

Aus dem
Charité Centrum 7 für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. C. Spies

Habilitationsschrift

Der nozizeptive Flexorenreflex als Parameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Falk von Dincklage

Eingereicht: Juli 2012

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Schwilden, Erlangen

2. Gutachter/in: Prof. Dr. rer. nat. B. Urban, Bonn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Klinischer Hintergrund.....	4
1.2 Schmerz und Nozizeption	5
1.3 Einschätzung von Nozizeption unter Allgemeinanästhesie	7
1.4 Der nozizeptive Flexorenreflex.....	9
1.5 Zielsetzungen der Veröffentlichungen.....	12
2 Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten	14
2.1 Einführung eines Algorithmus zur kontinuierlichen Bestimmung der NFR- Reflexschwelle	14
2.2 Untersuchung der NFR-Reflexschwelle als Prädiktor für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize an Probanden unter Propofolnarkose	22
2.3 Untersuchung der NFR-Reflexschwelle als Prädiktor für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize an Probanden unter Sevoflurannarkose.....	31
2.4 Untersuchung der NFR-Reflexschwelle als Prädiktor für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize an Probanden unter Narkose mit Propofol und Remifentanyl	38
2.5 Untersuchung von NFR-Reflexschwelle und anderen Parametern als Prädiktoren für Bewegungsreaktionen und hämodynamische Reaktionen auf Schmerzreize an Patienten unter klinischer Narkose mit Propofol und Remifentanyl	48
3 Diskussion.....	56
3.1 Bedeutung von Nozizeption und Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie.....	56
3.2 Validierung eines Verfahrens zur kontinuierlichen Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes	57
3.3 Einflüsse von Propofol, Sevofluran und Remifentanyl auf die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes	59
3.4 Einsetzbarkeit und Einschränkungen des nozizeptiven Flexorenreflexes als Parameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie	63
3.5 Weitere Parameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie im klinischen Umfeld.....	64
3.6 Definition eines Standardmaßes der Nozizeption.....	67
4 Zusammenfassung	74
5 Literaturangaben.....	75
Danksagung	82
Erklärung.....	83

Abkürzungsverzeichnis

BIS	Bispektralindex
CVI	Composite Variability Index
C_e	Effektkompartimentkonzentration
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
IASP	International Association for the Study of Pain
MAC	Minimale alveoläre Konzentration / Minimal alveolar concentration
NFR	Nozizeptiver Flexorenreflex / Nociceptive flexor reflex
NFR-T	Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes / Nociceptive flexor reflex threshold
NSRI	Noxious Stimulation Response Index
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
P_K	Vorhersagewahrscheinlichkeit / Prediction probability
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Klinischer Hintergrund

Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 8 Millionen und weltweit etwa 234 Millionen operative Eingriffe unter Anästhesie durchgeführt (Weiser et al. 2008). Hierbei beträgt die durchschnittliche perioperative Morbiditätsrate in entwickelten Ländern etwa 3-16% (Brennan et al. 1991; Gawande et al. 1999; Kable et al. 2002; Thomas et al. 2000). Als wesentliche Einflussfaktoren der perioperativen Morbidität sind in erster Linie die Begleiterkrankungen der Patienten und in zweiter Linie die Art des operativen Eingriffes, sowie das anästhesiologische Management bekannt (Fleisher and Anderson 2002).

Als die relevanten Teilfaktoren innerhalb des anästhesiologischen Managements konnten bisher jedoch nur wenige konkrete Parameter bestimmt werden. Relativ gut untersucht sind intraoperative hämodynamische Ereignisse wie hypotensive, hypertensive und tachykarde Phasen, für welche jeweils unabhängige negative Einflüsse auf das perioperative Outcome gezeigt werden konnten (Monk et al. 2005; Reich et al. 2002). Des Weiteren konnte wiederholt gezeigt werden, dass die kumulative Dauer tiefer Hypnose während Allgemeinanästhesie ebenfalls einen unabhängigen negativen Einfluss auf das perioperative Outcome der Patienten ausübt (Kertai et al. 2010; Leslie et al. 2010; Lindholm et al. 2009; Monk et al. 2005). Einen wichtigen Teilfaktor der Narkoseführung, dessen Beitrag zu den Gesamteinflüssen der Allgemeinanästhesie auf das perioperative Outcome bisher nicht ausreichend geklärt ist, stellt die Gabe von Analgetika zur Antinozizeption im Rahmen der Allgemeinanästhesie dar (Kehlet and Wilmore 2002; Panchal and Kushnerik 2002).

Eine unzureichende Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie kann über eine Vielzahl von Mechanismen das perioperative Outcome negativ beeinflussen. Aufgrund von überschießender Nozizeption können intraoperative Bewegungen des Patienten (Singh et al. 1999) und hämodynamische Ereignisse wie Herzfrequenz- und Blutdruckanstiege auftreten (Antognini and Carstens 2002; Guignard 2006), für welche jeweils unabhängige Einflüsse auf das perioperative Outcome bekannt sind (Reich et al. 2002). Des Weiteren kann durch überschießende Nozizeption eine Triggerung der endokrinen und metabolischen Stressantwort („surgical stress response“) erfolgen (Kehlet and Wilmore 2002; Panchal and Kushnerik 2002), welche wiederum Einflüsse auf u.a. Blutdruck, Herzfrequenz, Blutzucker, Gerinnungs- und Gewebefaktoren, Immunregulation, sowie auf die Autoregulation der meisten Organe ausübt (Liu et al. 1995). Eine weitere unabhängige Langzeitfolge von überschießender Nozizeption

unter Allgemeinanästhesie stellt die Ausbildung und Verstärkung akuter und chronischer postoperativer Schmerzen durch Mechanismen der zentralen Sensitivierung dar (Dahl and Kehlet 2011; Kehlet and Rathmell 2010).

Im entgegengesetzten Fall hingegen kann eine übermäßige Dosierung von Analgetika unter Allgemeinanästhesie ebenfalls negative Folgen für das perioperative Outcome des Patienten hervorrufen. Einerseits bedingt durch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit und Schwere von dosisabhängigen medikamentösen Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall oder Bradykardie. Andererseits kann durch übermäßige Analgetikadosierung während Allgemeinanästhesie ein verstärktes Schmerzempfinden in der postoperativen Akutphase getriggert werden (Guignard et al. 2000), welches wiederum einen Risikofaktor für die Ausbildung chronischer postoperativer Schmerzen darstellt (Kavanagh and Buggy 2012). Des Weiteren zu beachten sind bei übermäßiger Analgetikadosierung die wirtschaftlichen Nachteile wie beispielsweise verlängerte Aufwachzeiten und verlängerte Aufenthaltsdauer im Aufwachraum.

Zur Optimierung des perioperativen Outcome scheint somit als ein zentrales klinisches Ziel der Allgemeinanästhesie die optimale Dosierung von Analgetika geboten oder die Durchführung anderer geeigneter Maßnahmen, um den unerwünschten sensorischen Einfluss zu unterdrücken.

1.2 Schmerz und Nozizeption

Per Definition der International Association of Pain (IASP) und im allgemeinen Verständnis ist die Empfindung von Schmerz als subjektives und bewusstes Erlebnis charakterisiert (Loeser and Treede 2008). Folglich kann unter adäquater Allgemeinanästhesie, welche als zentrale Komponente die Bewusstlosigkeit des Patienten mit einschließt, die Empfindung von Schmerz *a priori* ausgeschlossen werden (Antognini and Carstens 2002). Die neuronalen Vorgänge der Kodierung und Verarbeitung der zugrundeliegenden Reize jedoch, zusammengefasst unter dem Begriff Nozizeption, finden unabhängig von der bewussten Wahrnehmung und somit auch unter Allgemeinanästhesie statt.

Sinnesphysiologisch erfolgt die Erfassung potentiell schädlicher Reize, vor allem mechanischer, thermischer, chemischer oder elektrischer Natur, mittels spezifischer Rezeptoren, den Nozizeptoren. Nozizeptoren im engeren Sinne, ohne Einbeziehung niederschwelliger Thermo- und Mechanorezeptoren, bestehen aus den freien, vor allem nicht-korpuskulären Nervenendigungen afferenter nozizeptiver Neurone des dünn myelinisierten A δ -Fasertyps und des unmyelinisierten C-Fasertyps. Die afferenten Nervenendigungen der

nozizeptiven Neurone befinden sich dabei außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) in der Haut, den Muskeln und Bindegeweben, den peripheren Nerven und in den Viszeralorganen (Besson and Chaouch 1987; Messlinger 1997).

Die Weiterleitung, Verarbeitung und Verschaltung der peripher aufgenommenen Signale erfolgt anschließend aufsteigend im Nervensystem. Die erste zentrale Station der Schmerzverarbeitung findet im Rückenmark statt, wobei die nozizeptiven Signale verschiedener Fasern umkodiert und integriert werden. Eine wichtige Unterscheidung findet hier statt zwischen nozizeptions-spezifischen Neuronen, welche ausschließlich Informationen aus A δ - und C-Fasern aufnehmen, und wide-dynamic-range Neuronen, welche neben nozizeptiven Informationen auch nicht-nozizeptive Einflüsse primär des Tastsinns aus A β -Fasern integrieren. Die Fasern dieser Neuronentypen bilden zusammen die zentrale Leitungsbahn der nozizeptiven Information im Rückenmark, den Tractus spinothalamicus, wobei weitere Informationen über parallele Pfade wie die Tractus spinoreticularis und spinomesencephalicus weitergeleitet werden (Besson and Chaouch 1987; Cross 1994).

