)
Alter (Jahre)	63 (10)	62 (7)	63 (6)	63 (7)
Größe (cm)	179 (9)	177 (4)	179 (7)	181 (4)
Gewicht (kg)	84 (12)	83 (11)	88 (13)	88 (13)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 (2,7)	26,7 (3,5)	27,4 (2,8)	27,0 (4,0)
ASA Klasse				
II	21 (87,5 %)	20 (87 %)	21 (87,5 %)	19 (82,6 %)
III	3 (12,5 %)	3 (13 %)	3 (12,5 %)	4 (17,4 %)
Medikation				
Metabolisch	4 (17,4 %)	4 (17,4 %)	8 (33,3 %)	4 (17,4 %)
Antikoagulation	3 (12,5 %)	1 (4,3 %)	3 (12,5 %)	4 (17,4 %)
Kardiovaskulär	9 (37,5 %)	5 (21,7 %)	11 (45,8 %)	8 (34,8 %)
Sonstige	14 (58,3 %)	11 (47,8 %)	13 (54,2 %)	15 (65,2 %)
Keine	9 (37,5 %)	9 (39,1 %)	6 (25 %)	5 (21,7 %)
Präoperative Schmerzen				
NRS = 0	22 (91,7 %)	18 (78,3 %)	23 (95,8 %)	22 (95,7 %)

*Metabolisch: Insuline, Antidiabetika, Statine, Urikostatika u.a.*

*Kardiovaskulär: Antihypertensiva (ACE-Inhibitoren, Calciumkanalinhitoren, Diuretika, Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten) und Antiarrhythmika mit Ausnahme von Betarezeptorenblocker (Ausschlusskriterium) u.a.*

### 3.2 Primärer Endpunkt

In diesem Kapitel erfolgt eine Darstellung und Zusammenfassung des primären Endpunktes, im Studienprotokoll definiert als mittlere Dosis von Remifentanyl adaptiert an Gewicht und OP-Dauer ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) unter Verwendung des jeweiligen Nozizeptionsmonitors bzw. nach klinischem Urteil der behandelnden Anästhesistin oder des behandelnden Anästhesisten.

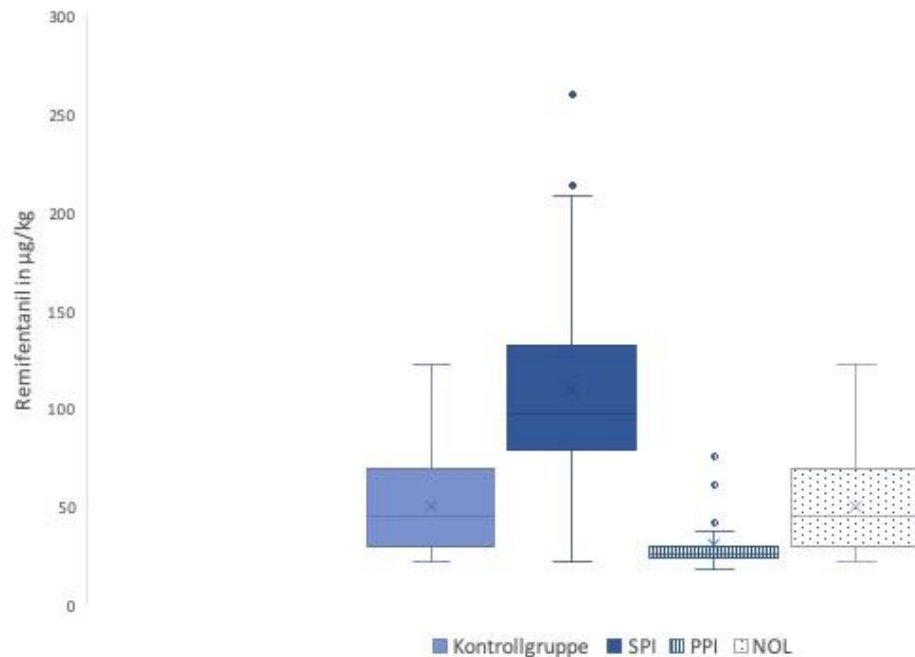


Abbildung 4: Kumulative Remifentanyl-Dosis in  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , Box-Plot mit 95 % - KI

Betrachtet man den primären Endpunkt in Tabelle 2 zeigt sich ein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = <0,001$ ) in der mittleren Dosis der Remifentanyl-Infusion.

Den Patienten der Gruppe, welche eine Analgesie gesteuert durch den PPI erhielten, wurde mit  $0,072 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (95 % KI  $0,020 - 0,124$ ) im Mittel die geringste Dosis Remifentanyl verabreicht. Die Patienten der NOL-Gruppe und der Kontrollgruppe erhielten im Mittel jeweils  $0,189 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (95 % KI  $0,136 - 0,242$ ) bzw.  $0,349 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (95 % KI  $0,297 - 0,401$ ) Remifentanyl.

Unter der Verwendung des SPI ergab sich der höchste intraoperative Remifentanyl-Verbrauch von  $0,501 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (95 % KI  $0,448 - 0,554$ ).

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Endpunkte Teil 1, Darstellung von Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall

	Kontroll- gruppe (n = 24)	SPI (n = 23)	PPI (n = 24)	NOL (n = 23)	P-Wert
<b>Primärer Endpunkt</b>					
Mittlere Remifentanildosis  (µg/kg/min)	0,349  (0,297; 0,401)	0,501  (0,448; 0,554)	0,072  (0,020; 0,124)	0,189  (0,136; 0,242)	< 0,001
<b>Sekundäre Endpunkte</b>					
‘Time To Extubation’  (min)	13  (11; 15)	14  (12; 16)	12  (9; 14)	11  (9; 13)	0,352
Mittlere Verweildauer in PACU  (min)	138  (121; 154)	132  (115; 149)	147  (130; 163)	127  (110; 144)	0,389
Maximaler Schmerz in PACU  (NRS)	5,5  (4,8; 6,1)	5,8  (5,1; 6,4)	5,5  (4,9; 6,2)	5,5  (4,9; 6,2)	0,896
Kumulative Menge Piritramid in PACU  (mg)	14  (11; 17)	15  (12; 18)	12  (9; 15)	14,0  (11; 17)	0,570

*Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte Teil 2, Darstellung von Mittelwert und 95 % - Konfidenzintervall.*

	Kontroll- gruppe (n = 24)	SPI (n = 23)	PPI (n = 24)	NOL (n = 23)	P-Wert
AUC des kumulativen Cortisolspiegels im Serum *  (µg / L · min)	37865  (33293; 43065)	38634  (33779; 44186)	72056  (63122; 82254)	54355  (47555; 62127)	< 0,001
AUC des Kumulativen ACTH-Spiegels im Plasma *  (ng / L · min)	18915  (13708; 26100)	12459  (8904; 17435)	35943  (25808; 50056)	35232  (25217; 49223)	< 0,001
Zufriedenheit mit Narkose am 21. Postoperativen Tag**  (Schulnote 1 - 6)	1  (1 – 2)	1  (1 – 2)	1  (1 – 2)	1  (1 – 1)	0,381

\* n = 22 in SPI-Gruppe

\*\* Darstellung von Median und Quartilen, loss to follow-up siehe Study Flow Chart

### 3.3 Sekundäre Endpunkte

#### 3.3.1 Klinische Parameter

In der Auswertung der vordefinierten sekundären Endpunkte zeigte sich bis auf die hormonelle Stressantwort kein Gruppenunterschied (s. Tabelle 2). Somit war eine Auswirkung des verwendeten Nozizeptionsmonitors auf die Zeit von Beendigung der Propofol-Infusion bis zur Extubation ( $p = 0,352$ ), die mittlere Verweildauer in der PACU ( $p = 0,389$ ), das maximale Schmerzlevel nach NRS ( $p = 0,896$ ), die Gesamtmenge an verabreichtem Piritramid in der PACU ( $p = 0,570$ ) sowie die gesamt-Zufriedenheit der Patienten am 21. postoperativen Tag ( $p = 0,381$ ) nicht unterschiedlich.

Die allgemeine Zufriedenheit der Patienten nach Schulnoten war in allen Gruppen mit einem Median von 1 sehr gut.

Es fällt jedoch auf, dass die Patienten der SPI-Gruppe, welche im Mittel  $0,501 \mu\text{g/kg/min}$  und somit die höchste Dosis Remifentanyl erhielten, sowohl die längste Zeit von Unterbrechung der Propofol-Infusion bis zur Extubation (14 Minuten, 95 % KI 12 - 16), das höchste maximale Schmerzlevel im Aufwachraum (NRS 5,8, 95 % KI 5,1 - 6,4) als auch die größte Menge an verabreichtem Piritramid im Aufwachraum (15 mg, 95 % KI 12 - 18) aufwiesen, auch wenn diese Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten.

Die Patienten der PPI-Gruppe, welche mit  $0,072 \mu\text{g/kg/min}$  im Mittel mit Abstand die niedrigste Dosis Remifentanyl erhielten, erhielten trotz längster Zeit im Aufwachraum (147 Minuten, 95 % KI 130 - 163) die niedrigste Dosis Piritramid im Aufwachraum (12 mg, 95 % KI 9 - 15). Die Trends hin zu diesen Unterschieden zwischen den Studiengruppen ließen sich allerdings durch statistische Tests nicht bestätigen und sind damit nicht auf die Grundgesamtheit verallgemeinerbar.

### 3.3.2 Hormonelle Stressantwort

Eine Auswertung der Serum- beziehungsweise Plasmaspiegel von Cortisol und ACTH ergab im paarweisen Gruppenvergleich Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Absolutwerte der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 3 festgehalten.

Der Verlauf der Stresshormone am OP-Tag (Darstellung in Abbildung 5 & 6) war wie folgt: Während sich in den beiden Studiengruppen mit hohen kumulativen Remifentanyl-Dosen (Kontroll- und SPI-Gruppe) zwischen Baseline (vor Einleitung) und Ende der OP ein Abfall der Hormone zeigte (Cortisol hier mehr als ACTH), stiegen die Serum- bzw. Plasmaspiegel in der NOL- und PPI-Gruppe im selben Zeitraum an. Anschließend zeigte sich in allen Studiengruppen ein Anstieg beider Hormone zwischen Ende der OP und Extubation. Bis zur Entlassung aus der PACU zeigten sich unterschiedliche Verläufe, der Serum-Cortisolspiegel war in allen Studiengruppen bei Entlassung aus der PACU ähnlich.

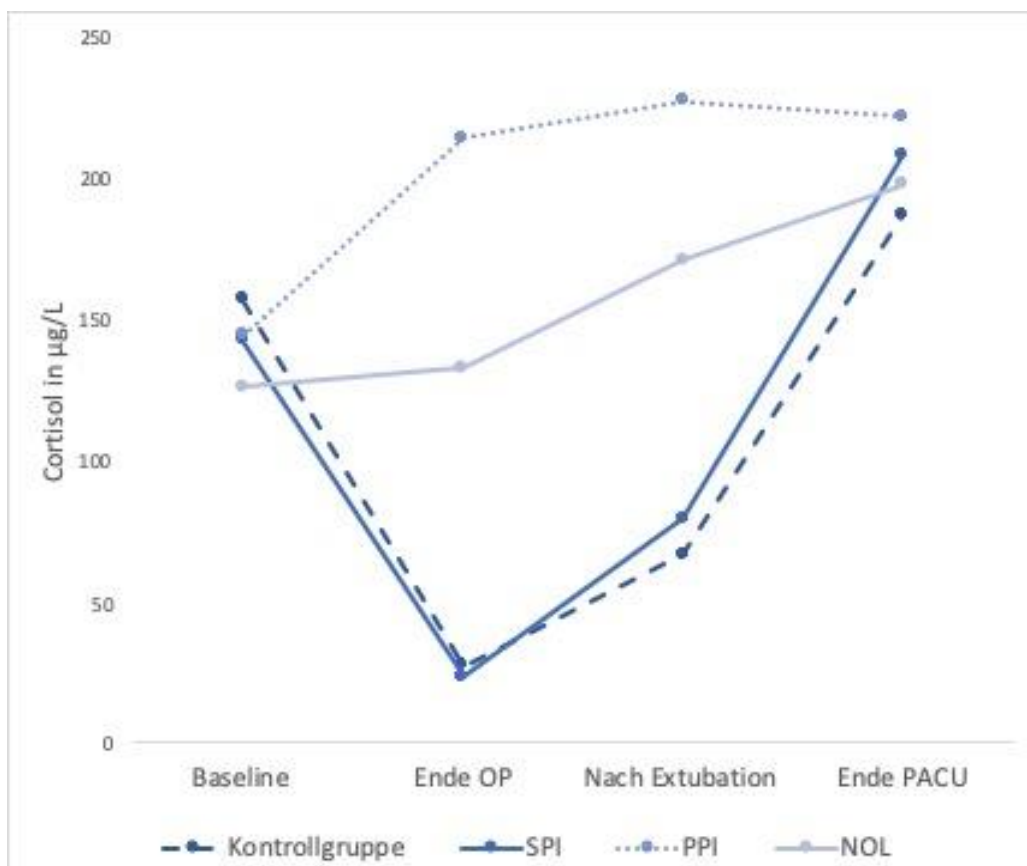


Abbildung 5: Cortisol-Serumspiegel in  $\mu\text{g/L}$  zu den festgelegten Zeitpunkten. Dargestellt sind Mittelwerte aus dem gemischten Modell.