Die zentrale Weiterverarbeitung der über diese Bahnen projizierten Informationen findet zunächst hauptsächlich im Thalamus statt. Hier sind wiederum verschiedene Verarbeitungszentren zu unterscheiden, welche jeweils einzelne Terminationsgebiete der spinalen Neurone darstellen und unterschiedliche höhere Zentren verbinden:

- Im Bereich der *lateralen* thalamischen Kerngebiete enden primär Projektionen mit Ursprung in den laminae I und V des spinalen Dorsalorns, welche Informationen von kleinen und diskreten rezeptiven Feldern aus der Peripherie übertragen und im Thalamus eine somatotope Zuordnungsstruktur erhalten. Die Weiterleitung dieser Signale erfolgt in erster Linie zum primären und sekundären somatosensorischen Kortex, zur Insula und zum parietalen Operculum, wodurch seine Hauptbedeutung in den diskriminativen Aspekten der nozizeptiven Wahrnehmung gesehen wird (Apkarian et al. 2005; Besson and Chaouch 1987; Cross 1994).
- Im Bereich der *medialen* thalamischen Kerngebiete enden hingegen primär Projektionen mit Ursprung in den laminae I, IV und VI des Dorsalorns, welche Informationen von größeren und überlappenden rezeptiven Feldern übertragen. Die Weiterleitung dieser Informationen findet in erster Linie in Bereiche statt, welche an der motivational-affektiven und kognitiv-evaluativen Komponente der nozizeptiven Verarbeitung beteiligt scheinen, wie der anteriore cinguläre Kortex, die Amygdala, der Hippocampus und der Hypothalamus. Da ebenfalls an diesen Komponenten der nozizeptiven

Verarbeitung beteiligt, werden zu diesem medialen Schmerzsystem auch die direkten Projektionen zum locus coeruleus und zum periaquäduktalen Grau gezählt (Apkarian et al. 2005; Besson and Chaouch 1987; Cross 1994).

1.3 Einschätzung von Nozizeption unter Allgemeinanästhesie

Reaktionen des menschlichen Körpers auf einen nozizeptiven Reiz sind aufgrund der beschriebenen, im Verlauf von peripher nach zentral weit auffächernden Verarbeitung an zahlreichen unterschiedlichen Effektoren und Zielstrukturen des menschlichen Körpers messbar. Die theoretische Gesamtheit aller dieser Zielstrukturen zusammengenommen stellt wiederum die nozizeptive Gesamtreaktion des Körpers dar. Da diese Gesamtheit aller Reaktionen jedoch unmöglich komplett erfasst werden kann, werden einzelne als spezifisch und sensibel angenommene Teilreaktionen als Surrogatkriterien für die Gesamtheit definiert. Bei Abschwächung dieser Teilreaktion wird dabei davon ausgegangen, dass die Abschwächung auch auf die anderen Komponenten der nozizeptiven Gesamtreaktion übertragbar ist.

Im wachen und bewussten Individuum stellt in erster Linie die subjektive kognitive Bewertung der Schmerzstärke den Standard zur Quantifizierung von Nozizeption dar. Zwar können auch Abweichungen zwischen der subjektiven Intensität von Schmerz und dem nozizeptiven sensorischen Einfluss auftreten, teilweise auch durch Schmerzerlebnisse, die vollkommen ohne zugrundeliegende nozizeptive Stimuli auftreten können, jedoch besteht im Allgemeinen eine relativ stabile Korrelation zwischen subjektivem Schmerzempfinden und nozizeptivem Stimulus bzw. nozizeptivem sensorischem Input (Apkarian et al. 2005; Dotson 1997).

Problematischer erscheint die Bewertung und Messung von Nozizeption, wenn keine bewusste Bewertung der wahrgenommenen Intensität erfolgen kann. In Tieren kann das Ausmaß von Nozizeption ausschließlich anhand der Reaktionen abgeschätzt werden, wobei für Säugetiere vor allem Verhaltensreaktionen, motorische Reaktionen und teilweise vegetative Reaktionen im Vordergrund stehen (Le Bars et al. 2001). Besonders den motorischen Reaktionen kommt dabei eine Sonderstellung zu, da sie als vergleichsweise spezifischer Parameter angesehen werden. Hieraus folgt, dass beinahe sämtliche Tiermodelle der Nozizeption, welche zum heutigen Stand der Wissenschaft eingesetzt werden, als Endpunkt die motorischen Reaktionen auf nozizeptive Reize betrachten (Le Bars et al. 2001).

Vergleichbar erfolgt die Einschätzung von Nozizeption bei nicht-kommunikationsfähigen Menschen in der klinischen Praxis, beispielsweise unter Sedierung oder Allgemeinanästhesie.

Hierbei wird im klinischen Alltag die Einschätzung des Nozizeptionsniveaus anhand einer Vielzahl von klinischen Kriterien getroffen, wobei in erster Linie motorische Reaktionen, Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck, Schweißproduktion und Tränenfluss betrachtet werden. Aufgrund der relativ hohen Spezifität der motorischen Reaktionen werden diese auch am Menschen vorzugsweise als primärer Surrogatparameter eingesetzt, was sich in pharmakologischen Größen wie den MAC-Werten für volatile Anästhetika widerspiegelt (Antognini and Carstens 2002; Guignard 2006).

Die Verwendung der genannten klinischen Surrogatparameter der Nozizeption in der anästhesiologischen Praxis kann jedoch nur unter bestimmten Einschränkungen erfolgen. Einerseits können die genannten Parameter klinisch jeweils nur zu einzelnen definierten Zeitpunkten evaluiert werden, wobei eine kontinuierliche Überwachung ein hohes Maß an Aufwand erfordert. Des Weiteren ist die Bewertung einzelner Subparameter im Rahmen der klinischen Allgemeinanästhesie oft durch den Einsatz von Medikamenten erschwert, welche die jeweiligen Effektormechanismen unterdrücken. Der Einsatz von neuro-muskulär blockierenden Medikamenten verhindert beispielsweise die Bewertung von motorischen Reaktionen, der Einsatz von Betablockern die Bewertung von Herzfrequenzreaktionen. Der Volumenstatus beeinflusst sowohl Herzfrequenzreagibilität wie auch Blutdruckreaktionen.

Neben diesen Einschränkungen der Verwertbarkeit klinischer Surrogatparameter zeigen diese auch einen prinzipiellen Nachteil. Die klinische Einschätzung von Nozizeption erfolgt im Rahmen der Allgemeinanästhesie meist zum Zwecke der adäquaten Dosierung von Analgetika. Daher erscheint es wünschenswert, einen Surrogatparameter zur Verfügung zu haben, welcher bereits vor Auftreten von Anzeichen überschießender Nozizeption eine Anpassung der Analgetikadosierung erlaubt, um bereits präemptiv solche Reaktionen zu vermeiden. Somit erscheint statt effektiver Surrogatparameter für Nozizeption eher ein Surrogatparameter für das Ausmaß der vorherrschenden Antinozizeption wünschenswert, im Sinne eines „Analgesie-Index“.

Verschiedene Ansätze aus der apparativen Entwicklung im Sinne eines „Analgesie-Index“ konnten sich bisher noch nicht in vergleichbarem Maße zu den inzwischen weit verbreiteten Hypnose-Indizes durchsetzen. Vom physiologisch-methodischen Aspekt her sind hierbei Verfahren aus zahlreichen unterschiedlichen Richtungen vertreten: Elektroenzephalografische Verfahren wie der Composite Variability Index (CVI) der Firma Covidien (Clark et al. 2010; Mathews et al. 2009), Verfahren basierend auf Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität, wie der ANI Monitor und der PhisioDoloris der Firma MetroDoloris (Huhle et al. 2012; Jeanne

et al. 2009), Parameter basierend auf Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz, wie der CARDEAN der Firma Alpha-2 (Martinez et al. 2010; Rossi et al. 2012), pulspneumographische Verfahren wie der Surgical Plethysmographic Index (SPI) der Firma GE Healthcare (Bonhomme et al. 2011; Huiku et al. 2007), pupillometrische Verfahren wie der Algiscan der Firma iDMed oder der Video-Algesigraph (VAG) der Firma Synapsys (Barvais et al. 2003; Bourgeois et al. 2012; Larson et al. 1993; Larson et al. 1997) sowie Verfahren basierend auf Veränderungen der Hautleitfähigkeit, wie der Stress-Detector der Firma Med-Storm (Storm 2008).

Neben diesen technischen Messverfahren ist es auch möglich, eine Abschätzung der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie anhand Berechnungen basierend auf den effektiven Medikamentenkonzentrationen zu treffen. Neben den anerkannten Basismodellen aus dem Bereich der empirischen Modellierung zur Ermittlung der wirksamen Medikamentenkonzentrationen unter Elimination der Hysterese in der Dosis-Wirkungsbeziehung, wie den Ein-Kompartiment-Effekt-Kompartimentmodellen, existieren weiterführende Ansätze zur kombinatorischen Verrechnung verschiedener Medikamente. Vielversprechende Ergebnisse zeigen hierbei in erster Linie solche Modelle, welche die Einflüsse primärer Hypnotika und primärer Analgetika auf Basis der physiologischen und pharmakologischen Interaktionen mit Hilfe hierarchischer Strukturen integrieren (Bouillon 2008; Luginbühl et al. 2010). Ein Beispiel eines bereits in die klinische Praxis eingeführten Verfahrens aus diesem Bereich stellt der Noxious Stimulation Response Index (NSRI) dar (Luginbühl et al. 2010), welcher aktuell in der Applikation SmartPilot[®]-View der Firma Dräger eingesetzt wird.

1.4 Der nozizeptive Flexorenreflex

Ein weiteres vielversprechendes Verfahren für die Abschätzung der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie, welches wir im Rahmen der in dieser Arbeit zusammengefassten Publikationen neu eingeführt haben, stellt der nozizeptive Flexorenreflex (NFR) und seine Reflexschwelle (NFR-T) dar.

Der nozizeptive Flexorenreflex ist ein polysynaptischer und multisegmentaler spinaler Rückzugsreflex der unteren Extremität. Er wird mittels elektrokutaner Stimulation des ipsilateralen Nervus suralis primär durch Aktivierung der dort verlaufenden afferenten A δ -Fasern hervorgerufen. Die quantitative Messung der Reflexantwort erfolgt mittels Oberflächen-Elektromyografie (EMG) über dem Musculus biceps femoris.

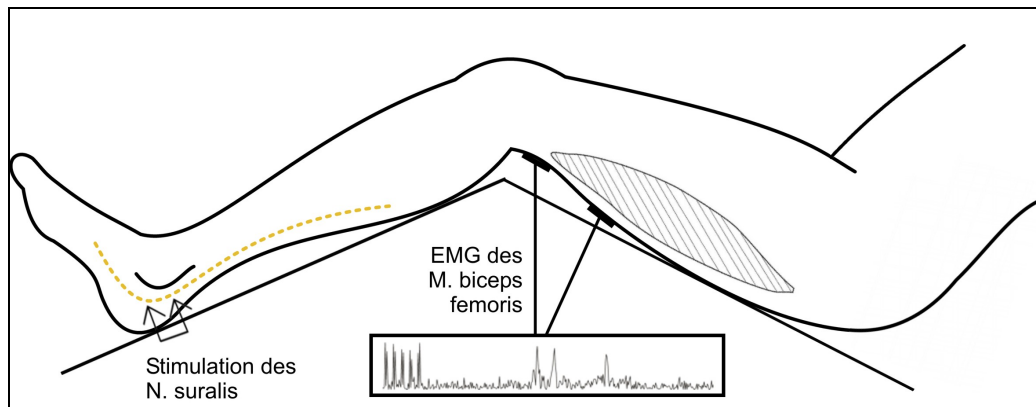


Abbildung 1: Die Stimulations- und Ableitungsorte des nozizeptiven Flexorenreflexes.