Die paarweisen Gruppenvergleiche der AUC von Cortisol waren wie folgt: Kontrollgruppe verglichen mit PPI 0,53-fach (95 % KI: 0,41 - 0,68;  $p < 0,001$ ), Kontrollgruppe verglichen mit NOL 0,7-fach (95 % KI: 0,55 - 0,88;  $p < 0,001$ ), PPI verglichen mit SPI 1,87-fach (95 % KI: 1,45 - 2,40;  $p < 0,001$ ), NOL verglichen mit SPI 1,41-fach (95 % KI: 1,12 - 1,78;  $p = 0,002$ ), NOL verglichen mit PPI 0,75-fach (95 % KI: 0,61 - 0,94;  $p = 0,009$ ). Für den Vergleich zwischen SPI und Kontrollgruppe fand sich kein Unterschied (0,98-fach, 95 % KI: 0,81 - 1,18;  $p = 0,830$ ).

Im paarweisen Gruppenvergleich der AUC von ACTH zeigten sich einige Unterschiede: Kontrollgruppe verglichen mit PPI 0,53-fach (95 % KI: 0,29 - 0,95;  $p = 0,028$ ), Kontrollgruppe verglichen mit NOL 0,54-fach (96 % KI: 0,30 - 0,95;  $p = 0,028$ ), PPI verglichen mit SPI 2,89-fach (95 % KI: 1,52 - 5,48;  $p < 0,001$ ), NOL verglichen mit SPI 2,83-fach (95 % KI: 1,51 - 5,28;  $p < 0,001$ ). Die Vergleiche von Kontrollgruppe mit SPI (1,52-fach, 95 % KI: 0,89 - 2,59;  $p = 0,150$ ) und NOL mit PPI (0,98-fach, 95 % KI: 0,61 - 1,59;  $p = 0,934$ ) zeigten keinen Gruppenunterschied.

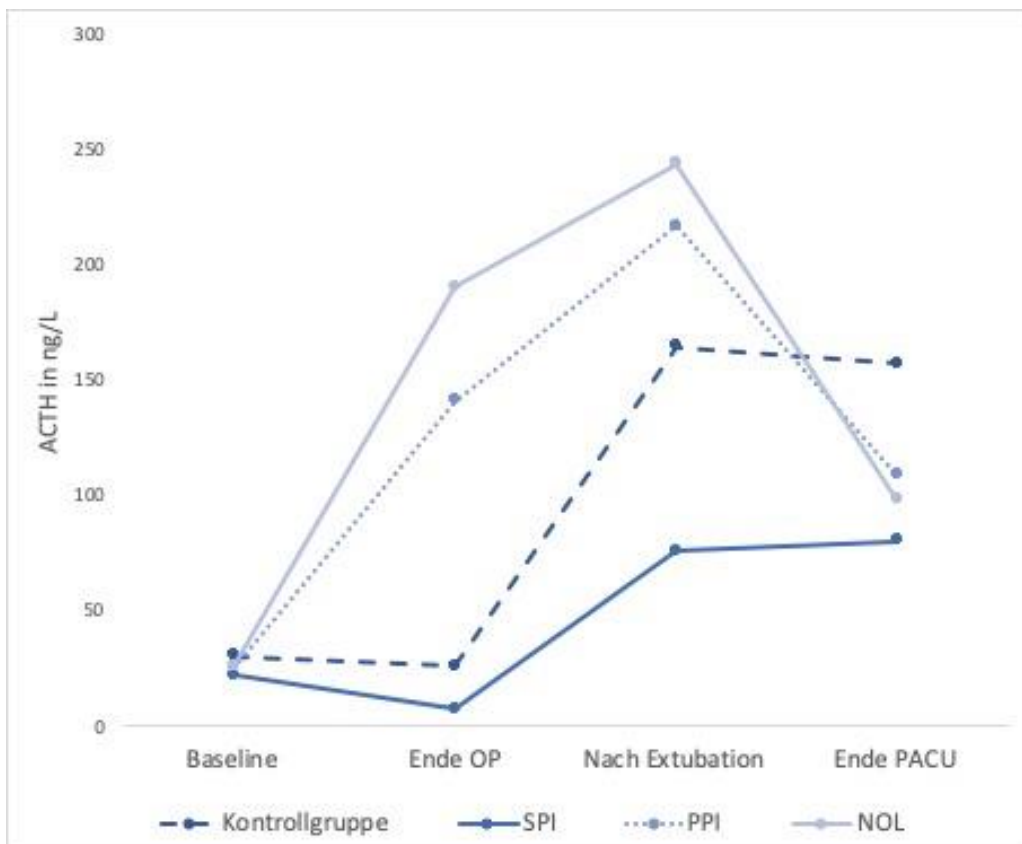


Abbildung 6: ACTH-Plasmaspiegel in ng/L zu den festgelegten Zeitpunkten. Dargestellt sind Mittelwerte aus dem gemischten Modell.



(die Patienten der Gruppen mit einer höheren Dosis Remifentanil (SPI- und Kontrollgruppe) zeigten eine geringere AUC, die Patienten der NOL- und PPI-Gruppe, welche im Mittel weniger Remifentanil erhalten hatten, zeigten eine höhere AUC der Stresshormone.

Die Verteilung dieser Daten auf die Zeitpunkte der Blutentnahmen zeigte folgenden Verlauf. So konnte in den Studiengruppen mit hohen mittleren Remifentanil-Dosen (Kontrollgruppe und SPI) ein Abfall des ACTHs und Cortisols während der Operation beobachtet werden. In den Studiengruppen mit niedrigeren mittleren Remifentanil-Dosen (PPI und NOL) zeigte sich während der Operation unter Allgemeinanästhesie ein Anstieg beider Stresshormone. In allen Studiengruppen stiegen die Stresshormone zwischen Hautnaht und Extubation an und befanden sich schließlich zur Entlassung aus der PACU auf einem ähnlichen Level.

### 3.4 Intraoperative Parameter

Wie in Tabelle 4 zu sehen ist, wurde ein Gruppenunterschied sowohl bei der mittleren Dosis Propofol ( $p = <0,001$ ) und Mivacurium ( $p = <0,001$ ), als auch bei dem Eintreten einer vollständigen Unterbrechung der Remifentanil-Infusion nach Studienprotokoll ( $p = 0,002$ ) nachgewiesen. Die Studiengruppen mit geringer Remifentanil-Dosis (PPI- und NOL-Gruppe) erhielten größere Mengen, die Gruppen mit hoher Remifentanil-Dosis (SPI- und Kontrollgruppe) erhielten kleinere Mengen Hypnotikum (Propofol) und Muskelrelaxanz (Mivacurium).

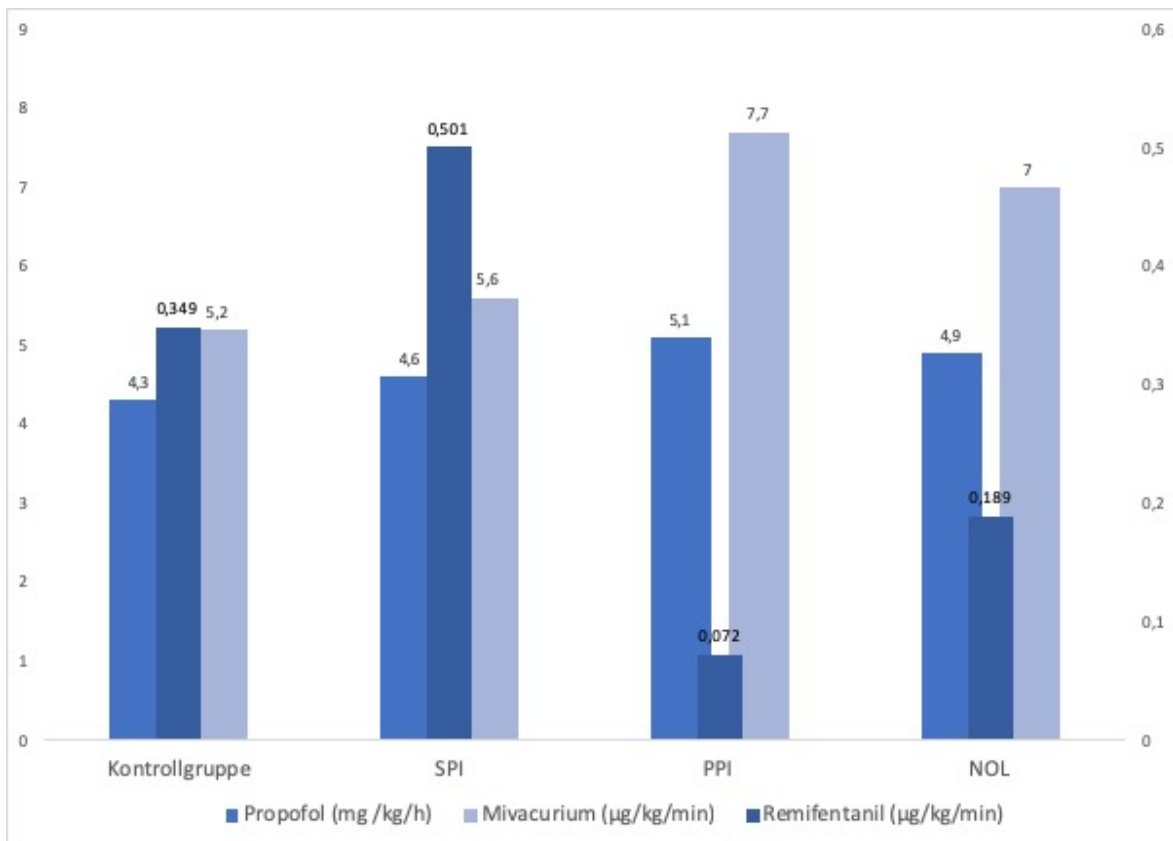
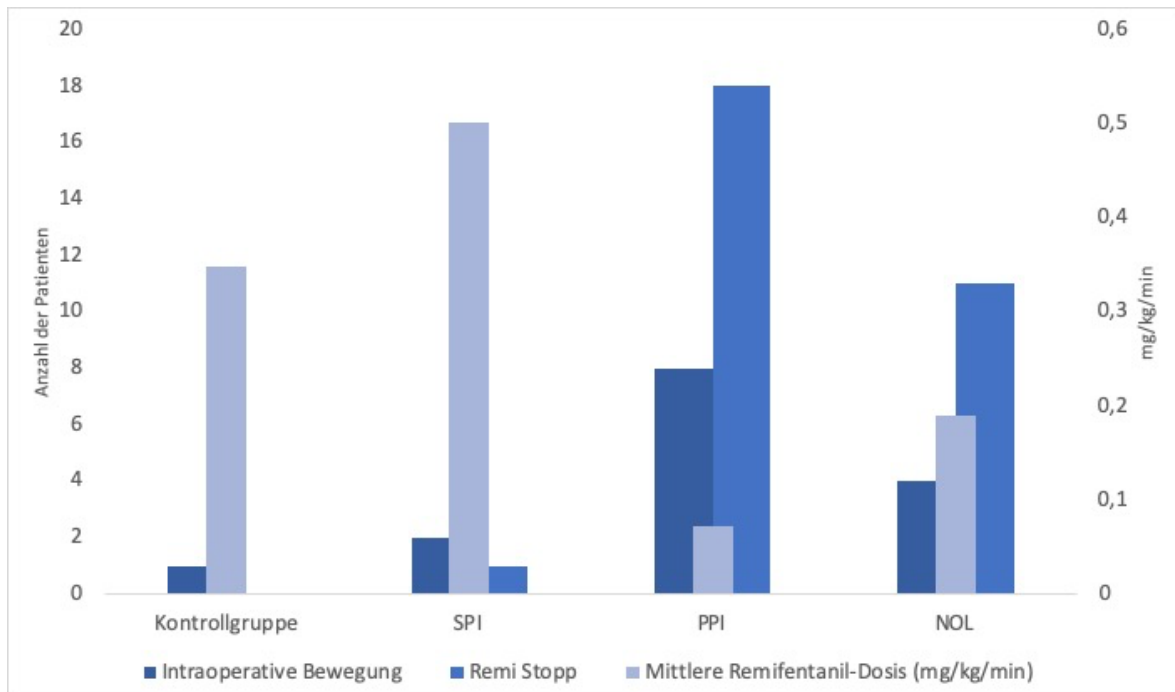


Abbildung 7: Mittlere Dosierungen von Remifentanil, Propofol und Mivacurium

Abbildung 8 zeigt die Anzahl der Patienten pro Studiengruppe, bei welcher die Remifentanyl-Infusion aufgrund der Messung des jeweiligen Nozizeptionsmonitors intraoperativ unterbrochen wurde. Die Häufigkeit einer Unterbrechung der Remifentanyl-Gabe zeigte einen Gruppenunterschied ( $p = 0,002$ ). Das Vorkommen einer intraoperativen motorischen Reaktion in Form von Bewegung, Husten oder Pressen zeigte keinen Gruppenunterschied ( $p = 0,063$ ).



*Abbildung 8: Anzahl der Patienten pro Studiengruppe, bei denen die Remifentanyl-Infusion mindestens einmalig unterbrochen wurde und/oder welche mindestens einmalig eine intraoperative Bewegung zeigten sowie Darstellung des primären Endpunktes (Mittlere Remifentanyl-Dosis) im Gruppenvergleich.*

Bei einer durch die Anästhesistin oder den Anästhesisten nach klinischem Standard gesteuerten Narkose zeigte sich am wenigsten häufig ( $n = 1$ ) eine intraoperative motorische Reaktion. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio) für mindestens einen Vorfall intraoperativer Bewegung verglichen mit der Kontrollgruppe war in der PPI-Gruppe 11,5 (95 % KI: 1,3 - 101,2,  $p = 0,028$ ), in der NOL-Gruppe 4,8 (95 % KI: 0,5 - 47,1,  $p = 0,174$ ) und in der SPI-Gruppe 2,2 (95 % KI: 0,2 - 26,0,  $p = 0,534$ ).

Es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen in den Parametern mittlere Dosis Norepinephrin, intraoperativer Blutverlust sowie der OP-Dauer.

*Tabelle 4: Intraoperative Daten, Darstellung von Mittelwert und 95 % - Konfidenzintervall (p-Werte für Normalverteilte Daten berechnet mittels Varianzanalyse), Median und Quartilen (p-Werte für Gruppenvergleiche berechnet mittels Kruskal-Wallis Test) sowie absoluten Patientenzahlen und Anteil in Prozent (p-Werte berechnet mittels Regressionsanalyse).*

	Kontroll- gruppe (n = 24)	SPI (n = 23)	PPI (n = 24)	NOL (n = 23)	P-Wert
Dauer der Operation (min)	193 (173; 213)	183 (168; 198)	184 (169; 198)	181 (165; 198)	0,777
Intraoperativer Blutverlust (ml)	675 (425 – 875)	600 (300 – 700)	775 (500 – 975)	600 (500 – 800)	0,516
Noradrenalin- laufrate (µg/kg/min)	0,080 (0,050 - 0,123)	0,09 (0,06 - 0,11)	0,070 (0,040 - 0,080)	0,070 (0,050 - 0,098)	0,323
Remi Stopp	0 (0 %)	1 (4,3 %)	18 (75,0 %)	11 (47,8 %)	0,002
Fälle von intraoperativer Bewegung	1 (4,2 %)	2 (8,7 %)	8 (33,3 %)	4 (17,4 %)	0,063
Kumulative Dosis Mivacurium * (µg/kg/min)	5,2 (4,6; 5,8)	5,6 (4,9; 6,4)	7,7 (7,0; 8,4)	7,0 (6,4; 7,8)	< 0,001
Kumulative Dosis Propofol * (µg/kg/min)	4,3 (4,0; 4,5)	4,6 (4,3; 5,0)	5,1 (4,7; 5,5)	4,9 (4,5; 5,2)	0,001

\* Anpassung an Körpergewicht in kg und Operationsdauer

*Tabelle 5: Postoperative Daten, Darstellung von Mittelwert und 95 % - Konfidenzintervall (p-Werte für Normalverteilte Daten berechnet mittels Varianzanalyse), Median und Quartilen (p-Werte für Gruppenvergleiche berechnet mittels Kruskal-Wallis Test) sowie absoluten Patientenzahlen und Anteil in Prozent (p-Werte berechnet mittels Regressionsanalyse).*

	Kontroll- gruppe (n = 24)	SPI (n = 23)	PPI (n = 24)	NOL (n = 23)	P- Wert
<b>PACU</b>					
Herzfrequenz bei Ankunft in PACU (/min)	69 (64; 74)	69 (64; 74)	74 (67; 80)	69 (64; 74)	0,566
Schmerzlevel bei Ankunft in PACU (NRS)	1 (0 – 6)	4 (0 – 5)	4 (0 – 5)	2 (0 – 5)	0,672
Anzahl der Analgetika- applikationen	3,7 (2,9; 4,5)	3,2 (3,1; 4,9)	3,2 (2,5; 4,0)	3,7 (2,9; 4,5)	0,565
<b>PONV</b>					
	5 (20,8 %)	1 (4,3 %)	3 (12,5 %)	1 (4,3 %)	0,264
<b>Shivering</b>					
	2 (8,3%)	4 (17,4 %)	2 (8,3 %)	1 (4,3 %)	0,527

*Tabelle 6: Follow-Up, Darstellung von Mittelwert und 95 % - Konfidenzintervall (p-Werte für Normalverteilte Daten berechnet mittels Varianzanalyse), Median und Quartilen (p-Werte für Gruppenvergleiche berechnet mittels Kruskal-Wallis Test) sowie absoluten Patientenzahlen und Anteil in Prozent (p-Werte berechnet mittels Regressionsanalyse).*

	Kontroll- gruppe (n = 24)	SPI (n = 23)	PPI (n = 24)	NOL (n = 23)	P-Wert
<b>Follow-up Tag 2 postoperativ</b>					
Schmerzen in Ruhe (NRS)	0,7 (0,2; 1,3)	1,7 (1,1; 2,3)	0,9 (0,3; 1,5)	0,6 (0; 1,2)	0,056
Schmerzen bei Bewegung (NRS)	3,9 (3,1; 4,7)	4,6 (3,8; 5,5)	4,0 (3,0; 4,7)	4,4 (3,6; 5,2)	0,520
QoR Score	14,9 (14,3; 15,5)	14,5 (13,6; 15,3)	15 (14,4; 15,6)	14,7 (14,2; 15,2)	0,696
<b>Follow-up Tag 21 postoperativ **</b>					
Persistierender Schmerz im OP- Gebiet	12 (63,2 %)	15 (78,9 %)	10 (58,8 %)	9 (52,9 %)	0,420
NRS	1 (0 – 3)	2 (1 – 3)	1 (0 – 3)	1 (0 – 2)	0,344

\*\* loss to follow-up siehe Study Flow Chart

### **3.5 Postoperative Parameter**

Die Auswertung der postoperativ erhobenen Daten zeigte keinen Unterschied zwischen den Studiengruppen. Die erste erhobene Herzfrequenz ( $p = 0,566$ ) und das Schmerzniveau nach NRS bei Ankunft in der PACU ( $p = 0,672$ ), die Häufigkeit einer Piritramid-Gabe ( $p = 0,565$ ) sowohl das Auftreten von PONV ( $p = 0,264$ ) oder Shivering ( $p = 0,527$ ) in der PACU zeigten keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Gruppen.

Auch die am zweiten postoperativen Tag erhobenen Schmerzlevel nach NRS in Ruhe ( $p = 0,056$ ) und bei Bewegung ( $p = 0,520$ ) und die subjektive Erholung mittels QoR Score ( $p = 0,696$ ) zeigten keinen Unterschied in der Verteilung zwischen den Studiengruppen.

#### 4. Diskussion

Ziel dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie war es, zu evaluieren, ob die verwendeten Nozizeptionsmonitore die intraoperativ verabreichte Dosis Opioidanalgetikum beeinflussen und ob dies Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf oder die hormonelle Stressantwort der Patienten hat.

Die als primärer Endpunkt festgelegte mittlere intraoperative Remifentanildosis zeigte Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Benutzung eines Nozizeptionsmonitores hatte folglich Einfluss auf die intraoperative Remifentanil-Dosis. Zwei der Monitore (PPI, NOL) führten zu einer Verringerung, einer der Monitore (SPI) zu einer Erhöhung der Opioid-Dosis verglichen mit einer Opioidanalgesie nach klinischem Standard. Des Weiteren erhielten die Patienten reziprok zu einer höheren oder niedrigeren Dosis Remifentanil auch entsprechend weniger oder mehr Propofol und Mivacurium im Rahmen einer multimodalen Anästhesie. Eine Auswirkung auf den klinischen postoperativen Verlauf oder die Patientenzufriedenheit konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

Die Stresshormonantwort war abhängig von der Opioiddosis; Patienten mit einer hohen Dosis Remifentanil (SPI- und Kontrollgruppe) wiesen eine geringere, Patienten mit einer geringen Dosis Remifentanil (PPI, NOL) eine höhere AUC der Stresshormone Cortisol und ACTH auf. Die Plasmakonzentration beider Hormone war bei Entlassung aus der PACU jedoch in allen Gruppen annähernd gleich.

Die Verwendung eines Nozizeptionsmonitors hat folglich messbare Auswirkungen auf die Narkose und die hormonelle Stressantwort der Patienten. Zu diskutieren sind die Validität der Aussagen der Nozizeptionsmonitore und die Relevanz und Aussicht für den Einsatz der Monitore im klinischen Alltag.



## **4.1 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur**

### **4.1.1 Proof of principle**

Im Folgenden werden zunächst Studien vorgestellt, welche sich mit der Validierung der verwendeten Nozizeptionsmonitore an Patientinnen und Patienten oder Probandinnen und Probanden unter Allgemeinanästhesie beschäftigen. Vorwiegend wurden in diesen Erhebungen die Reaktionen der Monitore auf standardisierte Reize wie tetanische Stimulationen oder festgelegte Zeitpunkte des chirurgischen Eingriffs wie die Hautinzision untersucht. Aufgrund der besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften von Remifentanyl wurden für die Einordnung in die aktuelle Literatur ausschließlich Vergleichsarbeiten ausgewählt, in welchen ein Narkoseregime mit Remifentanyl als Analgetikum durchgeführt wurde.

Die Pupillenreaktion auf einen Schmerzreiz zeigte eine reziproke Proportionalität zur Remifentanyl-Dosis in einer Interventionsstudie von Barvais et al. im Rahmen einer TIVA. Dabei war die Pupillenreaktion dem BIS-Monitoring und der Beurteilung klinischer Parameter überlegen (Barvais et al. 2003).

Grünewald et al. erhoben in einer Interventionsstudie eine 86-prozentige Sensitivität und 84-prozentige Spezifität des multiparametrischen SPI, ein schmerzhaftes Ereignis zu erkennen. Diese war höher als die alleinige Beobachtung der klinischen Parameter (Gruenewald et al. 2015).

In einer Interventionsstudie von Funcke et al. zeigten der SPI und die Messung des Pupillendurchmessers eine größere Spezifität und Sensitivität bei Erkennung einer nozizeptiven Antwort als die Beurteilung der traditionellen klinischen Parameter zur intraoperativen Dosierung der Opioide wie Herzfrequenz und Blutdruck. Hierbei nahmen der SPI und der Pupillendurchmesser proportional zur Intensität des applizierten Schmerzreizes zu und nahmen bei steigender Remifentanyl-Dosis ab (Funcke et al. 2017).

Der NOL Index zeigte qualitativ und quantitativ die nozizeptive Antwort auf Schmerzreize verschiedener Intensität und erfasste zuverlässig die sinkende nozizeptive Antwort bei steigender Remifentanyl-Dosis im Rahmen einer TIVA (Martini et al. 2015). Auch dieser Monitor war der alleinigen Beurteilung der vegetativen Antwort überlegen (Martini et al.

2015). Vergleichbare Daten zeigen auch Stöckle et al. in einer Interventionsstudie mit dem NOL in einem balancierten Anästhesieverfahren aus Desfluran und Remifentanil (Stöckle et al. 2018). Auch Edry et al. folgerten daraus, dass der NOL anderen Methoden zur Erkennung einer nozizeptiven Antwort überlegen ist, in diesem Fall in einer intraoperativen Messung sowohl mit tetanischer Stimulation als auch zu standardisierten Zeitpunkten der chirurgischen Intervention. Der NOL wies hier eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 84% auf, die Antwort auf einen nozizeptiven Reiz zu erkennen (Edry et al. 2016).

#### **4.1.2 Intraoperative Verwendung der Nozizeptionsmonitore**

Im Rahmen von Untersuchungen standardisierter Schmerzreize zeigen die Monitore vielversprechende Resultate und sind dem klinischen Standard überlegen. Diese erwähnten Studien können als proof of principle angesehen werden (Gruenewald et al. 2017) und legen den Grundstein für die weitere Erforschung einer Monitor-gesteuerten intraoperativen Analgesie. Die Verwendung der besprochenen Nozizeptionsmonitore für die intraoperative Erfassung und Steuerung der analgetischen Säule einer Allgemeinanästhesie ist Bestandteil des folgenden Abschnitts.