Über transkutane Stimulation des N. suralis im Verlauf hinter dem Außenknöchel mittels bipolarer Elektroden erfolgt die Triggerung des nozizeptiven Flexorenreflexes im ipsilateralen M. biceps femoris. Der multisegmentale und polysynaptisch vermittelte Reflex kann mittels Elektromyografie über dem Muskel transkutan abgeleitet werden (Sandrini et al. 2005).

Dieser nozizeptive Flexorenreflex stellt ein in der Schmerzforschung inzwischen weit verbreitetes Instrument dar. Seine klinische Bedeutung basiert dabei auf der hohen Schmerzspezifität der RIII-Komponente des Reflexes, welche auch zu der synonymen Verwendung der Bezeichnung RIII-Reflex für den nozizeptiven Flexorenreflex geführt hat. Diese RIII-Komponente des Reflexes zeigt sowohl eine Korrelation ihrer Reflexgröße im EMG mit dem Ausmaß der subjektiv empfundenen Schmerzintensität als auch eine Korrelation der zur Erzeugung eines Reflexes notwendigen Stromstärke, der Reflexschwelle, mit der zur Erzeugung von Schmerzempfindung notwendigen Stromstärke, der Schmerzschwelle. Durch diese Korrelationen wird der Reflex in verschiedenen Varianten in der Schmerzforschung eingesetzt: einerseits können durch Interventionen oder verschiedene Zustände hervorgerufene Veränderungen der Reflexgröße im EMG bei konstant gehaltener Stimulationsstärke untersucht werden, oder es wird die unter unterschiedlichen Einflüssen bewirkte Veränderung der notwendigen Stromstärke zur Erzeugung eines Reflexes, also die Reflexschwelle, als veränderliches Maß untersucht (Sandrini et al. 2005).

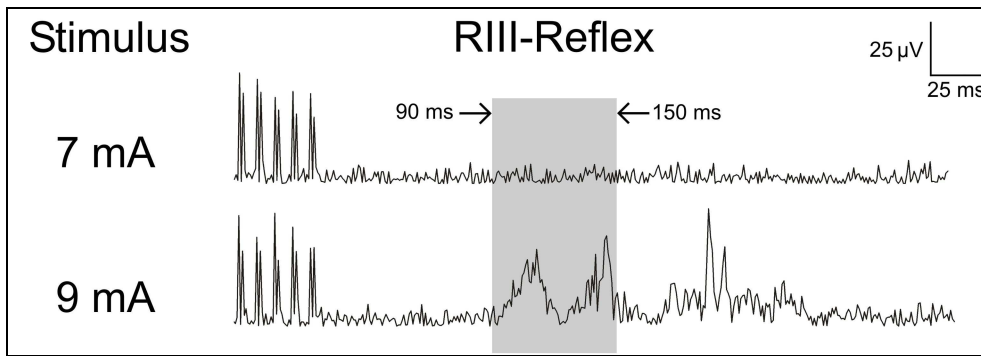


Abbildung 2: Die schmerzspezifische RIII-Komponente des nozizeptiven Flexorenreflexes.

Im Zeitbereich von 90 ms bis 150 ms nach Stimulus kann die über A δ - und C-Fasern vermittelte, schmerzspezifische RIII-Reflexkomponente gemessen werden. Die der RIII-Komponente vorhergehenden Reflexpotentiale werden primär über schneller leitende A β -Fasern vermittelt und stellen die Reflexantwort auf nicht-schmerzhafte taktile Reize dar. Die der RIII-Komponente folgenden Reflexpotentiale stellen wiederum die durch Einflüsse von höheren Zentren stärker beeinflusste Schreckreaktion dar (Sandrini et al. 2005).

Für den Einsatz als Monitoringinstrument eignet sich insbesondere die Messung der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, für welche bereits unter zahlreichen psychologischen, physiologischen und pharmakologischen Einflüssen gezeigt werden konnte, dass sie sich als verlässliches Surrogat für die subjektive Schmerzschwelle eignet (Sandrini et al. 2005). Da für die Bestimmung der Reflexschwelle nur maximal die Applikation von Stimuli im Bereich der Schmerzschwelle notwendig ist, ist die Messung sowohl am wachen Probanden, wie auch unter wechselnden Konzentrationen von Anästhetika problemlos möglich.

Durch die weitgehende Standardisierung der Messmethode der NFR-Reflexschwelle in den letzten Jahren und den zunehmenden Einsatz der Methode in verschiedenen Gebieten der klinischen und experimentellen Schmerzforschung stellt die Untersuchungstechnik inzwischen ein Standardverfahren in der klinischen Elektrophysiologie dar. Problematisch blieb bisher jedoch der Umstand, dass der Standardalgorithmus der Reflexmessung nur Bestimmungen der Reflexschwelle zu einzelnen, singulären Zeitpunkten erlaubte. Ein Verfahren zur kontinuierlichen Bestimmung der Reflexschwelle über einen längeren Zeitraum führten wir erst im Rahmen der in dieser Arbeit zusammengefassten Publikationen ein.

1.5 Zielsetzungen der Veröffentlichungen

Um die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes als Surrogatparameter für Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie einzusetzen, bedurfte es eines neuen Messalgorithmus, welcher eine automatische und über einen längeren Zeitbereich kontinuierliche Messung erlaubt. Die Zielsetzung der ersten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel *„Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm“* (Siehe Abschnitt 2.1) war daher die Einführung und klinische Validierung eines solchen von uns entwickelten kontinuierlichen Algorithmus.

Zur Untersuchung der Eignung dieses Algorithmus als Monitoringinstrument unter Allgemeinanästhesie führten wir anschließend Probandenuntersuchungen unter Allgemeinanästhesie durch. Zunächst musste die Frage beantwortet werden, ob der nozizeptive Flexorenreflex unter Allgemeinanästhesie in klinisch üblicher Dosierung überhaupt noch ausgelöst werden kann und nicht vollständig unterdrückt wird. Daher war die Zielsetzung der zweiten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel *„Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia“* (Siehe Abschnitt 2.2) zunächst die Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Propofol auf die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes. Des Weiteren untersuchten wir im Rahmen dieser Studie unter Propofolanästhesie die Korrelation der Reflexschwelle mit Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize und somit die Möglichkeit der Vorhersage solcher Reaktionen anhand der Reflexschwelle, welches als Grundvoraussetzungen für einen potentiellen Surrogatparameter der Antinozizeption angesehen werden kann.

Im Rahmen der dritten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel *„Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index“* (Siehe Abschnitt 2.3) untersuchten wir, ob der nozizeptive Flexorenreflex auch unter Allgemeinanästhesie mit Sevofluran in klinisch üblicher Dosierung noch ausgelöst werden kann und nicht vollständig unterdrückt wird. Ebenfalls untersuchten wir im Rahmen dieser Studie unter Sevoflurananästhesie wiederum die Korrelation der Schwelle mit Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize und somit die Möglichkeit der Vorhersage solcher Reaktionen anhand der Reflexschwelle.

Nach diesen Untersuchungen der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes im Rahmen von Monoanästhesien führten wir anschließend im Rahmen der vierten in dieser Arbeit

zusammengefassten Publikation mit dem Titel „*Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index*“ (Siehe Abschnitt 2.4) eine weitere Probandenstudie durch. In diesem Falle unter Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl. Hierbei untersuchten wir die Korrelation der Reflexschwelle mit Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize sowie die Vorhersagbarkeit solcher Reaktionen durch die Reflexschwelle unter unterschiedlichen relativen Dosierungen von Propofol und Remifentanyl. Diese unterschiedlichen relativen Dosierungen von zwei Medikamenten mit verschiedenen molekularen Zielstrukturen erlaubt die wichtige Unterscheidung, ob die Korrelation zwischen Reflexschwelle und Unterdrückung von Bewegungsreaktionen lediglich auf voneinander physiologisch unabhängigen Effekten beruht oder ob angenommen werden kann, dass sie ähnliche physiologisch-pharmakologische Strukturen abbilden.

Da die Untersuchung der bisher beschriebenen Fragestellungen aufgrund der komplexen Untersuchungsprotokolle und Dosierungsschemata ausschließlich anhand von experimentellen Probandenstudien zu realisieren war, blieb durch diese Studien unbeantwortet, ob die Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes auch im klinischen Umfeld der Allgemeinanästhesie anwendbar ist. Die Heterogenität der Patienten im klinischen Alltag in Hinsicht auf Vorerkrankungen, Medikamentengebrauch oder neurophysiologischen Status im Vergleich zu den in den Vorstudien untersuchten homogenen Gruppen von jungen und gesunden Probanden stellt für jegliche technische Untersuchungsmethode eine nicht zu vernachlässigende Herausforderung dar. Des Weiteren wurden in den Probandenstudien elektrische Schmerzreize als Ersatzstimuli für schmerzhafte klinische Reize verwendet, wobei eine unterschiedliche nozizeptive Faseraktivierung im Vergleich zu klinischen Reizen nicht ausgeschlossen werden kann. Daher untersuchten wir in der fünften in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel „*Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia*“ (Siehe Abschnitt 2.5) die Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes an Patientinnen, welche für eine Brustoperation eine klinische Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl erhielten. Wir untersuchten und verglichen hierbei die Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen und hämodynamischen Reaktionen auf klinische Schmerzreize durch die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes sowie durch andere aktuelle Verfahren wie den Bispektralindex (BIS), den Composite Variability Index (CVI), den Noxious Stimulation Response Index (NSRI), sowie die Effektkompartimentkonzentrationen der eingesetzten Medikamente.