In einer Metaanalyse von Won et al. mit Daten aus sechs randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien zeigte die Verwendung des SPI zur Steuerung der Analgesie im Rahmen einer TIVA keine signifikanten Unterschiede der Remifentanil-Dosis. Bei drei dieser sechs Studien wurde Remifentanil als Opioid verwendet. Von den Autoren wird auf eine Tendenz zu einer Verringerung der Opioiddosis bei Verwendung des SPI im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer Dosierung nach klinischem Standard (-0,02; 95 % KI -0,04 - 0,01) hingewiesen. Des Weiteren sank bei einer SPI-gesteuerten intraoperativen Analgesie der postoperative Opioidbedarf und die Extubationszeit. Die Steuerung der Analgesie mittels SPI führte zu einer Verringerung der intraoperativen Komplikationen in Form von hämodynamischer Instabilität und motorischen Reaktionen. Die sekundären Endpunkte festgelegt als postoperative Schmerzen und das Auftreten von postoperativen Komplikationen wie PONV zeigten vergleichbar mit den in dieser Arbeit besprochenen Daten keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Won et al. 2018).

Eine Metaanalyse von Grünewald und Dempfle mit Daten aus sieben randomisierten, kontrollierten Studien zur Monitor-gesteuerten intraoperativen Opioidgabe zeigte über alle Studien keine Reduktion der Opioiddosis. Das Vorkommen einer intraoperativen Bewegung konnte jedoch durch die Verwendung von Nozizeptionsmonitoren reduziert werden (Grünewald und Dempfle 2017). In der vorliegenden Studie ließ sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der intraoperativen Spontanbewegung nachweisen ( $p = 0,063$ ), es zeigte sich jedoch eine Tendenz zur Reduktion der intraoperativen Bewegungen bei hohen Opioidmengen in der Kontroll- und SPI-Gruppe (*Siehe Tabelle 4: Intraoperative Daten*). Eine Reduktion des postoperativen Opioid-Bedarfs, der postoperativen Schmerzen oder der time of emergence konnte durch Grünewald und Dempfle nicht nachgewiesen werden. Die Autoren weisen auf die kleine Anzahl der verglichenen Studien und die Heterogenität der Studiendesigns, verwendeten Monitore und Anästhesieprotokolle hin und empfehlen multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien zur Überprüfung der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse (Grünewald und Dempfle 2017).

In einer Interventionsstudie im Rahmen von großen gynäkologischen Eingriffen von Sabourdin et al. konnte durch Verwendung der Pupillometrie die intraoperative Remifentanil-Dosis gesenkt werden ( $p < 0,001$ , Kontrollgruppe  $7,9 \mu\text{g/kg/h}$ , entspricht ca.  $0,132 \mu\text{g/kg/min}$  vs. Interventionsgruppe  $3,8 \mu\text{g/kg/h}$ , entspricht ca.  $0,063 \mu\text{g/kg/min}$ ). Diese Studie zeigt zudem Hinweise auf Auswirkungen einer Remifentanil-induzierten Hyperalgesie: Die kumulative Morphin-Menge 0 bis 12 Stunden postoperativ war in der Interventionsgruppe niedriger. In einer Telefonumfrage drei Monate postoperativ berichteten nur 3 von 23 Patientinnen der Interventionsgruppe von anhaltenden Schmerzen, in der Kontrollgruppe lag diese Zahl bei 15 von 29 Patientinnen ( $p = 0,004$ ) (Sabourdin et al. 2017).

Meijer et al. konnten eine Reduktion der intraoperativen Remifentanil-Dosierung durch eine NOL-gesteuerte Analgesie um circa 30 % ( $p < 0,001$ , Kontrollgruppe  $0,119 \mu\text{g/kg/min}$  vs. Interventionsgruppe  $0,086 \mu\text{g/kg/min}$ ) zeigen. In diese randomisierte, kontrollierte Studie aufgenommen wurden Patientinnen und Patienten mit elektiven urologischen, viszeralchirurgischen oder gynäkologischen Eingriffen (Meijer et al. 2019). Anders als bei den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen zeigte sich bei Meijer et al. keine Beeinflussung der Propofol-Dosis durch die Verwendung des Monitores (Meijer et al. 2019). Die hier festgehaltenen, vergleichsweise niedrigen mittleren Remifentanil-Laufraten lassen

ein insgesamt geringeres nozizeptives Potential der in dieser Studie durchgeführten chirurgischen Eingriffe im Vergleich zur offenen RRP vermuten. Die mittlere Remifentanil-Laufrate in der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie war annähernd das Dreifache mit  $0,349 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Dies kann auch auf regionale Unterschiede in der Opioidverabreichung zurückzuführen sein. Eine nähere Erörterung dieses Aspektes folgt. Meijer et al. konnten eine Reduktion von intraoperativen hypotonen Episoden und eine Verkürzung der Extubationszeit um zwei Minuten durch die Verwendung des Nozizeptionsmonitors erreichen. Dies erklären die Autoren durch die geringere Plasmakonzentration von Remifentanil in der Interventionsgruppe, wodurch eine Spontanatmung zügiger wiederhergestellt werden konnte. 40 bis 60 Minuten vor Ende des operativen Eingriffs wurde präventiv Morphin  $0,15 - 0,2 \text{ mg}/\text{kg}$  verabreicht, das Schmerzlevel und der Morphinbedarf in der PACU zeigten keinen signifikanten Unterschied (Meijer et al. 2019).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie decken sich somit teilweise mit den Ergebnissen vorangegangener Forschung, teilweise zeigten sich widersprüchliche Resultate. Ein Erklärungsansatz dafür liegt in der großen Anzahl von Einflussfaktoren auf die Messung einer nozizeptiven Antwort in Form von regulatorischen Prozessen des autonomen Nervensystems. Dies ist Bestand des folgenden Absatzes.

## 4.2 Bisheriger Wissensstand zu den Nozizeptionsmonitoren

### 4.2.1 SPI und NOL

Die Messung der nozizeptiven Antwort mit multiparametrischen Nozizeptionsindizes wie dem SPI und NOL zeigte in Validierungsstudien vielversprechende Ergebnisse (Huiku et al. 2007, Ben-Israel et al. 2013). Es muss jedoch die große Anzahl an Faktoren berücksichtigt werden, die in diese Parameter einfließen. Diese zeigen starke interindividuelle Unterschiede und werden von der gesamten Homöostase des Organismus und des autonomen Nervensystems beeinflusst.

In der zuvor vorgestellten Arbeit von Won et al. führte die Verwendung des SPI zu keiner Verminderung der intraoperativen Remifentanil-Dosis. Die für diese Metaanalyse ausgewählten Studien wurden in ambulanten Schulter-, OSG- (Oberes Sprunggelenk) und Kniearthroskopien (Bergmann et al. 2013), elektiven Hals-Nasen-Ohren-Heilkundlichen Eingriffen (Chen et al. 2010) und laparoskopischen Cholezystektomien (Colombo et al. 2015) durchgeführt. Ein möglicher Erklärungsansatz für die gegenteiligen Ergebnisse ist die Art und der Umfang der durchgeführten Eingriffe im Vergleich zur hier präsentierten Studie.

Ein wichtiger Parameter mit Einfluss auf die hämodynamische Stabilität und folglich auf die Balance aus Parasympathikus und Sympathikus ist der intraoperative Blutverlust. In einer der von Won et al. in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien (Colombo et al. 2015) wurden Patienten mit einem intraoperativen Blutverlust von über 200 ml ausgeschlossen, Chen und Bergmann erwähnen keine Berücksichtigung des Blutverlustes. Es ist jedoch zu vermuten, dass ambulante orthopädische Eingriffe wie Kreuzbandplastiken und elektive Hals-Nasen-Ohren-Heilkundliche Operationen einen tendenziell geringeren Blutverlust bewirken als eine offene RRP, bei der 45,7 % der Patienten 500 - 1000 ml und 22,9 % der Patienten über 1000 ml Blut verlieren (Preisser et al. 2019). Der Blutverlust in der hier vorliegenden Studie zeigte keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen ( $p = 0,516$ , siehe Tabelle 4).

Hämorrhagie führt über die Barorezeptoren im Niederdrucksystem zu einer unmittelbaren Aktivierung des Sympathikus; es kommt zu Vasokonstriktion, Steigerung der Herzfrequenz und Verringerung der Herzfrequenzvariabilität. Veränderungen dieser Parameter werden

durch die besprochenen Nozizeptionsmonitore registriert. Es darf vermutet werden, dass bei starkem Blutverlust der SPI und der NOL auf den steigenden Sympathikotonus reagieren und es zu einem Anstieg der Nozizeptionsindizes kommt. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen der SPI Gruppe mit hohen kumulativen Remifentanil-Dosen wider. Die niedrigeren Gesamt-Dosen des Remifentanils in der NOL Gruppe können unter anderem durch die zusätzliche Messung des galvanischen Hautwiderstands erklärt werden.

Ein weiterer im operativen Umfeld omnipräsenter Einflussfaktor auf die hämodynamische Regulation ist die Gabe von kardiovaskulär aktiven Substanzen. Höcker et al. untersuchten die Auswirkungen eines Atropin-Bolus auf den SSI bei Patientinnen und Patienten in postoperativer intensivmedizinischer Betreuung unter einer Anästhesie mit Propofol und Sufentanil. Ein Atropin-Bolus von 10 µg/kg bewirkte hier einen Anstieg von einem mittleren Baseline SSI von 27 auf 58 für acht bis 13 Minuten. Eine Rekalibrierung des Monitors in diesem Zeitintervall hatte keinen Effekt (Höcker et al. 2010). Eine Zwischenanalyse einer NOL-Outcome-Studie von Raft et al. 2019 zeigt die Auswirkungen von Phenylephrin-Boli auf den Nociception-Level Index (Raft et al. 2019). Die Patientinnen und Patienten dieser Studie erhielten eine kombinierte Epidural- und Allgemeinanästhesie für einen kolorektalen Eingriff. Bei der Verabreichung eines Bolus von Phenylephrin 1 µg/kg wurde ein mittlerer Anstieg des NOL um 2,9 verzeichnet, welcher statistische Signifikanz zeigte. Zwar hatte dieser Anstieg bei einem Baseline-NOL von 3 im Rahmen dieser Studie keine klinische Relevanz, da die vom Hersteller beschriebene Schwelle für insuffiziente Analgesie von 25 nicht überschritten wurde, jedoch wurde eine eindeutige Reaktion des Nozizeptionsmonitors auf einen vergleichsweise niedrigen Katecholamin-Bolus gezeigt (Raft et al. 2019). Die Autoren nennen im Studiendesign keine untere Schwelle für den NOL, was den niedrigen mittleren Baseline-Wert erklärt. Des Weiteren nennen sie als Limitation die vergleichsweise niedrige Dosis des verabreichten Bolus; eine Standard-Dosis Phenylephrin liege im klinischen Alltag laut Autoren bei 100-200 µg (Raft et al. 2019).

Phenylephrin ist ein selektiver alpha-1-Agonist, welcher durch Vasokonstriktion einen Anstieg des peripheren Widerstandes und somit eine reflektorische Verminderung der Herzfrequenz bewirkt (Raft et al. 2019). Da der NOL und der SPI sich unter anderem aus Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität zusammensetzen und letztere bei Bradykardie ansteigt, ist zu vermuten, dass Katecholamine mit zusätzlicher beta-1-sympathomimetischer Wirkung wie Noradrenalin durch positive Chronotropie einen stärkeren Einfluss auf diese

Nozizeptionsindizes haben. Eine Reaktion des SPI und NOL auf eine Katecholamintherapie ist somit nicht auszuschließen und erfordert eine Ergründung in weiteren Studien, um diesen iatrogenen Einflussfaktor auf das Nozizeptionsmonitoring einschätzen zu können.

Der Vergleich zwischen SPI und NOL zeigt im Falle der hier präsentierten Studie eine deutliche höhere Dosis Remifentanyl bei Verwendung des SPI und eine etwas geringere Dosis Remifentanyl bei Verwendung des NOL im Vergleich zum klinischen Standard. Die häufigen hohen SPI-Werte und folglich teilweise sehr hohen kumulativen Dosen Remifentanyl könnten durch Confounder wie eine Tachykardie und flache plethysmographische Amplitude durch intravasale Hypovolämie erklärt werden. Die zusätzliche Messung des galvanischen Hautwiderstands als Teil des Algorithmus bei der Generierung des NOL schränkt den Effekt dieser Confounder ein: die Innervation der Schweißdrüsen erfolgt über Acetylcholin (Ledowski et al. 2007), sie sind das einzige Zielorgan sympathischer Neurone, dessen Zellen keine Adrenorezeptoren exprimieren. Die Fluktuation der im NOL enthaltenen Impedanzmessung unterliegt somit nicht einer Katecholamintherapie, was eine Überlegenheit des NOLs gegenüber dem SPI bei der Gabe von vasoaktiven Substanzen im Rahmen einer Monitor-gesteuerten Allgemeinanästhesie bedeuten könnte.

#### 4.2.2 Pupillometrie

Auch die Verwendung der Pupillometrie als Parameter zur intraoperativen Opioid-Dosierung ist noch unzureichend erforscht. Sabourdin et al. wiesen sowohl eine Verringerung der Remifentanil-Dosis als auch des postoperativen Morphinbedarfs nach (Sabourdin et al. 2017). Auch in der hier vorgestellten Studie erhielten die Patienten der PPI-Gruppe die geringste Dosis Remifentanil unter den vier Studiengruppen. Ein Unterschied im postoperativen Schmerzniveau und Analgetikabedarf ließ sich nicht nachweisen, es fand sich jedoch ein Trend, dass die Patienten der PPI-Gruppe am wenigsten Piritramid in der PACU benötigten.

Im Studienprotokoll von Sabourdin et al. wurde die alleinige Messung des Pupillendurchmessers mit Hilfe des Algiscans ohne elektrische Stimulation und Berechnung des PPI verwendet. Hier wurde eine minimale Remifentanil-Dosis festgelegt, sodass es nicht zu einer Unterbrechung der Remifentanil-Infusion kommen konnte. Die Patientinnen erhielten zudem vor Ende der OP bereits eine intravenöse analgetische Therapie mit Paracetamol und Morphin, was den geringeren Morphinbedarf der Pupillometrie-Gruppe erklärt (Sabourdin et al. 2017).

In den Ergebnissen der hier präsentierten Studie fallen die niedrige kumulative Remifentanil-Dosis in der PPI-Gruppe und die Anzahl der vollständigen Unterbrechung der Remifentanil-Infusion in 75 % der Fälle ( $p = 0,002$ ) auf. Bei 18 von 24 Patienten wurde im Laufe der Operation die Opioid-Zufuhr aufgrund der Messung des Algiscans vollständig unterbrochen. Die Patienten erhielten in diesem Fall eine Narkose ausschließlich bestehend aus Propofol und Mivacurium. Eine Laparotomie wie die offene RRP birgt allerdings ein großes Ausmaß an nozizeptivem Potential. Die Einschätzung des Monitors, dass eine alleinige Narkose mit einem Hypnotikum und einem Muskelrelaxanz für eine adäquate Analgesie ausreichend sei, ist aufgrund dessen in Frage zu stellen. Zwar ließ sich statistisch kein Unterschied zwischen den Studiengruppen in Bezug auf eine intraoperative Bewegung nachweisen, allerdings kam eine intraoperative Bewegung bei den Patienten der PPI-Gruppe am häufigsten vor (33,3 %,  $p = 0,063$ ) (Siehe Abbildung 8). Trotz ausbleibender Auswirkung auf die postoperative Erholung kann dies als Anzeichen für eine inadäquate Narkose gewertet werden.



Hinzu kommt die reziproke Proportionalität der Propofol- und Mivacurium-Dosis bei sinkender Opioid-Dosis bis zur vollständigen Unterbrechung der Remifentanil-Infusion. Zwar gibt es durchaus, wie bereits geschildert, Verfechterinnen und Verfechter einer Opioid-reduzierten Narkose, jedoch wird in diesem Fall ein multimodales perioperatives Schmerzmanagement mit nicht-Opioid-Analgetika und Adjuvantien (Gustafsson et al. 2019, Elkassabany und Mariano 2019), nicht die Dosiserhöhung der beiden verbleibenden Säulen der Allgemeinanästhesie, angestrebt. Die Patienten der hier vorliegenden Studie erhielten keine alternative intraoperative Schmerztherapie und waren somit bei einer Unterbrechung der Remifentanil-Infusion aufgrund der kurzen Halbwertszeit fast unmittelbar danach ohne analgetische Therapie. Die hohen AUCs der Stresshormone Cortisol und ACTH in der PPI-Gruppe unterstreichen die Annahme, dass dies zu einer Stressreaktion der Patienten führt.

Ein Erklärungsansatz für die intraoperative Trägheit der Pupillendilatation, einer häufigen Anzeige des PPIs von unter 3 und folglich niedrigen kumulativen Remifentanil-Dosen in der PPI-Gruppe der hier vorliegenden Studie ist die synergistische Wirkung von Propofol und Remifentanil. Sabourdin et al. wiesen 2018 die hemmende Wirkung von Propofol auf die Dilatation der Pupille als Reaktion auf eine elektrische Stimulation nach. Die Pupillendilatation war hier bei einer hohen Dosis Propofol und einem niedrigen BIS bei gleichbleibender Remifentanil-Dosis geringer als bei einer niedrigen Dosis Propofol (Sabourdin et al. 2018).

Funcke et al. zeigten 2017 in einer klinischen Validierungsstudie den Einfluss bereits geringer Mengen Remifentanil auf die Reaktionsfähigkeit der Pupille unter Applikation standardisierter Schmerzreize. Es erfolgte die Messung des Pupillendurchmessers jeweils vor und nach einer tetanischen oder intrakutanen elektrischen Stimulation, zunächst bei alleiniger Propofol-Narkose und anschließend unter steigenden Remifentanil-Infusionsraten. Die Sensitivität und Spezifität des Pupillendurchmessers die nozizeptiven Reize zu erkennen waren mit 93,9 % und 100 % ohne Opioidinfusion am höchsten unter den getesteten Methoden. Die Reaktion der Pupille auf eine tetanische Stimulation sank von einer mittleren Zunahme des Durchmessers um 3,3 mm (95 % KI 2,9 - 3,7) ohne Opioid auf 0,2 mm (95 % KI 0,1 - 0,2) bei einer Remifentanil-Dosis von 0,1 µg/kg/min (Funcke et al. 2017). Die Pupillendilatation stellt demnach einen Messparameter dar, welcher schon bei geringen Opioid-Dosierungen seine Reaktionsfähigkeit verliert.

Ein weiterer Unterschied der vorgestellten Studie im Vergleich zu den hier besprochenen Ergebnissen anderer Autorinnen und Autoren ist die Verwendung des PPIs. Die Modelle von Sabourdin et al. und Funcke et al. wurden mit der ausschließlichen Beurteilung der Pupillendilatation in Prozent oder Millimeter als Reaktion auf standardisierte Reize oder verglichen mit einem Baseline-Wert durchgeführt.

In einer Interventionsstudie von Wildemeersch et al. wurde bei 34 Patientinnen vor Beginn eines elektiven gynäkologischen Eingriffs der PPI gemessen. Die erste Messung erfolgte bei alleiniger Propofol-Sedierung, die zweite bei zusätzlicher Remifentanil-Infusion. Der PPI war nach Erreichen der festgelegten Remifentanil-Dosis im Mittel um 5 Punkte geringer (Wildemeersch et al. 2018). Dies kann einerseits als proof of concept verstanden werden, da der Monitor die analgetische Wirkung des Remifentanils auf die nozizeptive Reaktion in Folge der elektrischen Stimulation widerspiegelt. Andererseits zeigt dieses Modell, dass der PPI ein Messwert für die nozizeptive Reaktion auf die stufenweise aufsteigende elektrische Stimulation des AlgiScans ist und nicht unbedingt gleichermaßen präzise die Analgesie bezogen auf das nozizeptive Potential des chirurgischen Eingriffs bewertet. Mutmaßlich ist die alleinige Beurteilung des Pupillendurchmessers im operativen Verlauf sensibler für das wahre Gleichgewicht aus Analgesie und Nozizeption als der PPI berechnet aus einem zusätzlich verabreichten tetanischen Stimulus; so kann davon ausgegangen werden, dass mit sinkender Remifentanil-Dosis und einem konstanten Potential nozizeptiver Reize in der laufenden Operation der Pupillendurchmesser bereits steigt, lediglich begrenzt durch die verabreichte Analgesie. Wenn man wie Sabourdin et al. das Ausmaß der Pupillendilatation mit einem Baseline-Wert vergleicht, ist dieses direkt auf die chirurgische Intervention zu diesem Zeitpunkt und das Gleichgewicht aus Analgesie und Nozizeption zurückzuführen.

Hinzu kommt der Charakter des elektrischen Reizes, welcher zur Berechnung des PPIs in steigender Intensität appliziert wird. Dieser hat einen anderen Schmerzcharakter als die chirurgische Manipulation. Wenn dieser Reiz zu einem Zeitpunkt des Eingriffs appliziert wird, zu dem bereits ein hohes Ausmaß an Gewebereizung und somit Schmerzpotential besteht, ist mutmaßlich die Fähigkeit der Pupille, mit einer Dilatation zu reagieren, bereits ausgereizt. Folglich erscheint die Beurteilung des Pupillendurchmessers, gemessen an einem Baseline-Wert, für die Steuerung der intraoperativen Analgesie sinnvoller. In einem solchen Modell ist zudem der interindividuelle Unterschied miteinbezogen, da anhand des Baseline-

Wertes bereits der individuelle Pupillendurchmesser bei einer bestimmten Basis-Dosierung des Opioids den Grundstein der Messungen bildet.

Die Messung des Pupillendurchmessers und seiner Veränderung zeigt im experimentellen Umfeld vielversprechende Ergebnisse. Doch für die standardmäßige Anwendung des PPI zur intraoperativen Opioid-Dosierung werden wie für sämtliche Nozizeptionsmonitore weitere Studien benötigt.

### 4.2.3 Limitationen der Monitore

Im operativen Alltag sind zahlreiche Faktoren vorhanden, die sowohl allgemein das vegetative Nervensystem als auch speziell die nozizeptive Antwort und die Messparameter der Nozizeptionsmonitore beeinflussen. Die für die vorliegende Arbeit verwendeten Monitore, welche ausschließlich Parameter der Antwort des vegetativen Nervensystems messen (SPI und NOL), sind zwar im experimentellen Umfeld genauer als die klinische Beurteilung, zeigen jedoch auch die genannten Limitationen. Diese hämodynamischen Parameter bleiben Surrogatparameter, welche die klinische Beobachtung und die Titrierung eines Analgetikums nach klinischer Erfahrung zu diesem Zeitpunkt nicht ersetzen sollten. Auch der Pupillendurchmesser und der Pupillendilatationsreflex unterliegen zahlreichen Einflussfaktoren. Der Effekt der Opioiddosierung mit den hier verwendeten Nozizeptionsmonitoren auf die Allgemeinanästhesie und das klinische Outcome der Patienten wird in weiteren klinischen Studien bewertet werden müssen.

Da die nozizeptive Reaktion trotz Analgetika auch bei fehlender vegetativer Antwort aktiv bleibt, wäre anzunehmen, dass Monitore, die die nozizeptive Reaktion messen und nachweislich eine höhere Sensitivität haben, eine höhere Dosis Opioiden verglichen mit der klinischen Einschätzung und Erfahrung empfehlen. Dies ist nicht durchgängig der Fall. Ein Erklärungsansatz hierfür liegt in der Heterogenität der Vergleichs- bzw. Kontrollgruppen: Jede Region und jede Klinik haben ihre eigenen Empfehlungen und klinischen Standards. Die intraoperative Opioid-Menge zeigt aufgrund der Subjektivität einer klinischen Beurteilung und einer Kultur der Weitergabe individueller Erfahrungswerte an nachfolgende Kolleginnen und Kollegen große regionale Unterschiede.

Auch prä- und postoperative Erfassungen von Nozizeption und Schmerzen in Form von standardisierten Skalen wie der NRS gilt es im wissenschaftlichen Kontext zu spezifizieren und zu hinterfragen. So muss im Kontext von psychomotorischem Status und Persönlichkeitsmerkmalen von großen interindividuellen Unterschieden im Schmerzempfinden ausgegangen werden. Einige Autorinnen und Autoren verwenden hierfür Fragebögen wie den *State-trait Anxiety Inventory*, den *Hospital Anxiety and Depression Scale*, den *Pain Catastrophising Scale Questionnaire* und den *Pain Sensitivity Questionnaire* (Ruscheweyh et al. 2009, Jakuscheit et al. 2017).

Um die wahre nozizeptive Antwort in Allgemeinanästhesie zu messen, müsste eine Erhebung der Aktivität einzelner ZNS-Areale der Schmerzverarbeitung erfolgen und mit der hämodynamischen Reaktion auf diese zentrale Nozizeption ergänzt werden. Zudem müssten interindividuelle Unterschiede, nicht zuletzt durch die Geschlechter, durch standardisierte präoperative Testung der nozizeptiven Reaktion ausgeglichen werden.

Im operativen Umfeld gibt es viele Faktoren mit einem Einfluss auf das autonome Nervensystem des Patienten oder der Patientin. Im Gegensatz zur Reaktion der Nozizeptionsmonitore auf standardisierte Reize, steht die kontinuierliche Erhebung der Nozizeptionsindizes der Herausforderung gegenüber, diese Faktoren zu differenzieren und das ständig bestehende Potential dauerhafter und einzelner schmerzhafter Reize der chirurgischen Intervention differenziert abbilden zu können.