2 Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1 Einführung eines Algorithmus zur kontinuierlichen Bestimmung der NFR-Reflexschwelle

Die Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T) kann auch unter einer Vielzahl von physiologischen und pharmakologischen Einflüssen als objektives Maß für die individuelle Schmerzschwelle verwendet werden (Sandrini et al. 2005). Zum Einsatz der Reflexschwelle als Monitoringverfahren wird jedoch ein Algorithmus zur Reflexschwellenbestimmung benötigt, welcher eine automatische und kontinuierliche Messung des Reflexes über einen längeren Zeitraum erlaubt.

Im Rahmen dieser Studie untersuchten wir zur Validierung eines solchen von uns neu entwickelten Algorithmus dessen Ergebniskonstanz.

Fragestellung 1: Liefert der von uns neu entwickelte kontinuierliche Algorithmus bei unveränderten äußerlichen und innerlichen Einflüssen über die Zeit eine konstante Reflexschwelle ?

Die Untersuchung dieser Fragestellung erfolgte anhand von 10 Probanden, bei welchen wir die Reflexschwellen in kontinuierlichen Messungen über 100 Minuten bestimmten. Während der Messungen wurden die Probanden von äußerlichen Einflüssen abgeschirmt und auf einem gleichbleibenden Aufmerksamkeitsniveau gehalten.

Im Ergebnis zeigten sich bei konstanten Einflüssen auf die Probanden keine signifikanten Veränderungen der Reflexschwellen über die Zeit und somit eine zureichende Ergebniskonstanz für einen Einsatz des Algorithmus als kontinuierliches Messverfahren.

Neben der Ergebniskonstanz untersuchten wir die Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit des neu entwickelten Algorithmus gegenüber dem bisherigen Standardalgorithmus. Hierdurch kann sichergestellt werden, dass Ergebnisse und Schlussfolgerungen aus Studien, welche mit Hilfe des Standardalgorithmus gewonnen wurden, wie beispielsweise die Korrelation der Reflexschwelle mit der subjektiven Schmerzschwelle, auch weiterhin Gültigkeit für den kontinuierlichen Algorithmus behalten.

Fragestellung 2: Ist der von uns neu entwickelte kontinuierliche Algorithmus mit der herkömmlichen Standardmethode austauschbar verwendbar ?

Die Untersuchung dieser Fragestellung erfolgte anhand von 52 Probanden, bei welchen wir die Reflexschwelle jeweils mit dem von uns entwickelten kontinuierlichen Algorithmus sowie mit dem Standardalgorithmus zu zwei vier Wochen auseinander liegenden Zeitpunkten untersuchten.

Im Ergebnis zeigte sich eine deutlich geringere Abweichung zwischen den unterschiedlichen Algorithmen im Vergleich zu den Abweichungen zwischen den zu identischen Bedingungen und Zuständen durchgeführten Messzeitpunkten. Bei diesem Ergebnis kann nach Bland-Altman angenommen werden, dass die Methoden austauschbar verwendbar sind (Bland and Altman 1986).

Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm.

von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B.

Brain Res 2009; 1260: 24-9.

Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm.

von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B.

Brain Res 2009; 1260: 24-9.

Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm.

von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B.

Brain Res 2009; 1260: 24-9.

Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm.

von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B.

Brain Res 2009; 1260: 24-9.

Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm.

von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B.

Brain Res 2009; 1260: 24-9.

Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm.

von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B.

Brain Res 2009; 1260: 24-9.

2.2 Untersuchung der NFR-Reflexschwelle als Prädiktor für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize an Probanden unter Propofolnarkose

Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize werden als primäre Surrogatparameter für den Ausdruck von insuffizienter Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie angesehen (Antognini and Carstens 2002; Guignard 2006). Daher kann als Grundvoraussetzung für einen potentiellen Surrogatparameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie eine Korrelation des Parameters mit dem Auftreten bzw. Ausbleiben von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize vorausgesetzt werden.

Zur Untersuchung ob die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T) eine solche Korrelation aufweist und zur Untersuchung der Qualität dieser Korrelation untersuchten wir die Vorhersagewahrscheinlichkeit der NFR-T für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize und verglichen diese mit der des Bispektralindex (BIS). Der BIS, obwohl nicht für die Vorhersage von Bewegungsreaktionen entwickelt, ist auf eine enge Korrelation mit den Effekten von Propofol optimiert. Da unter Monoanästhesie mit Propofol die Unterdrückung von Reaktionen ausschließlich durch dessen dosisabhängige Effekte erfolgt, kann somit für den BIS eine hohe Qualität der Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize erwartet werden.

Fragestellung 3: Ist es möglich anhand der NFR-T das Auftreten oder Ausbleiben von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Propofol-Monoanästhesie vorherzusagen und wie präzise ist diese Vorhersage im Vergleich zu Vorhersagen anhand von BIS oder Propofolkonzentration ?

Die Untersuchung dieser Fragestellung erfolgte anhand von 15 gesunden männlichen Probanden, welche jeweils eine Mononarkose mit Propofol in klinischer Dosierung erhielten. Die Verabreichung von Propofol erfolgte dabei in zunehmender Dosierung, wobei die Konzentration C_e alle 15 Minuten um 1 $\mu\text{g/ml}$ erhöht wurde, bis auf einer Konzentrationsstufe keine Reaktion mehr auf die schmerzhaften Testreize erfolgte oder eine Maximalkonzentration von 7 $\mu\text{g/ml}$ erreicht wurde. Die schmerzhaften Testreize erfolgten während der Narkose alle 5 Minuten als Trapezius-squeeze und elektrische Tetanusstimulation des rechten N. ulnaris (max. 30s bei 80 mA), welches von der nozizeptiven Intensität her in etwa einem Hautschnitt

entspricht. Während des kompletten Narkoseverlaufs wurden die Parameter NFR-T und BIS kontinuierlich aufgezeichnet.

Im Ergebnis zeigte sich, dass eine Vorhersage der Bewegungsreaktionen sowohl anhand der NFR-T (P_K 0.84 ± 0.04) als auch anhand von BIS (P_K 0.86 ± 0.04) oder Propofol- C_e (P_K 0.76 ± 0.05) getroffen werden kann. Die Präzision der Vorhersagen durch alle drei Parameter zeigte dabei keine signifikanten Unterschiede (PKDMACRO, $p > 0.05$).

Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.

von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2009; 102(2): 244-50.

Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.

von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2009; 102(2): 244-50.

Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.

von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2009; 102(2): 244-50.

Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.

von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2009; 102(2): 244-50.

Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.

von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2009; 102(2): 244-50.

Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.

von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2009; 102(2): 244-50.

Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.

von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2009; 102(2): 244-50.

2.3 Untersuchung der NFR-Reflexschwelle als Prädiktor für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize an Probanden unter Sevoflurannarkose

Zur Untersuchung ob die Korrelation der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T) mit Bewegungsreaktionen auch bei unterschiedlichen molekularen Zielstrukturen des eingesetzten Anästhetikums besteht, führten wir eine zu der vorherig genannten Studie ähnlich aufgebaute Untersuchung unter Einfluss von Sevofluran in klinischer Dosierung durch. Wir untersuchten im Rahmen dieser Studie an gesunden Probanden die folgende Fragestellung:

Fragestellung 4: Ist es möglich, anhand der NFR-T das Auftreten oder Ausbleiben von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Sevofluran-Monoanästhesie vorherzusagen, und wie präzise ist diese Vorhersage im Vergleich zu Vorhersagen anhand von BIS oder endtidaler Sevoflurankonzentration ?

Die Untersuchung dieser Fragestellung erfolgte anhand von 14 gesunden männlichen Probanden, welche jeweils eine Mononarkose mit Sevofluran in klinischer Dosierung erhielten. Die Verabreichung von Sevofluran erfolgte dabei in zunehmender Dosierung, wobei die endtidale Konzentration alle 10 Minuten um 0.2 vol% erhöht wurde bis zwei Konzentrationsstufen über der Stufe, ab der keine Reaktion mehr auf die schmerzhaften Testreize erfolgte. Die schmerzhaften Testreize erfolgten während der Narkose alle 5 Minuten als Trapezius-squeeze und elektrische Tetanusstimulation des rechten N. ulnaris (max. 30s bei 80 mA), welches von der nozizeptiven Intensität her in etwa einem Hautschnitt entspricht. Während des kompletten Narkoseverlaufs wurden die Parameter NFR-T und BIS kontinuierlich aufgezeichnet.

Im Ergebnis zeigte sich, dass eine Vorhersage der Bewegungsreaktionen sowohl anhand der NFR-T ($P_K 0.91 \pm 0.02$), als auch anhand von BIS ($P_K 0.79 \pm 0.02$) oder Sevofluran-etvol% ($P_K 0.89 \pm 0.02$) getroffen werden kann. Die Präzision der Vorhersagen durch die NFR-T und die Sevoflurankonzentration zeigte dabei keine signifikanten Unterschiede (PKDMACRO $p > 0.05$), wobei sich die Ergebnisse dieser beiden Verfahren jeweils signifikant von denen des BIS unterschieden (PKDMACRO, jeweils $p < 0.05$).

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(6): 740-5.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(6): 740-5.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(6): 740-5.

Platzhalter für die Originalveröffentlichung: 4 / 6 Seiten

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(6): 740-5.

Platzhalter für die Originalveröffentlichung: 5 / 6 Seiten

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(6): 740-5.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(6): 740-5.

2.4 Untersuchung der NFR-Reflexschwelle als Prädiktor für Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize an Probanden unter Narkose mit Propofol und Remifentanyl

Zur Untersuchung ob die Korrelation der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T) mit Bewegungsreaktionen auch bei Kombinationen von Anästhetika mit unterschiedlichen molekularen Zielstrukturen erhalten bleibt, führten wir des Weiteren eine zu den vorherigen Studien ähnliche Untersuchung mit Einsatz von Propofol und Remifentanyl in unterschiedlichen Dosierungen durch. Hierbei untersuchten wir, ob die Vorhersage von Bewegungsreaktionen auch dann möglich bleibt, wenn innerhalb der jeweiligen Individuen die Unterdrückung von Bewegungsreaktionen durch unterschiedliche relative Konzentrationsmischungen der Medikamente erzielt wird: geringe Dosis Propofol mit hoher Dosis Remifentanyl vs. hohe Dosis Propofol mit geringer Dosis Remifentanyl.