Es muss angemerkt werden, dass einige der vorliegenden Validierungsstudien der verwendeten Nozizeptionsmonitore nicht im operativen Kontext durchgeführt wurden; für diese proof of concept Studien wurden Reaktionen auf einzelne standardisierte Schmerzreize gemessen. In einigen Studien wurden vor Beginn des chirurgischen Eingriffs standardisierte Schmerzreize in Form von tetanischer Stimulation oder subkutanen Reizen appliziert. Diese wurden separiert durch eine Refraktärzeit, in der eine Regulation des autonomen Nervensystems stattfinden konnte. Andere Modelle erhoben die Nozizeptionsindices zu festgelegten Zeitpunkten der Narkoseeinleitung (z.B. Laryngoskopie, Intubation) oder der chirurgischen Intervention (z.B. Hautschnitt oder Einführen eines Trokars). In einem offenen viszeralchirurgischen Eingriff ist ein durchgängig hohes Niveau an potenziell nozizeptiven Reizen gegeben, in einer offenen RRP beispielsweise durch einen einliegenden abdominalen Retraktor. Dieses wird ergänzt durch zusätzliche einzelne schmerzhaft Reize wie Inzisionen, Kauterisierung, Gewebemanipulation oder mechanische Nervenreizung. Auch eine Gewebsazidose im Verlauf einer Manipulation hat nozizeptives Potential. Auf der anderen Seite kommen Reize dazu, welche im Gegenzug den Vagotonus erhöhen (Zug am Peritoneum, intraabdominelle Druckerhöhung, invasive Beatmung mit verlängertem Expirium). Blutverlust, Wärmezufuhr und die Verabreichung vasoaktiver Substanzen wie Katecholamine greifen zusätzlich in dieses Gleichgewicht ein. Die für diese Studie verwendeten Nozizeptionsmonitore erkennen nozizeptive Reaktionen des autonomen Nervensystems, wenn diese einzeln und linear ablaufen. Die Verwendung im perioperativen Verlauf unterliegt allerdings den genannten physiologischen und iatrogenen

Einflussfaktoren. Bevor eine Steuerung der Analgesie in Allgemeinanästhesie standardmäßig mit Hilfe dieser Monitore stattfinden kann, müssen die sonstigen Variablen und ihr individueller Einfluss auf die Indizes untersucht werden. Nur so kann ausgeschlossen werden, dass auf einen medikamentös induzierten oder durch Hämorrhagie erhöhten Sympathikotonus fälschlich mit Steigerung der Opioid-Dosis reagiert wird.

Die Verwendung der Nozizeptionsmonitore im klinischen Kontext zeigt derzeit wie erwähnt widersprüchliche Effekte. Ledowski beschreibt diesen Konflikt als Konsequenz der *verfrühten Kommerzialisierung* und *ungeleiteten Anwendung* der derzeit erhältlichen Geräte. Dies habe zur Folge, dass ein Großteil des medizinischen Personals verständlicherweise an der Validität der Monitore zweifeln würde (Ledowski 2017). Wie sämtliche Medizintechnik sollten auch Nozizeptionsmonitore einem strengen Zulassungsverfahren unterzogen und erst für den allgemeinen Gebrauch eingeführt werden, wenn ihr Verhalten im realen klinischen Kontext in großen, multizentrischen Studien erforscht worden ist.

### 4.3 Die hormonelle Stressreaktion

Ein nozizeptiver Reiz löst bei inadäquater Analgesie eine Stressreaktion aus. Die perioperative Stressreaktion des menschlichen Körpers ist komplex und findet sich in sämtlichen körpereigenen Systemen wieder, darunter in Form einer hämodynamischen, zentralnervösen, metabolischen, endokrinen und immunologischen Regulation (Desborough 2000). Das Ausmaß dieser Stressreaktion ist abhängig vom Umfang des chirurgischen Eingriffs und vom durchgeführten Narkoseregime. Vor allem Opioide haben einen inhibitorischen Effekt auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse: Morphin bewirkt an Opioidrezeptoren des Hypothalamus eine Inhibition der GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormone)-Sekretion in das hypophysäre Pfortadersystem und verringert folglich die ACTH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen (Buckingham 1982). ACTH stimuliert in einer physiologischen Stressreaktion die Freisetzung von Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Watanabe et al. zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie bei laparoskopischen Kolektomien mit Epiduralanästhesie den Effekt von Remifentanil auf ACTH- und Cortisol-Ausschüttung: schon eine mittlere Remifentanil-Dosis von 0,25 µg/kg/min unterdrückte die Ausschüttung von ACTH und Cortisol im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, welche kein zentralwirksames Opioid zusätzlich zum Epiduralkatheter erhielt (Watanabe et al. 2014).

Dieser Effekt ließ sich in der Literatur mehrfach reproduzieren und zeigt auch eine quantitative Korrelation. Die Autoren Aceto et al. zeigten eine reziproke Proportionalität zwischen den Plasmaspiegeln von Cortisol und Remifentanil (Aceto et al. 2017). Chen et al. untersuchten erstmals eine Korrelation der Einschätzung eines Nozizeptionsmonitores für die Balance aus Nozizeption und Analgesie und der neuroendokrinen Stressantwort im perioperativen Verlauf. Der SPI zeigte dabei an drei festgelegten intraoperativen Zeitpunkten eine signifikante Korrelation zu den gleichzeitig gemessenen Stresshormonen ACTH und Cortisol. Die Bewertung des Nozizeptionsmonitores stimmte somit mit der neuroendokrinen Stressantwort überein (Chen et al. 2012).

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie von Sessa et al. konnte gezeigt werden, dass die hormonelle Stressantwort im Rahmen einer laparoskopischen Cholezystektomie sich unter einer niedrigeren (0,15 µg/kg/min) und höheren (0,3 µg/kg/min) Dosis Remifentanil nicht unterscheidet. Die Autoren schließen daraus, dass

schon eine geringe Opioid-Dosis zur Kontrolle der neuroendokrinen Stressantwort ausreicht. Der ACTH- und Cortisol-Spiegel sank nach Beginn der Operation zunächst ab und stieg nach Ende der Narkose an (Sessa et al. 2019). Diese Erkenntnis konnte auch in der hier vorgestellten Studie in der SPI- und Kontrollgruppe reproduziert werden.

Eine exzessive hormonelle Stressantwort im Rahmen der Allgemeinanästhesie korreliert mit einem schlechteren Outcome bei gefäßchirurgischen Patienten. Hierbei spielt die Regulation der Stresshormone vor allem für kardiovaskuläre Komplikationen in einem Patientenkollektiv mit einer großen Anzahl von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren eine Rolle (Parker et al. 1995).

Die Auswirkungen einer Stressantwort des Organismus auf die Immunkompetenz und das onkologische Outcome ist an dieser Stelle besonders hervorzuheben. Im Tiermodell haben chirurgische Eingriffe eine verminderte Aktivität der Natürlichen Killerzellen für mindestens sieben Tage und somit ein erhöhtes Metastasierungsrisiko zur Folge (Ben-Eliyahu et al. 1999). Die immunsupprimierenden Folgen eines chirurgischen Eingriffs sind direkte Folge der hormonellen Stressantwort, ihr Ausmaß ist abhängig vom Umfang der Operation und vom Anästhesieverfahren (Fukui et al. 2012). Auch ein akutes Schmerzereignis in Form von postoperativen Schmerzen und die einhergehende neuroendokrine und metabolische Stressantwort des menschlichen Organismus senkt die Aktivität natürlicher Killerzellen (Page et al. 2001). Opioide begrenzen wie bereits erläutert zwar die neuroendokrine Stressantwort, unterdrücken jedoch auch selber die zelluläre Immunfunktion beim Menschen und erhöhen das Risiko für Metastasierung und Infektionen (Yeager et al. 1995). Im Tierexperiment zeigen Opioide ihre immunsupprimierende Wirkung nicht, wenn sie als perioperative Schmerzmedikation eingesetzt werden um die Stressantwort ausgelöst durch die chirurgische Intervention und die postoperativen Schmerzen zu behandeln (Page et al. 2001, Page 2005). Eine adäquate, opioidsparende, multimodale Schmerztherapie ist folglich auch für das onkologische Outcome unumgänglich.



#### 4.4 Konklusion und Ausblick

Eine Monitor-gesteuerte Analgesie in Allgemeinanästhesie hatte in der vorliegenden Arbeit eine Veränderung der intraoperativ verabreichten Menge der Narkosemedikamente zur Folge. Eine hohe Dosis Opioide war mit einer weniger starken Aktivierung der hormonellen Stressantwort assoziiert als eine niedrige Dosis. Eine Beeinflussung des postoperativen Verlaufes der Patienten konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden. Dafür sollten multizentrische Studien mit größeren Patientenkollektiven verschiedener Altersgruppen und Geschlechter durchgeführt werden. Die verwendeten Nozizeptionsmonitore zeigten auch untereinander bei gleichbleibendem nozizeptiven Potential des Eingriffs Unterschiede in der Interpretation der Nozizeption. Dies lässt darauf schließen, dass sie im operativen Kontext noch keine durchgängig verlässliche Angabe zur Balance aus Analgesie und Nozizeption leisten können.

Im Hinblick auf den aktuellen Paradigmenwechsel in der Anästhesie ist auch in diesem Kontext eine Reevaluation der Rolle der Opioide als alleinige analgetische Leitsubstanz der Allgemeinanästhesie anzustreben. Nicht zuletzt die Opioidepidemie in den USA und die zunehmende Fülle an Evidenz, welche die Korrelation einer Opioidtherapie mit chronischen Schmerzen zeigen, geben Anreiz zu einem Umdenken. Es gilt, ein individuelles Analgesiekonzept für jede Patientin und jeden Patienten zu erstellen. Dieses sollte die Art und den Umfang des chirurgischen Eingriffs, das biologische Alter sowie Vorerkrankungen und Vormedikation der Patientin oder des Patienten berücksichtigen. Des Weiteren sollte diskutiert werden, unter welchen Umständen eine hormonelle Stressantwort stark begrenzt werden sollte, beispielsweise bei onkologischen Krankheitsbildern mit Metastasierungsrisiko oder bei Vorerkrankungen mit einem großen kardiovaskulären Risiko. Dieses Patientenkollektiv scheint von einer Analgesie mit mäßigen Opioid-Dosen zu profitieren.

So wie sich die moderne Allgemeinanästhesie aus drei Säulen zusammensetzt, sollte auch die perioperative Analgesie nach einem multimodalen Modell erfolgen. Das Stufenschema der WHO (World Health Organization) bietet eine Vorlage für die Therapie akuter und chronischer Schmerzen. Mit einem ähnlichen Prinzip arbeiten zahlreiche internationale Kolleginnen und Kollegen, welche sich für eine opioidsparende Anästhesie aussprechen. Die Verwendung von Analgetika anderer Wirkklassen wie Nicht-steroidalen

antiinflammatorischen Medikamenten, Paracetamol und Novalgin sowie Adjuvantien wie Beta-Blockern, Ketamin und Clonidin kann den Opioidbedarf maßgeblich senken und sollte demnach als Ergänzung der perioperativen Schmerztherapie erwogen werden. Doch auch eine Unterdosierung der Opiode sollte im perioperativen Setting vermieden werden: bei in dieser Arbeit gezeigtem deutlich erhöhtem Anstieg der Stresshormone bei sehr niedrigen Opioidmengen und den erläuterten Folgen auf Immunreaktion, kardiovaskulären Stress und Progress maligner Erkrankungen erscheint ein intraoperativ Opioid-freies Narkoseregime bei der radikalen retropubischen Prostatektomie nicht sinnvoll.

Zusammenfassend liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die hier untersuchten Nozizeptionsmonitore für den Einsatz zur intraoperativen Analgesie noch nicht von einer ausreichenden Evidenz gestützt sind. Dieser Schritt erfordert die weitere Untersuchung der physiologischen und iatrogenen Einflussfaktoren auf die Nozizeptionsindizes. Auch die Effekte der unterschiedlichen Opioiddosierungen für die Patientinnen und Patienten sollten Fokus weiterer Forschung sein. Der Einsatz der Nozizeptionsmonitore kann erst dann als Teil des Routinemonitorings gerechtfertigt werden, wenn er einen sicheren Vorteil für zukünftige Patientinnen und Patienten zur Folge hat.

## 5. Zusammenfassung

*Einleitung:* Die Nozizeption in Allgemeinanästhesie wird bisher zumeist anhand von Surrogatparametern wie Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Seit einigen Jahren sind nun Nozizeptionsmonitore erhältlich, welche eine gezielte Steuerung der Analgesie versprechen. In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studie verglichen wir die Opioiddosierung während Allgemeinanästhesie in vier Gruppen: Surgical Pleth Index (SPI), Pupillary Pain Index (PPI), Nociception Level Index (NOL)) und einer Kontrollgruppe (Steuerung der Analgesie durch den/die Anästhesist:In). Primärer Endpunkt war die mittlere intraoperativ verabreichte Dosis Remifentanyl. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Verlauf der erhobenen Spiegel der Stresshormone Cortisol und Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) sowie postoperative Schmerzen und Analgetikabedarf.

*Material und Methoden:* Eingeschlossen wurden 96 Patienten zur Radikalen Retropubischen Prostatektomie mit einer total-intravenösen Allgemeinanästhesie aus Propofol und Remifentanyl. Es erfolgte die Randomisierung in eine von vier Gruppen, wobei die Analgesie mit Hilfe eines der drei Monitore oder nach klinischem Standard gesteuert wurde. Die definierten primären und sekundären Endpunkte wurden mittels Varianzanalysen (ANOVA, Analysis of Variance) und post-hoc Gruppenvergleichen analysiert, für die Berechnung der Hormonkonzentrationen wurde ein allgemeines lineares gemischtes Modell erstellt.

*Ergebnisse:* Die mittlere Remifentanyl-Dosis zeigte einen Gruppenunterschied ( $p < 0,001$ ), wobei die Patienten der PPI-Gruppe die niedrigste Menge ( $0,072 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) und die Patienten der SPI-Gruppe die größte Menge Remifentanyl erhielten ( $0,501 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). In der NOL-Gruppe wurden im Mittel  $0,189$  und in der Kontrollgruppe  $0,349 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Remifentanyl verabreicht. Die Area Under the Curve (AUC) des Serum-Cortisolspiegels ( $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ ) zeigte eine inverse Proportionalität zur Opioiddosis: PPI  $72,1$ ; NOL  $54,4$ ; SPI  $38,6$ ; Kontrollgruppe  $37,9$  ( $p < 0,001$ ). Der ACTH-Plasmaspiegel zeigte einen ähnlichen Verlauf, in den anderen sekundären Endpunkte ließ sich kein Gruppenunterschied nachweisen.

*Diskussion:* Die Verwendung der Nozizeptionsmonitore führte zu teilweise stark differierenden Opioiddosierungen, wobei niedrige Dosierungen mit einem starken Anstieg der Stresshormone ACTH und Cortisol assoziiert waren und vice versa. Dies lässt darauf schließen, dass die Nozizeptionsmonitore zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend validiert sind. Der Nutzen der Monitore für die intraoperative Anleitung der Opioiddosierung wird in weiteren Studien untersucht werden müssen.

## 6. Abstract

*Introduction:* Nociception under general anesthesia is currently assessed via measurement of parameters such as heart rate and blood pressure. Most recently there has been an increasing interest in newly emerging nociception monitoring devices, promising a targeted dosage of opioids. This randomised controlled study investigated the dosage of remifentanyl when using one of three selected nociception monitoring devices (Surgical Pleth Index; SPI, Pupillary Pain Index; PPI, or Nociception Level Index; NOL) compared to clinical judgement (control). The primary endpoint was intraoperative remifentanyl. Stress hormone levels cortisol and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and postoperative recovery parameters and pain level were secondary endpoints.

*Methods:* 96 patients undergoing radical retropubic prostatectomy with total-intravenous anesthesia using propofol and remifentanyl were included. Patients were randomised into one of four groups to receive analgesia guided by one of three nociception monitoring devices or by clinical judgement. Primary and secondary endpoints were analyzed using Analysis of Variance (ANOVA) and pairwise group comparisons as well as a generalized linear mixed model.

*Results:* The mean remifentanyl requirement ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) differed between the groups ( $p < 0.001$ ) with the PPI-group showing the lowest (0.072) and the SPI-group showing the highest remifentanyl requirement (0.501). Patients in the NOL- and control-groups received 0.189 and 0.349  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  remifentanyl, respectively. The area under the curve analyses proved differences between the study groups in cumulative cortisol levels ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $p < 0.001$ ): control 37.9, SPI 38.6, PPI 72.1 and NOL 54.4 with pairwise group comparisons showing overall significance. Cumulative ACTH levels showed similar results. There was no evidence for a difference found between the study groups concerning the remaining secondary endpoints.

*Conclusions:* The use of nociception monitoring devices resulted in differing intraoperative remifentanyl requirements with low remifentanyl-dosage being associated with high cumulative stress hormone levels and vice versa. Further research will be necessary on patients' benefit of the use of the nociception monitoring devices.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA:	Analysis of Variance
ASA:	American Society of Anesthesiologists
AUC:	Area Under the Curve
BIS:	Bispektralindex
BMI:	Body Mass Index
c.a.:	circa
EDTA:	Ethylendiamintetraacetat
GnRH:	Gonadotropin-Releasing Hormone
i.v.:	intravenös
KI:	Konfidenzintervall
MOGADA:	Monitor-guided Analgesia during General Anesthesia
NOL:	Nociception Level
NRS:	Numerische Rating Skala
OIH:	Opioid-induzierte Hyperalgesie
OP:	Operation
OSG:	Oberes Sprunggelenk
PACU:	Post-Anesthesia Care Unit
PEEP:	Positiver end-expiratorischer Druck
PONV:	Postoperative Nausea and Vomiting
PPI:	Pupillary Pain Index
QoR:	Quality of Recovery
RIH:	Remifentanil-induzierte Hyperalgesie
SD:	Standard Deviation

SPI:	Surgical Pleth Index
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
SSI:	Surgical Stress Index
TCI:	Target-Controlled Infusion
TIVA:	Total intravenous Anesthesia
TOF:	Train of Four
UKE:	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WHO:	World Health Organization
ZNS:	Zentrales Nervensystem

## 8. Literaturverzeichnis

Aceto, P., C. Dello Russo, C. Lai, V. Perilli, N. Fucci, N. De Giovanni, A. Piras, P. Navarra and L. Sollazzi (2017). Relationship between blood remifentanil concentration and stress hormone levels during pneumoperitoneum in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21(19): 4419-4422.

Apfel, C. C., B. K. Philip, O. S. Cakmakkaya, A. Shilling, Y. Y. Shi, J. B. Leslie, M. Allard, A. Turan, P. Windle, J. Odom-Forren, V. D. Hooper, O. C. Radke, J. Ruiz and A. Kovac (2012). Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology* 117(3): 475-486.

Avidan, M. S., E. Jacobsohn, D. Glick, B. A. Burnside, L. Zhang, A. Villafranca, L. Karl, S. Kamal, B. Torres, M. O'Connor, A. S. Evers, S. Gradwohl, N. Lin, B. J. Palanca and G. A. Mashour (2011). Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 365(7): 591-600.

Avidan, M. S., L. Zhang, B. A. Burnside, K. J. Finkel, A. C. Searleman, J. A. Selvidge, L. Saager, M. S. Turner, S. Rao, M. Bottros, C. Hantler, E. Jacobsohn and A. S. Evers (2008). Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 358(11): 1097-1108.

Barvais, L., E. Engelman, J. M. Eba, E. Coussaert, F. Cantraine and G. N. Kenny (2003). Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 91(3): 347-352.

Ben-Eliyahu, S., G. G. Page, R. Yirmiya and G. Shakhar (1999). Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 80(6): 880-888.

Ben-Israel, N., M. Kliger, G. Zuckerman, Y. Katz and R. Edry (2013). Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput* 27(6): 659-668.

Bergmann, I., A. Göhner, T. A. Crozier, B. Hesjedal, C. H. Wiese, A. F. Popov, M. Bauer and J. M. Hinz (2013). Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth* 110(4): 622-628.

Bonnet, F. and E. Marret (2007). Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21(1): 99-107.

Brown, E. N., K. J. Pavone and M. Naranjo (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg* 127(5): 1246-1258.

Brummett, C. M., J. F. Waljee, J. Goesling, S. Moser, P. Lin, M. J. Englesbe, A. S. B. Bohnert, S. Kheterpal and B. K. Nallamothu (2017). New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg* 152(6): e170504.

Buckingham, J. C. (1982). Secretion of corticotrophin and its hypothalamic releasing factor in response to morphine and opioid peptides. *Neuroendocrinology* 35(2): 111-116.

Chapman, C. R., S. Oka, D. H. Bradshaw, R. C. Jacobson and G. W. Donaldson (1999). Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology* 36(1): 44-52.

Chapman, C. R., D. A. Stevens and A. G. Lipman (2013). Quality of postoperative pain management in American versus European institutions. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 27(4): 350-358.

Chapman, C. R. and C. J. Vierck (2017). The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J Pain* 18(4): 359.e351-359.e338.

Chen, X., C. Thee, M. Gruenewald, C. Illies, J. Höcker, R. Hanss, M. Steinfath and B. Bein (2012). Correlation of surgical pleth index with stress hormones during propofol-remifentaniol anaesthesia. *ScientificWorldJournal* 2012: 879158.

Chen, X., C. Thee, M. Gruenewald, J. Wnent, C. Illies, J. Hoecker, R. Hanss, M. Steinfath and B. Bein (2010). Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology* 112(5): 1175-1183.

Chiang, M. H., S. C. Wu, S. W. Hsu and J. C. Chin (2018). Bispectral Index and non-Bispectral Index anesthetic protocols on postoperative recovery outcomes. *Minerva Anesthesiol* 84(2): 216-228.

Cividjian, A., F. Petitjeans, N. Liu, M. Ghignone, M. de Kock and L. Quintin (2017). Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 31(4): 445-467.

Colombo, R., F. Raimondi, R. Rech, A. Castelli, T. Fossali, A. Marchi, B. Borghi, A. Corona and S. Guzzetti (2015). Surgical Pleth Index guided analgesia blunts the intraoperative sympathetic response to laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol* 81(8): 837-845.

Davis, P. J., J. C. Finkel, R. J. Orr, L. Fazi, J. J. Mulroy, S. K. Woelfel, R. S. Hannallah, A. M. Lynn, C. D. Kurth, M. Moro, L. G. Henson, D. K. Goodman and M. D. Decker (2000). A randomized, double-blinded study of remifentaniol versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg* 90(4): 863-871.

Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 85(1): 109-117.



Eberhart, L. H., S. Greiner, G. Geldner and H. Wulf (2002). Patientenbeurteilung der postoperativen Erholung - Eine Validierung des QoR-Scores an 577 Patienten. *Anaesthesist* 51(6): 463-466.

Edry, R., V. Recea, Y. Dikust and D. I. Sessler (2016). Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology* 125(1): 193-203.

Elkassabany, N. M. and E. R. Mariano (2019). Opioid-free anaesthesia - what would Inigo Montoya say? *Anaesthesia* 74(5): 560-563.

Fletcher, D. and V. Martinez (2014). Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 112(6): 991-1004.

Flohr, H. (2006). Unconsciousness. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20(1): 11-22.

Floyd, C. N. and J. B. Warren (2018). Opioids out of control. *Br J Clin Pharmacol* 84(5): 813-815.

Frauenknecht, J., K. R. Kirkham, A. Jacot-Guillarmod and E. Albrecht (2019). Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 74(5): 651-662.

Fukui, K., C. Werner and G. Pestel (2012). Beeinflussung maligner Tumoren durch Anästhesieverfahren. *Anaesthesist* 61(3): 193-201.

Funcke, S., S. Sauerlaender, H. O. Pinnschmidt, B. Saugel, K. Bremer, D. A. Reuter and R. Nitzschke (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.

Grossman, A., R. C. Gaillard, P. McCartney, L. H. Rees and G. M. Besser (1982). Opiate Modulation Of The Pituitary-Adrenal Axis: Effects Of Stress And Circadian Rhythm. *Clinical Endocrinology* 17(3): 279-286.

Gruenewald, M. and A. Dempfle (2017). Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol* 83(2): 200-213.

Gruenewald, M., J. Herz, T. Schoenherr, C. Thee, M. Steinfath and B. Bein (2015). Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 81(5): 480-489.

Gruenewald, M., C. Ilies, J. Herz, T. Schoenherr, A. Fudickar, J. Höcker and B. Bein (2013). Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 110(6): 1024-1030.

- Gruenewald, M., S. Willms, O. Broch, M. Kott, M. Steinfath and B. Bein (2014). Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth* 112(5): 898-905.
- Guglielminotti, J., F. Mentré, J. Gaillard, M. Ghalayini, P. Montravers and D. Longrois (2013). Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study. *Anesth Analg* 116(5): 1057-1062.
- Gustafsson, U. O., M. J. Scott, M. Hubner, J. Nygren, N. Demartines, N. Francis, T. A. Rockall, T. M. Young-Fadok, A. G. Hill, M. Soop, H. D. de Boer, R. D. Urman, G. J. Chang, A. Fichera, H. Kessler, F. Grass, E. E. Whang, W. J. Fawcett, F. Carli, D. N. Lobo, K. E. Rollins, A. Balfour, G. Baldini, B. Riedel and O. Ljungqvist (2019). Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 43(3): 659-695.
- Hjermstad, M. J., P. M. Fayers, D. F. Haugen, A. Caraceni, G. W. Hanks, J. H. Loge, R. Fainsinger, N. Aass and S. Kaasa (2011). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 41(6): 1073-1093.
- Höcker, J., O. Broch, J. T. Gräsner, M. Gruenewald, C. Ilies, M. Steinfath and B. Bein (2010). Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *Br J Anaesth* 105(2): 150-154.
- Huiku, M., K. Uutela, M. van Gils, I. Korhonen, M. Kymäläinen, P. Meriläinen, M. Paloheimo, M. Rantanen, P. Takala, H. Viertiö-Oja and A. Yli-Hankala (2007). Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 98(4): 447-455.
- Jakuscheit, A., J. Weth, G. Lichtner, C. Jurth, B. Rehberg and F. von Dincklage (2017). Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 34(5): 297-305.
- Kapila, A., P. S. Glass, J. R. Jacobs, K. T. Muir, D. J. Hermann, M. Shiraishi, S. Howell and R. L. Smith (1995). Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 83(5): 968-975.
- Kreuzer, M. (2017). EEG Based Monitoring of General Anesthesia: Taking the Next Steps. *Front Comput Neurosci* 11: 56.
- Lake, A. (2014). Balanced anaesthesia 2005: Avoiding the Transition from Acute to Chronic Pain. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 11: 14-18.
- Lavand'homme, P. and A. Steyaert (2017). Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 31(4): 487-498.