Wir untersuchten im Rahmen dieser Studie an gesunden Probanden die folgende Fragestellung:

Fragestellung 5: Ist es möglich, anhand der NFR-T das Auftreten oder Ausbleiben von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter unterschiedlichen Konzentrationen von Propofol und Remifentanyl vorherzusagen, und wie präzise ist diese Vorhersage im Vergleich zu Vorhersagen anhand von BIS oder den einzelnen Medikamentenkonzentrationen ?

Die Untersuchung dieser Fragestellung erfolgte anhand von 20 gesunden männlichen Probanden, welche jeweils eine Narkose mit Propofol und Remifentanyl in klinischer Dosierung erhielten.

Zehn Probanden erhielten dabei neben Propofol in ausreichender Dosierung zur Ausschaltung des Bewusstseins Remifentanyl in zunehmender Dosierung, wobei die Konzentration C_e alle 10 Minuten um 0.5 ng/ml erhöht wurde bis zwei Konzentrationsstufen über der Stufe, bei der keine Reaktion mehr auf die schmerzhaften Testreize erfolgte. Die schmerzhaften Testreize erfolgten während der Narkose alle 5 Minuten als Trapezius-squeeze und elektrische Tetanusstimulation des rechten N. ulnaris (max. 30s bei 80 mA), welches von der nozizeptiven Intensität her in etwa einem Hautschnitt entspricht. Während des kompletten Narkoseverlaufs wurden die Parameter NFR-T und BIS kontinuierlich aufgezeichnet.

Im Ergebnis zeigte sich bei diesen Probanden, dass eine Vorhersage der Bewegungsreaktionen sowohl anhand der NFR-T ($P_K 0.86 \pm 0.02$) als auch anhand von BIS ($P_K 0.84 \pm 0.02$) oder Remifentanil C_e ($P_K 0.88 \pm 0.02$) getroffen werden kann. Die Präzision der Vorhersagen durch alle drei Parameter unterschieden sich hierbei nicht signifikant voneinander (PKDMACRO $p > 0.05$).

Die anderen zehn Probanden erhielten Propofol und Remifentanil jeweils in unterschiedlichen Dosierungen, wobei in jedem Probanden der Zustand der ausbleibenden Reaktionen auf die schmerzhaften Testreize jeweils einmal mit der Kombination aus einer niedrigen Dosis Propofol mit einer hohen Dosis Remifentanil erreicht wurde und einmal mit der Kombination aus einer hohen Dosis Propofol mit einer niedrigen Dosis Remifentanil. Auch bei diesen Probanden erfolgte die Stimulation der schmerzhaften Testreize während der Narkose alle 5 Minuten als Trapezius-squeeze und elektrische Tetanusstimulation des rechten N. ulnaris (max. 30s bei 80 mA). Ebenfalls wurden während des kompletten Narkoseverlaufs die Parameter NFR-T und BIS kontinuierlich aufgezeichnet.

Bei diesen Probanden zeigte sich im Ergebnis dagegen, dass eine Vorhersage der Bewegungsreaktionen zwar sowohl anhand der NFR-T ($P_K 0.77 \pm 0.04$) als auch anhand von BIS ($P_K 0.64 \pm 0.05$) oder Remifentanil C_e ($P_K 0.67 \pm 0.04$) getroffen werden kann. In diesem Falle unterschied sich die Präzision der Vorhersagen durch die NFR-T jedoch signifikant von denen durch den BIS und die Remifentanilkonzentration (PKDMACRO, $p < 0.05$), während sich die letzteren Parameter nicht signifikant voneinander unterschieden (PKDMACRO $p > 0.05$).

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(2): 201-8.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(2): 201-8.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(2): 201-8.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(2): 201-8.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(2): 201-8.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(2): 201-8.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(2): 201-8.

Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index.

von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH.

Br J Anaesth 2010; 104(2): 201-8.

2.5 Untersuchung von NFR-Reflexschwelle und anderen Parametern als Prädiktoren für Bewegungsreaktionen und hämodynamische Reaktionen auf Schmerzreize an Patienten unter klinischer Narkose mit Propofol und Remifentanil

Diese Studie erfolgte zur Untersuchung der Anwendbarkeit der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T) als Prädiktor für Bewegungsreaktionen und hämodynamische Reaktionen auf Schmerzreize im klinischen Umfeld sowie zum Vergleich der Präzision der Methode mit anderen Verfahren. Im Vergleich zu den in den Vorstudien untersuchten homogenen Probandengruppen stellt die Heterogenität der Patienten im klinischen Umfeld in Hinsicht auf Vorerkrankungen, Medikamentengebrauch oder neurophysiologischer Status eine nicht zu vernachlässigende Herausforderung dar.

Wir untersuchten im Rahmen dieser Studie an Patienten die folgende Fragestellung:

Fragestellung 6: Wie präzise können NFR-T, BIS, CVI, NSRI und die Medikamentenkonzentrationen jeweils Bewegungsreaktionen und hämodynamische Reaktionen auf die klinischen Schmerzreize Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt während einer klinischen Narkose mit Propofol und Remifentanil vorhersagen ?

Die Untersuchung dieser Fragestellung erfolgte anhand von 50 weiblichen Patientinnen, welche sich einer Brustoperation unterzogen. Sie erhielten dafür eine Narkose mit Propofol und Remifentanil gemäß den Standards der Klinik, ohne weitere Maßgabe durch das Studienprotokoll. Jeweils zur Einlage der Larynxmaske (LAMA) und zum Hautschnitt wurden Bewegungsreaktionen und hämodynamische Reaktionen aufgezeichnet.

Im Ergebnis zeigte sich, dass eine Vorhersage der Bewegungsreaktionen sowohl anhand von NFR-T (P_K : LAMA 0.77 ± 0.07 / Hautschnitt 0.72 ± 0.08) als auch teilweise anhand von NSRI (P_K : LAMA 0.49 ± 0.09 / Hautschnitt 0.76 ± 0.07), Remifentanil C_e (P_K : LAMA 0.68 ± 0.07 / Hautschnitt 0.72 ± 0.07) und Propofol C_e (P_K : LAMA 0.35 ± 0.07 / Hautschnitt 0.66 ± 0.07) getroffen werden konnte.

Eine Vorhersage von hämodynamischen Reaktionen konnte jedoch nur anhand der NFR-T (P_K : LAMA 0.68 ± 0.09 / Hautschnitt 0.75 ± 0.10) getroffen werden.

Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia.

von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH.

Anaesthesia 2012; 67(8): 899-905.

Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia.

von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH.

Anaesthesia 2012; 67(8): 899-905.

Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia.

von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH.

Anaesthesia 2012; 67(8): 899-905.

Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia.

von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH.

Anaesthesia 2012; 67(8): 899-905.

Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia.

von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH.

Anaesthesia 2012; 67(8): 899-905.

Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia.

von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH.

Anaesthesia 2012; 67(8): 899-905.

Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia.

von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH.

Anaesthesia 2012; 67(8): 899-905.

3 Diskussion

3.1 Bedeutung von Nozizeption und Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie

Neben der Bewusstlosigkeit ist die Unterdrückung von Nozizeption, also die Unterdrückung der sensorischen Verarbeitung potentiell schmerzhafter Reize, einer der zentralen Bestandteile der Allgemeinanästhesie. Die Unterdrückung von Nozizeption mit Hilfe einer adäquaten Dosierung von Schmerzmitteln zu erreichen ist dabei von zentraler Bedeutung.

Bei unzureichender Versorgung mit Schmerzmitteln unter Allgemeinanästhesie kann das operative Outcome durch verschiedene Mechanismen negativ beeinflusst werden (Kehlet and Wilmore 2002; Panchal and Kushnerik 2002). Direkt intraoperativ auffällig sind Reaktionen wie unerwünschte Bewegungen (Singh et al. 1999) und autonome Reflexe wie Herzfrequenzanstiege und Blutdruckanstiege (Antognini and Carstens 2002; Guignard 2006). Als zugrundeliegende Mechanismen führen nozizeptive Reize neben direkten neuro-neuronalen Reflexantworten auch zu einer Triggerung der endokrinen und metabolischen Stressantwort auf das chirurgische Trauma („surgical stress response“) (Kehlet and Wilmore 2002; Panchal and Kushnerik 2002). Als zentraler Mechanismus der Stressreaktion wird hierbei, neben der direkten neuronalen Kopplung über Fasern des Sympathikus, vor allem die neuro-endokrin stimulierende Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit konsekutiven Einflüssen auf u.a. Blutdruck und Herzfrequenz, Blutzucker, sowie Gerinnungs- und Gewebefaktoren angesehen (Liu et al. 1995). Klinische Folgen dieser Stressreaktion treten an unterschiedlichen Organsystemen auf. Am Herzen führt sie beispielsweise zu einer Erhöhung des kardialen Sauerstoffverbrauches über Erhöhung von Herzfrequenz, Blutdruck und Inotropie, welche wiederum einen direkten Einfluss auf die Häufigkeit intraoperativer myokardialer Ischämien haben (Slogoff and Keats 1989). Gleichzeitig kann durch sympathisch vermittelte koronare Vasokonstriktion die kardiale Belastung durch eine Absenkung des Sauerstoffangebotes weiter verstärkt werden (Lee et al. 1989; Leung et al. 1990; Mangano et al. 1991). Ebenfalls gut untersucht sind die Einflüsse der Stressreaktion auf die Darmmotilität, wobei im Rahmen einer überschießenden Stressreaktion eine sympathisch getriggerte Atonie des Darms im Vordergrund steht (Livingston and Passaro 1990). Weitere direkte und indirekte Einflüsse einer überschießenden Stressantwort umfassen die sympathisch getriggerte Hyperkoagulabilität (Rosenfeld et al. 1993) und den weitreichenden Bereich der immunologischen Stressreaktion (Davis et al. 1991; Salo 1992; Toft et al. 1993). Eine weitere direkt neuronal vermittelte negative Folge einer überschießenden Nozizeption unter Allgemeinanästhesie stellt die Ausbildung und Verstärkung akuter und chronischer

postoperativer Schmerzen durch Mechanismen der zentralen Sensitivierung dar (Dahl and Kehlet 2011; Kehlet and Rathmell 2010).

Im entgegengesetzten Fall hingegen, bei übermäßiger Dosierung von Schmerzmedikamenten unter Allgemeinanästhesie, können ebenfalls negative Folgen für den Patienten hervorgerufen werden. Einerseits treten direkte dosisabhängige Folgen auf, wie verlängerte Aufwachzeiten, mit den damit verbundenen wirtschaftlichen Nachteilen, sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit und Schwere von dosisabhängigen medikamentösen Nebenwirkungen, wie Blutdruckabfall oder Übelkeit. Andererseits kann durch überschießende Analgetikagabe während Allgemeinanästhesie ebenfalls ein verstärktes Schmerzempfinden in der postoperativen Akutphase getriggert werden (Guignard et al. 2000), welches wiederum einen Risikofaktor für die Ausbildung chronischer postoperativer Schmerzen darstellt (Kavanagh and Buggy 2012).

Aufgrund dieser negativen Auswirkungen von sowohl unzureichender wie auch überschießender Gabe von Analgetika im Rahmen der Allgemeinanästhesie ist es ein zentrales klinisches Ziel in der Anästhesiologie, diese antinozizeptiven Medikamenten optimal zu dosieren oder andere geeignete Maßnahmen durchzuführen, um den unerwünschten nozizeptiven Einfluss zu unterdrücken.

3.2 Validierung eines Verfahrens zur kontinuierlichen Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes

Ein Verfahren, welches im Sinne eines „Analgesie-Index“ eine optimale Dosierung von Schmerzmitteln unter Allgemeinanästhesie unterstützen könnte, stellt der nozizeptive Flexorenreflex dar. Dieser Reflex, welcher mittels Elektromyografie über dem M. biceps femoris nach Stimulation des ipsilateralen N. suralis abgeleitet werden kann, stellt ein in der Schmerzforschung inzwischen weit verbreitetes Instrument dar (Lim et al. 2011; Sandrini et al. 2005). Seine klinische Bedeutung basiert dabei auf einer hohen Übereinstimmung eines Teils der Reflexantwort mit dem subjektiv empfundenen Schmerz (Sandrini et al. 2005). Es besteht dabei sowohl eine Korrelation der Reflexgröße mit dem Ausmaß der subjektiv empfundenen Schmerzintensität als auch eine Korrelation der zur Erzeugung eines Reflexes notwendigen Stromstärke, der Reflexschwelle, mit der zur Erzeugung von Schmerzempfindung notwendigen Stromstärke, der Schmerzschwelle (Sandrini et al. 2005). Durch diese Korrelationen kann der Reflex in der Schmerzforschung auf verschiedene Weisen als objektiver Parameter der Nozizeption eingesetzt werden: entweder können durch Interventionen oder verschiedene Zustände hervorgerufene Veränderungen der Reflexgröße bei konstant gehaltener

Stimulationsstärke untersucht werden oder es wird die Veränderung der notwendigen Stromstärke zur Erzeugung eines Reflexes, also die Reflexschwelle, als veränderliches Maß unter unterschiedlichen Einflüssen untersucht (Sandrini et al. 2005).

Zum Einsatz des nozizeptiven Flexorenreflexes als kontinuierliches Monitoringverfahren war es jedoch zunächst notwendig, ein Verfahren zu entwickeln, mittels dessen sich die Reflexschwelle kontinuierlich über einen längeren Zeitraum bestimmen lässt. Frühere Standardverfahren zur Bestimmung der Schwelle erlaubten nur jeweils die Bestimmung der Schwelle zu einzelnen Zeitpunkten, etwa einmal alle 2 Minuten.

Die Ursache hierfür liegt in der Variabilität der Reflexantwort bei gleichbleibenden Stimuli. Durch diese Variabilität kann die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes nicht exakt, sondern nur als Wahrscheinlichkeitsereignis definiert werden. Beispielsweise als die Stromstärke, bei der zu 50% der Stimuli ein Reflex ausgelöst wird. Da die Bestimmung eines solchen Wahrscheinlichkeitspunktes mit den herkömmlichen Up-Down-Verfahren aus der Physiologie mindestens 8-12 Stimuli notwendig macht (Levitt 1971) und da aufgrund von Habituationseffekten die Stimuli nicht in beliebig kurzen Abständen appliziert werden können (Sandrini et al. 2005), folgte somit die Limitierung der herkömmlichen Methoden auf eine Schwellenbestimmung etwa alle 2 Minuten.

Das von uns im Rahmen der ersten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation neu entwickelte Verfahren erlaubt dagegen eine kontinuierliche Bestimmung der Reflexschwelle, wobei zu jedem Stimulus, also etwa alle 10 Sekunden, eine aktuelle Abschätzung der Schwelle getroffen werden kann. Wie wir im Rahmen der ersten in dieser Arbeit zusammengefassten Studie zeigen konnten, sind die mit Hilfe dieses Algorithmus bestimmten Reflexschwellen mit denen des herkömmlichen Standardalgorithmus austauschbar verwendbar. Nach Bland und Altman gilt eine solche Austauschbarkeit immer dann, wenn die Unterschiede zwischen zwei Methoden geringer sind als die kleinsten durch die einzelnen Methoden messbaren Unterschiede (Bland and Altman 1986). Wir konnten zeigen, dass die Differenzen zwischen den Algorithmen geringer sind als die Differenzen der einzelnen Methoden zwischen zwei Messzeitpunkten am gleichen Probanden unter identischen Umständen. Somit ist die Austauschbarkeit der Methoden gegeben, was auch impliziert, dass die für die herkömmliche Methode nachgewiesenen Eigenschaften auch für die kontinuierliche Methode Gültigkeit bewahren.

Somit kann eine Vielzahl von Eigenschaften der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, welche mit Hilfe der herkömmlichen Standardverfahren der Reflexschwellenbestimmung

nachgewiesen wurden, auf die kontinuierliche Reflexschwelle übertragen werden. Insbesondere von Wichtigkeit ist die zentrale Eigenschaft der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes: die stabile Korrelation mit der subjektiven Schmerzschwelle (Sandrini et al. 2005). Die Stabilität dieser Korrelation auch unter einer Vielzahl von psychologischen, physiologischen und pharmakologischen Einflüssen (Sandrini et al. 2005) kann somit auf die mit dem kontinuierlichen Verfahren bestimmte Reflexschwelle übertragen werden.

Somit stellt die kontinuierliche Reflexschwellenbestimmung des nozizeptiven Flexorenreflexes ein Verfahren dar, welches ohne Mitteilung durch den Probanden eine Abschätzung des Schmerz- und Nozizeptionsniveaus unter Einfluss von zahlreichen physiologischen, psychologischen und pharmakologischen Einflüssen erlaubt.

3.3 Einflüsse von Propofol, Sevofluran und Remifentanil auf die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes

Als potentielles Monitoringverfahren der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie ist insbesondere die Empfindlichkeit des nozizeptiven Flexorenreflexes für im Rahmen der Anästhesie eingesetzte Medikamente von Interesse. Eine durch Naloxon reversible dosisabhängige Beeinflussung des Reflexes durch Opiate wie Morphin und Fentanyl ist schon seit den achtziger Jahren bekannt (Stahl et al. 2009; Willer 1985), ebenso wie der Effekt von nicht-steroidalen Analgetika wie Paracetamol, Nimesulide, Indometacin, Ketoprofen und Acetylsalicylsäure (Sandrini et al. 2005; Stahl et al. 2009).

Frühere Untersuchungen des nozizeptiven Flexorenreflexes unter Anästhetika zeigten unter Propofol und Isofluran eine starke Veränderung der Reflexschwelle bereits bei subanästhetischen Dosierungen, während das subjektive Schmerzempfinden nicht beeinflusst oder sogar verstärkt wurde (Petersen-Felix et al. 1995; Petersen-Felix et al. 1996). Infolgedessen wurde angenommen, dass der stark hemmende Einfluss von Anästhetika auf die motoneuronale Erregbarkeit im spinalen Vorderhorn den Effektormechanismus des Reflexes zu stark unterdrückt, als dass der Einfluss von Analgetika im Hinterhorn noch zuverlässig anhand des Reflexes bestimmt werden könnte.

Neuere Ergebnisse konnten jedoch zeigen, dass der Einfluss von Propofol auf die motoneuronale Erregbarkeit im spinalen Vorderhorn vergleichsweise gering ausfällt und die Beeinflussung spinaler Reflexe durch Propofol primär über Beeinflussung der sensorischen Verschaltung im Hinterhorns vermittelt wird (Baars et al. 2009; Matute et al. 2004). Somit

scheint eine zuverlässige Korrelation der Reflexantwort mit dem tatsächlichen sensorischen Input auch unter Propofol gegeben, wobei die Divergenz zwischen Reflexantwort und subjektivem Empfinden in den früheren Studien nach neueren Erkenntnissen auch durch Einflüsse der Medikamente auf die psychologische Bewertung der wahrgenommenen Nozizeption verursacht sein könnten (Hubbard et al. 2011; Rhudy et al. 2010; Rhudy et al. 2010).

Unklar blieb jedoch weiterhin, ob der nozizeptive Flexorenreflex auch unter klinisch üblicher Dosierung von Anästhetika noch zuverlässig bestimmt werden kann oder ob der kumulative unterdrückende Effekt der eingesetzten Medikamente den Reflex bereits unterhalb narkoseüblicher Konzentrationen vollständig unterdrückt.

In der zweiten und dritten der in dieser Arbeit zusammengefassten Probandenstudien konnten wir jeweils unter Mononarkose mit Propofol und Sevofluran demonstrieren, dass die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes auch unter klinischen Dosierungen der Anästhetika weiterhin stabil zu bestimmen ist und die Reflexschwelle somit grundsätzlich als Monitoringinstrument unter Allgemeinanästhesie eingesetzt werden kann. Darüber hinaus zeigte die Reflexschwelle für beide Medikamente auch bei narkoseüblichen Dosierungen jeweils einen konzentrationsabhängigen Verlauf. Da auch Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize jeweils durch die Anästhetika konzentrationsabhängig unterdrückt werden, bestand folglich auch jeweils eine Korrelation zwischen der Reflexschwelle mit der Unterdrückung von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize. Ebenso bestand für den Bispektralindex (BIS), der die konzentrationsabhängigen EEG-Effekte der einzelnen Substanzen abbildet, jeweils für beide Medikamente eine Korrelation mit der Unterdrückung von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize. Da der Bispektralindex auf eine Korrelation mit konzentrationsabhängigen Propofoleffekten optimiert ist, zeigte er für diese Substanz erwartungsgemäß eine stabilere Korrelation.