Ledowski, T. (2017). Monitoring nociception-getting 'there yet' might be easier with a road map. *Br J Anaesth* 119(4): 716-717.

Ledowski, T. (2019). Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth* 123(2): e312-e321.

Ledowski, T., B. Bein, R. Hanss, A. Paris, W. Fudickar, J. Scholz and P. H. Tonner (2005). Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg* 101(6): 1700-1705.

Ledowski, T., J. Bromilow, J. Wu, M. J. Paech, H. Storm and S. A. Schug (2007). The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia* 62(10): 989-993.

Lichtner, G., R. Auksztulewicz, H. Velten, D. Mavrodiss, M. Scheel, F. Blankenburg and F. von Dincklage (2018). Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *Br J Anaesth* 121(1): 291-302.

Maier, C., N. Nestler, H. Richter, W. Hardinghaus, E. Pogatzki-Zahn, M. Zenz and J. Osterbrink (2010). The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 107(36): 607-614.

Martini, C. H., M. Boon, S. J. Broens, E. F. Hekkelman, L. A. Oudhoff, A. W. Buddeke and A. Dahan (2015). Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 123(3): 524-534.

Meijer, F. S., C. H. Martini, S. Broens, M. Boon, M. Niesters, L. Aarts, E. Olofsen, M. van Velzen and A. Dahan (2019). Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanyl-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 130(5): 745-755.

Meijer, F. S., M. Niesters, M. van Velzen, C. H. Martini, E. Olofsen, R. Edry, D. I. Sessler, E. L. A. van Dorp, A. Dahan and M. Boon (2020). Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Monit Comput* 34(4): 629-641.

Mencke, T., D. Schmartz and T. Fuchs-Buder (2013). [Neuromuscular monitoring]. *Anaesthesist* 62(10): 847-861.

Mencke, T., D. Schmartz and T. Fuchs-Buder (2015). Neuromuskuläres Monitoring. Weiterbildung Anästhesiologie: CME-Beiträge aus: *Der Anaesthesist* 2013–2014. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 37-49.

Mulier, J. and M. Dekock (2017). Opioid free general anesthesia, a new paradigm? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 31(4): 441-443.

Myles, P. S., J. O. Hunt, C. E. Nightingale, H. Fletcher, T. Beh, D. Tanil, A. Nagy, A. Rubinstein and J. L. Ponsford (1999). Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesth Analg* 88(1): 83-90.

Myles, P. S., K. Leslie, J. McNeil, A. Forbes and M. T. Chan (2004). Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 363(9423): 1757-1763.

Olotu, C., A. Weimann, C. Bahrs, W. Schwenk, M. Scherer and R. Kiefmann (2019). The Perioperative Care of Older Patients. *Dtsch Arztebl Int* 116(5): 63-69.

Page, G. G. (2005). Immunologic effects of opioids in the presence or absence of pain. *J Pain Symptom Manage* 29(5 Suppl): S25-31.

Page, G. G., W. P. Blakely and S. Ben-Eliyahu (2001). Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 90(1-2): 191-199.

Parker, S. D., M. J. Breslow, S. M. Frank, B. A. Rosenfeld, E. J. Norris, R. Christopherson, P. Rock, S. O. Gottlieb, H. Raff, B. A. Perler and et al. (1995). Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Crit Care Med* 23(12): 1954-1961.

Preisser, F., R. S. Pompe, G. Salomon, C. Rosenbaum, M. Graefen, H. Huland, P. I. Karakiewicz and D. Tilki (2019). Impact of the estimated blood loss during radical prostatectomy on functional outcomes. *Urol Oncol* 37(5): 298.e211-298.e217.

Raft, J., M. A. Coulombe, E. Renaud-Roy, I. Tanoubi, O. Verdonck, L. P. Fortier, F. Espitalier and P. Richebe (2020). Impact of intravenous phenylephrine bolus administration on the nociceptive level index (NOL). *J Clin Monit Comput* 34(5): 1079-1086.

Rogers, E., S. Mehta, R. Shengelia and M. C. Reid (2013). Four Strategies for Managing Opioid-Induced Side Effects in Older Adults. *Clin Geriatr* 21(4).

Ruhaiyem, M. E., A. A. Alshehri, M. Saade, T. A. Shoabi, H. Zahoor and N. A. Tawfeeq (2016). Fear of going under general anesthesia: A cross-sectional study. *Saudi J Anaesth* 10(3): 317-321.

Ruscheweyh, R., M. Marziniak, F. Stumpfenhorst, J. Reinholz and S. Knecht (2009). Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain* 146(1-2): 65-74.

Sabourdin, N., J. Barrois, N. Louvet, A. Rigouzzo, M. L. Guye, C. Dadure and I. Constant (2017). Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology* 127(2): 284-292.

- Sabourdin, N., J. B. Peretout, E. Khalil, M. L. Guye, N. Louvet and I. Constant (2018). Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion: A Crossover Randomized Pilot Study. *Anesth Analg* 126(1): 70-77.
- Santonocito, C., A. Noto, C. Crimi and F. Sanfilippo (2018). Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth* 11: 15-23.
- Sessa, F., L. Levantesi, E. Congedo, F. Di Nardo, M. Oggiano, G. Canistro, R. Sicuranza, L. Nicosia and G. De Cosmo (2019). Effect of different doses of remifentanil on stress response during laparoscopic cholecystectomy. *J Opioid Manag* 15(1): 43-49.
- Shafer, S. L. (2011). From d-tubocurarine to sugammadex: the contributions of T. Cecil Gray to modern anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 107(1): 97-102.
- Stark, P. A., P. S. Myles and J. A. Burke (2013). Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. *Anesthesiology* 118(6): 1332-1340.
- Stöckle, P. A., M. Julien, R. Issa, E. Décar, V. Brulotte, P. Drolet, M. Henri, M. Poirier, J. F. Latulippe, M. Dorais, O. Verdonck, L. P. Fortier and P. Richebé (2018). Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 84(10): 1160-1168.
- Tasbihgou, S. R., M. F. Vogels and A. R. Absalom (2018). Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia* 73(1): 112-122.
- Tawfic, Q., K. Kumar, Z. Pirani and K. Armstrong (2017). Prevention of chronic post-surgical pain: the importance of early identification of risk factors. *J Anesth* 31(3): 424-431.
- Watanabe, K., K. Kashiwagi, T. Kamiyama, M. Yamamoto, M. Fukunaga, E. Inada and Y. Kamiyama (2014). High-dose remifentanil suppresses stress response associated with pneumoperitoneum during laparoscopic colectomy. *J Anesth* 28(3): 334-340.
- Wildemeersch, D., N. Peeters, V. Saldien, M. Vercauteren and G. Hans (2018). Pain assessment by pupil dilation reflex in response to noxious stimulation in anaesthetized adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 62(8): 1050-1056.
- Won, Y. J., B. G. Lim, Y. S. Kim, M. Lee and H. Kim (2018). Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res* 46(11): 4386-4398.
- Wong, K. C. (2003). Anesthesia--past, present and future. *J Chin Med Assoc* 66(3): 135-139.

Yeager, M. P., T. A. Colacchio, C. T. Yu, L. Hildebrandt, A. L. Howell, J. Weiss and P. M. Guyre (1995). Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 83(3): 500-508.

Zöllner, C. (2010). Induzieren Opiode Hyperalgesie? *Anaesthesist* 59(11): 983-986, 988-993.

Zöllner, C. and M. Schäfer (2007). Intraoperative Remifentanilgabe und postoperative Schmerztherapie - Gibt es ein optimales Vorgehen? *Anaesthesist* 56(10): 1038-1046.

Cook, D. and D. J. Simons (2021). Neuromuscular Blockade. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

## 9. Anhang

### 9.1 Dissertationsbezogene Publikation

Funcke, S., Pinnschmidt, H.O., Brinkmann, C., Wesseler, S., Beyer, B., Fischer, M., Nitzschke, R. (2021) Nociception-monitor-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 126 (2) 516-524.

#### ARTICLE IN PRESS

BJA

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

doi: 10.1016/j.bja.2020.09.051

Advance Access Publication Date: xxx

Clinical Investigation

#### CLINICAL INVESTIGATION

### Nociception-monitor-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial

Sandra Funcke<sup>1</sup>, Hans O. Pinnschmidt<sup>2</sup>, Charlotte Brinkmann<sup>1</sup>, Stefan Wesseler<sup>1</sup>, Burkhard Beyer<sup>3</sup>, Marlene Fischer<sup>1</sup> and Rainer Nitzschke<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Hamburg, Germany, <sup>2</sup>Institute of Medical Biometry and Epidemiology, Hamburg, Germany and <sup>3</sup>Martini-Klinik, Prostate Cancer Centre, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

\*Corresponding author. E-mail: r.nitzschke@uke.de

A preliminary account of the results has been given in an abstract for the European Anaesthesiology Congress 2020 (*Eur J Anaesthesiol* 2020; 39(e-Supplement 58): 359).

#### Abstract

**Background:** This RCT investigated the effect of opioid titration by three different nociception monitoring devices or clinical signs during general anaesthesia.

**Methods:** Ninety-six patients undergoing radical retropubic prostatectomy with propofol/remifentanyl anaesthesia were randomised into one of four groups to receive remifentanyl guided by one of three nociception monitoring devices (surgical pleth index [SPI], pupillary pain index [PPI], or nociception level [NOL]) or by clinical judgement (control). Intraoperative remifentanyl requirement was the primary endpoint, whereas recovery parameters and stress hormone levels were secondary endpoints.

**Results:** The mean [95% confidence interval (CI)] remifentanyl administration rate differed between the groups: control 0.34 (0.32–0.37), SPI 0.46 (0.38–0.55), PPI 0.07 (0.06–0.08), and NOL 0.16 (0.12–0.21)  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  ( $P < 0.001$ ). Intraoperative cessation of remifentanyl administration occurred in different numbers (%) of patients: control 0 (0%), SPI 1 (4.3%), PPI 18 (75.0%), and NOL 11 (47.8%);  $P = 0.002$ . The area under the curve analyses indicated differences in cumulative cortisol levels ( $\text{mg L}^{-1} \text{min}^{-3}$ ) amongst the groups: control 37.9 (33.3–43.1), SPI 38.6 (33.8–44.2), PPI 72.1 (63.1–82.3), and NOL 54.4 (47.6–62.1) (mean [95% CI]). Pairwise group comparison results were as follows: control vs SPI,  $P = 0.830$ ; control vs PPI,  $P < 0.001$ ; control vs NOL,  $P = 0.001$ ; SPI vs PPI,  $P < 0.001$ ; SPI vs NOL,  $P = 0.002$ ; and PPI vs NOL,  $P = 0.009$ .

**Conclusions:** The nociception monitoring devices and clinical signs reflect the extent of nociception differently, leading to dissimilar doses of remifentanyl. Very low remifentanyl doses were associated with an increase and higher remifentanyl doses were accompanied by a decrease in serum cortisol concentrations. Use of nociception monitoring devices for guiding intra-operative opioid dosing needs further validation.

**Clinical trial registration:** NCT03380949.

**Keywords:** adrenocorticotropic hormone; cortisol; general anaesthesia; nociception; opioid analgesics; pain measurement

## **10. Danksagung**

Mein herzlichster Dank gilt

Frau Dr. med. Sandra Funcke und Herrn PD Dr. med. Rainer Nitzschke für die großartige und einzigartige Begleitung meiner Dissertation. Vielen Dank für all die motivierenden, herzlichen Worte, etliche beantwortete Fragen und in Rekordgeschwindigkeit beantwortete Emails und verfasste Korrekturen. Ich habe viel von Euch gelernt und durch Eure Begeisterung, Sorgfalt und Unterstützung hat das Verfassen dieser Arbeit großen Spaß gemacht. Vielen Dank!

Die Mitarbeitenden der Klinik für Anästhesie des UKE und den Mitarbeitenden der Martini-Klinik, die mich trotz Klinikalltag unermüdlich bei der Patientenrekrutierung und der Datenerhebung unterstützt haben.

Allen teilnehmenden Patienten für ihr Vertrauen und ihre offene Mitarbeit.

Herrn Dr. rer. nat. Hans Pinnschmidt für die sorgfältige und freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Stefan Wessler, der als zweiter Doktorand der Arbeitsgruppe Neuromonitoring immer zur Stelle war. Vielen Dank für deine Freundschaft und deine Zuverlässigkeit.

Meinem Vater und meiner Schwester, die immer da sind, um mich anzufeuern. Und meiner Mutter, die immer an mich geglaubt hat.



## **11. Lebenslauf**

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## **12. Eidesstattliche Versicherung**

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

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

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

Unterschrift: .....