In der dritten Probandenstudie führten wir Narkosen unter Kombination von Propofol und Remifentanil durch. Hierbei konnten wir auch für diese Kombination von Anästhetikum mit Analgetikum demonstrieren, dass die Reflexschwelle unter klinischen Dosierungen weiterhin stabil zu bestimmen ist und somit die Voraussetzung zum Einsatz als klinisches Monitoringinstrument erfüllt ist. Des Weiteren konnten wir bei stabil gehaltener Propofolkonzentration auch für Remifentanil einen konzentrationsabhängigen Verlauf der Reflexschwelle darstellen und wiederum aufgrund der Konzentrationsabhängigkeit der Unterdrückung von Bewegungen auf Schmerzreize unter Remifentanil eine Korrelation der

Reflexschwelle mit der Unterdrückung der Bewegungsreaktionen. Ebenfalls konnten wir bei stabil gehaltener Propofolkonzentration einen konzentrationsabhängigen Effekt von Remifentanil auf den Bispektralindex darstellen, und somit auch eine konzentrationsabhängige Korrelation des Bispektralindex mit der Unterdrückung von Bewegungen auf Schmerzreize unter Remifentanil.

Durch Allgemeinanästhesie unter Verwendung zweier Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen Zielstrukturen, Propofol und Remifentanil, konnten wir darüber hinaus demonstrieren, dass die Korrelation der Reflexschwelle mit der Unterdrückung von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unabhängig von den pharmakologischen Zielstrukturen besteht. Hierfür erhielt ein Teil der Probanden jeweils einmal die Kombination aus einer niedrigen Dosis Propofol mit einer hohen Dosis Remifentanil und einmal die Kombination aus einer hohen Dosis Propofol mit einer niedrigen Dosis Remifentanil.

Da unter Allgemeinanästhesie die Unterdrückung von Bewegungen auf Schmerzreize stets als konzentrationsabhängiger Effekt der jeweiligen Anästhetika erreicht wird, besteht somit für jeden Parameter, der eine Korrelation mit den jeweiligen Medikamentenkonzentrationen zeigt, eine auf diesem Confounder basierende Korrelation mit der Unterdrückung von Bewegungsreaktionen. Die Unterscheidung, ob die Korrelation zwischen Parameter und Bewegungsunterdrückung auf einer tatsächlichen Abbildung gemeinsamer Strukturen und Mechanismen beruht oder lediglich indirekt über den Confounder Medikamentenkonzentration besteht, lässt sich durch Einsatz einer weiteren veränderlichen Variable überprüfen. In diesem Fall verwendeten wir für diesen Zweck zwei unterschiedliche Medikamente mit unterschiedlichen Zielstrukturen in veränderter Konzentration.

Für den Bispektralindex zeigte sich in diesem Falle zwar jeweils für die einzelnen Gruppen „viel Propofol, wenig Remifentanil“ und „wenig Propofol, viel Remifentanil“ eine gute Korrelation mit der Bewegungsunterdrückung. Bei Kombination der Datenpunkte der beiden Gruppen wurde diese Korrelation jedoch aufgelöst. Die Ursache für dieses Phänomen kann dem unterschiedlichen relativen Effekt von Propofol und Remifentanil auf den Bispektralindex im Vergleich zu den für die Unterdrückung von Bewegung vermittelnden physiologischen Strukturen zugeordnet werden. Die relative Wirkung von Propofol im Vergleich zu Remifentanil ist auf den Bispektralindex vergleichsweise stärker als auf die physiologischen Strukturen, welche die Unterdrückung von Bewegung vermitteln. Somit ergeben sich im Bispektralindex deutlich unterschiedliche Werte an dem Punkt der Bewegungsunterdrückung, je nachdem, ob die Unterdrückung primär durch Propofol oder primär durch Remifentanil

hervorgerufen wird. Aus diesen Resultaten kann darauf geschlossen werden, dass die Korrelation zwischen der Bewegungsunterdrückung und dem Bispektralindex lediglich über den Confounder Medikamentenkonzentrationen bestand und nicht auf einer Abbildung gemeinsamer physiologischer Mechanismen oder Strukturen.

Für die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes hingegen konnten wir zeigen, dass auch bei Kombination der Datenpunkte beider Gruppen eine stabile Korrelation besteht. Somit scheint der relative Effekt von Propofol und Remifentanyl auf die Reflexschwelle identisch mit dem relativen Effekt der Medikamente auf die die Bewegungsreaktionen vermittelnden Strukturen zu sein. Hieraus kann wiederum darauf geschlossen werden, dass der nozizeptive Flexorenreflex zumindest teilweise die Strukturen und Mechanismen abbildet, welche Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unterdrücken.

Dieses Ergebnis bestätigt vorherige Ergebnisse, welche für unterschiedliche Anästhetika demonstrieren konnten, dass die Strukturen der Unterdrückung von Bewegungen auf klinische Schmerzreize mit denen der Unterdrückung des nozizeptiven Flexorenreflexes zumindest teilweise übereinstimmen. Die primäre pharmakologische Zielstruktur sowohl der klinischen Bewegungsunterdrückung, als auch des nozizeptiven Flexorenreflexes ist das Rückenmark (Antognini and Carstens 2002; Antognini and Schwartz 1993; Matute et al. 2004; Rampil 1994; Sandrini et al. 2005). Die vermittelnden Strukturen der Unterdrückung von sowohl klinischen Bewegungsreaktionen als auch des nozizeptiven Flexorenreflexes unter volatilen Anästhetika können dabei vor allem im spinalen Vorderhorn lokalisiert werden, vermutlich vermittelt über eine direkte oder indirekte Unterdrückung der motoneuronalen Erregbarkeit (Antognini et al. 1999; Baars et al. 2009; Matute et al. 2004). Die Vermittlung der Unterdrückung beider Phänomene durch intravenöse Medikamente, welche primär über agonistische Wirkung am GABA_A-Rezeptor wirken, wie Thiopental oder Propofol, scheint dagegen primär über Mechanismen im spinalen Hinterhorn zu erfolgen (Baars et al. 2009; Matute et al. 2004).

Somit zeigen unsere Ergebnisse zusätzlich zu den bereits bekannten anatomisch strukturellen Übereinstimmungen zwischen den Mechanismen der Unterdrückung von klinischen Bewegungen auf Schmerzreize und den Mechanismen der Unterdrückung des nozizeptiven Flexorenreflexes auch pharmakologisch funktionelle Übereinstimmungen. Daher kann nach dem Prinzip der Parsimonie davon ausgegangen werden, dass die vermittelnden Mechanismen der Unterdrückung des nozizeptiven Flexorenreflexes weitreichende Übereinstimmung mit den Mechanismen der Unterdrückung klinischer Bewegungen auf Schmerzreize haben. Der nozizeptive Flexorenreflex stellt somit ein vergleichsweise einfach und kontinuierlich

bestimmbares funktionelles Surrogat für das klinische Phänomen der Unterdrückung von Bewegung auf Schmerzreize unter Allgemeinanästhesie dar.

3.4 Einsetzbarkeit und Einschränkungen des nozizeptiven Flexorenreflexes als Parameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie

Die tatsächliche Anwendbarkeit des nozizeptiven Flexorenreflexes im klinischen Umfeld konnten wir in einer Patientenstudie demonstrieren. Hierbei konnten wir zeigen, dass der nozizeptive Flexorenreflex im Vergleich zu anderen aktuellen Verfahren zur Einschätzung der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie eine präzisere Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize erlaubt, sowie als einziger Parameter eine Vorhersage von hämodynamischen Reaktionen auf Schmerzreize.

Da solche motorischen und hämodynamischen Reaktionen auf Schmerzreize im Allgemeinen als Ausdrücke unzureichender Analgesie gesehen werden, ziehen wir aus diesen Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass der nozizeptive Flexorenreflex ein vergleichsweise zuverlässiges und valides Instrument zur Bestimmung des Antinozizeptions-Niveaus unter klinischer Allgemeinanästhesie darstellt und zu diesem Zwecke eingesetzt werden kann.

Als Verfahren eignet sich hierbei vor allem das von uns entwickelte Verfahren der kontinuierlichen Reflexschwellenbestimmung. Da für die Bestimmung der Reflexschwelle nur maximal die Applikation von Stimuli im Bereich der Schmerzschwelle notwendig ist, stellt die Messung sowohl am wachen Patienten als auch unter wechselnden Konzentrationen von Anästhetika keine übermäßige Belastung dar.

Im klinischen Umfeld bestehen für den nozizeptiven Flexorenreflex dennoch eine Vielzahl von wichtigen Einschränkungen: Zunächst einmal stellt der nicht unbeträchtliche personelle und zeitliche Aufwand zur Durchführung der Reflexschwellenbestimmung eine natürliche Einschränkung des Einsatzgebietes dar. Erfahrenes Personal benötigt mit aktuellen Geräten für die Vorbereitung einer Messung etwa 10 - 15 Minuten. Darüber hinaus können eine Vielzahl von Störfaktoren eine valide Reflexschwellenbestimmung verhindern: Der Einsatz von neuro-muskulär blockierenden Medikamenten kann die muskuläre Reflexantwort abschwächen oder unterdrücken, Nervenschäden und Neuropathien können die automatische Reflexerkennung erschweren, oder eine irreguläre Anatomie kann eine regelrechte Stimulation und Reflexableitung verhindern.

Insbesondere aufgrund des notwendigen Aufwandes zur Reflexschwellenbestimmung und der begrenzten Aussagekraft bei zeitgleichem Einsatz von neuro-muskulär blockierenden Medikamenten scheint sich der nozizeptiven Flexorenreflex eher als wissenschaftliches Instrument in der klinischen Forschung zu eignen denn als tatsächliches klinisches Monitoringinstrument.

Durch die im Vergleich zu anderen Parametern präzisere Korrelation mit Reaktionen, welche als nozizeptionsspezifisch angesehen werden, könnte der nozizeptive Flexorenreflex jedoch gerade in diesem Bereich der klinischen Forschung eine wertvolle Rolle einnehmen. Ein verfügbarer kontinuierlicher Parameter der Antinozizeption könnte Studien zur Entwicklung und Optimierung von einfacher klinisch einsetzbaren Parametern deutlich erleichtern, da die aktuell als Standardparameter angesehenen dichotomen Reaktionen, wie beispielsweise klinische Bewegungsreaktionen auf definierte Schmerzreize, keine kontinuierlichen Studienprotokolle erlauben und die Datenpunkte auf wenige tatsächliche Testzeitpunkte limitieren.

3.5 Weitere Parameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie im klinischen Umfeld

Einen vielversprechenden Ansatz zur Abschätzung der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie im klinischen Umfeld stellen die aus den effektiven Medikamentenkonzentrationen berechneten Parameter dar. Da die Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie als gemeinsamer Effekt der eingesetzten Medikamente herbeigeführt wird, kann anhand von Modellierung der tatsächlich wirksamen Medikamentenkonzentrationen und deren Wechselwirkungen der letztendliche Effekt auf die Nozizeption berechnet werden. Hierfür existieren zunächst die anerkannten Basismodelle aus dem Bereich der empirischen Modellierung zur Ermittlung der wirksamen Medikamentenkonzentrationen unter Elimination der Hysterese in der Dosis-Wirkungsbeziehung, wie die Ein-Kompartiment-Effektkompartimentmodellen. Darauf aufbauende Modelle integrieren anschließend die Wirkungen der einzelnen Medikamente unter Berücksichtigung von Interaktionseffekten (Bouillon 2008). Vielversprechende Ergebnisse zeigen hierbei in erster Linie solche Modelle, welche die Einflüsse primärer Hypnotika und primärer Analgetika auf Basis der bekannten physiologischen und pharmakologischen Interaktionen mit Hilfe hierarchischer Strukturen integrieren (Bouillon 2008). Ein Beispiel eines bereits in die klinische Praxis eingeführten Verfahrens aus diesem Bereich stellt der Noxious Stimulation Response Index (NSRI) dar,

welcher aktuell in der Applikation SmartPilot[®]-View der Firma Dräger eingesetzt wird. Für den NSRI konnte bereits gezeigt werden, dass er eine Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf experimentelle Schmerzreize erlaubt (Luginbühl et al. 2010). In unserer Studie konnten wir dieses mit Einschränkungen bestätigen. Wir konnten zeigen, dass eine Vorhersage der Reaktionen anhand des NRSI nur bei vorhergehendem medikamentösem steady-state möglich war, in unserer Studie zum Hautschnitt, während eine Vorhersage bei rasch wechselnden Medikamentenkonzentrationen wie kurz nach der Einleitung, in unserer Studie zur Larynxmaskeneinlage, nicht möglich war. Reaktionen der Herzfrequenz auf den Hautschnitt konnten in unserer Studie anhand des aktuellen auf Bewegungsreaktionen optimierten NSRI-Modelles ebenfalls nicht vorhergesagt werden. Nichtsdestotrotz stellt der Ansatz eines aus den Medikamentenkonzentrationen berechneten Parameters ein vielversprechendes Verfahren dar. Insbesondere der Vorteil, dass zur Bestimmung des Index keine weiteren technischen Geräte am Patienten appliziert werden müssen und somit kein zusätzlicher personeller Aufwand erzeugt wird, macht diesen Ansatz für den klinischen Einsatz interessant. Eine Weiterentwicklung und Optimierung der dem Parameter zugrundeliegenden pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Modelle, ebenso wie der Interaktionsmodelle, scheint jedoch notwendig, bevor der NSRI oder ein ähnlicher Parameter sich in der klinischen Praxis durchsetzen könnte.

In dem aus der Hypnosetiefemessung bekannten Bereich der EEG-Indizes ist der speziell entwickelte Composite-Variability-Index (CVI) von Covidien hervorzuheben. Dieser Parameter spiegelt vor allem die Variabilität von aus der Hypnosetiefemessung bekannten EEG-Parametern dar und stellt eine Erweiterung des klassischen Bispektral-(BIS-)Monitorings dar. Die genauen Berechnungsalgorithmen des CVI sind bisher nicht veröffentlicht. Eine Korrelation des CVI mit verschiedenen Reaktionsmustern auf nozizeptive Reize konnte bisher in mehreren Abstractveröffentlichungen demonstriert werden (Clark et al. 2010; Mathews et al. 2009). Unsere Patientenstudie ist hingegen die erste Originalveröffentlichung mit Untersuchung der Übereinstimmung des CVI mit klinischen Reaktionen auf Schmerzreize in Patienten, wobei der CVI in unserer Studie nicht in der Lage war, hämodynamische Antworten oder Bewegungsreaktionen vorherzusagen.

Neben den EEG-Indizes befinden sich eine Vielzahl weiterer technischer Verfahren zur Bestimmung der Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie aktuell in der Entwicklung. Eine Gruppe stellen dabei die Verfahren dar,

welche wie die EEG-Indizes und der nozizeptive Flexorenreflex mittels technischer Geräte spezifische Körperreaktionen auf Nozizeption und antinozizeptive Medikamente messen.

Weitere aktuelle Ansätze, welche wir in unseren Studien nicht untersuchten, umfassen hier beispielsweise Verfahren basierend auf Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität, wie der ANI Monitor und der PhisioDoloris oder Firma MetroDoloris (Huhle et al. 2012; Jeanne et al. 2009), Parameter basierend auf Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz, wie der CARDEAN der Firma Alpha-2 (Martinez et al. 2010; Rossi et al. 2012), pulspflethymografische Verfahren, wie der Surgical Plethysmographic Index (SPI) der Firma GE Healthcare (Bonhomme et al. 2011; Huiku et al. 2007), pupillometrische Verfahren, wie der Algiscan der Firma iDMed oder der Video-Algesigraph (VAG) der Firma Synapsys (Barvais et al. 2003; Bourgeois et al. 2012; Larson et al. 1993; Larson et al. 1997), sowie Verfahren basierend auf Veränderungen der Hautleitfähigkeit, wie der Stress-Detector der Firma Med-Storm (Storm 2008).

Als weitere Gruppe können die sogenannten „Mischparameter“ zusammengefasst werden, wobei jeweils aus mehreren technischen Einzelparametern ein Gesamtindex berechnet wird (Rantanen et al. 2006; Sarén-Koivuniemi et al. 2011; Seitsonen et al. 2005).

Für viele dieser Einzel- und Mischparameter wurden jeweils mehr oder weniger gute Korrelationen mit Reaktionen auf Schmerzreize nachgewiesen, wobei primär Bewegungsreaktionen aufgrund ihrer angenommenen relativen Spezifität für Nozizeption untersucht wurden. Die Präzision der Vorhersagen von Ereignissen durch die einzelnen Parameter kann zwischen einzelnen Studien aufgrund der unterschiedlichen Studienbedingungen und unterschiedlichen Datenerhebungszeitpunkten nicht verglichen werden. Somit ließen sich Vergleiche nur aus Studien ziehen, in welchen verschiedene Parameter direkt verglichen werden, welche jedoch zum aktuellen Zeitpunkt praktisch nicht existieren.

Jedoch konnte für keinen der Parameter außer dem nozizeptiven Flexorenreflex bisher gezeigt werden, dass die Korrelation der Schmerzreaktionen mit dem jeweiligen Parameter unabhängig von den pharmakologischen Zielstrukturen der eingesetzten Medikamente bestehen bleibt. Somit verbleibt der nozizeptive Flexorenreflex der bisher einzige Surrogatparameter der Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie, für den die Korrelation mit nozizeptiven Reaktionen nachgewiesenermaßen nicht nur aufgrund einer Korrelation mit dem Confounder Medikamentenkonzentration besteht.

3.6 Definition eines Standardmaßes der Nozizeption

Üblicherweise wird die Präzision von Instrumenten zur Abschätzung von Nozizeption und Antinozizeption unter Allgemeinanästhesie anhand ihrer Sensitivität und Spezifität bei der Vorhersage von klinischen Reaktionen auf Schmerzreize bewertet (Antognini and Carstens 2002; Guignard 2006). Hierbei werden zumeist motorische Reaktionen, teilweise auch Veränderungen von Herzfrequenz oder Blutdruck, als Standardparameter der Nozizeption angesehen. Eine herausgehobene Sonderstellung kommt dabei den Bewegungsreaktionen zu, wobei beim aktuellen Stand der Wissenschaft praktisch sämtliche Tiermodelle der Nozizeption als Endpunkt motorische Reaktionen auf nozizeptive Reize betrachten (Le Bars et al. 2001). Ebenso haben sich Bewegungsreaktionen als Standardmaß der klinischen Narkosetiefemessung am Menschen durchgesetzt, wie sich am MAC-Wert für volatile Anästhetika widerspiegelt (Antognini and Carstens 2002; Guignard 2006).

Die Ursache für diese Sonderstellung der motorischen Reaktionen besteht vor allem aufgrund der angenommenen hohen Spezifität von Bewegungsreaktionen für Nozizeption im Vergleich zu anderen klinischen Parametern. Eine möglicherweise relativ geringe Sensitivität dieser Reaktionen wird dabei in Kauf genommen. Eine genaue Quantifizierung der Präzision klinischer Reaktionen ist jedoch kaum möglich, da auch beim aktuellen wissenschaftlichen Stand keine einheitliche Definition eines physiologischen Standardmaßes oder „Goldstandards“ der Nozizeption existiert.

Eine solche Definition eines möglichst präzisen Standardmaßes der Nozizeption, welches auch dem aktuellen physiologischen Grundverständnis nozizeptiver Vorgänge am ehesten entspricht, wäre die Ausrichtung an präzisen invasiven neurophysiologischen Untersuchungsverfahren. Solche Verfahren wie elektrophysiologische Ableitungen auf zellulärer Ebene können als einzige Verfahren sensorisch-nozizeptive Vorgänge auf den verschiedenen Ebenen der Verarbeitung detailliert und präzise abbilden (Fang et al. 2005; Lawson 2002). Eine Ausrichtung von Surrogatparametern an einem solchen Standardmaß könnte bestimmen, wie präzise die untersuchten Surrogatparameter tatsächlich das Ausmaß nozizeptiver Einflüsse auf physiologisch-sensorischer Ebene abbilden können. Problematisch bei einer solchen Definition wäre jedoch, dass schon auf der ersten Ebene der Verarbeitung nozizeptiver Information, im Rückenmark, auch mit diesen Verfahren die exakte Abgrenzung am Übergang zwischen nozizeptiven Signalen und nicht-nozizeptiven sensorischen Signalen thermischer oder mechanischer Natur auch mit modernsten physiologischen Methoden kaum möglich ist (Fang et al. 2005; Lawson 2002; Lewin and Moshourab 2004). Darüber hinaus ist unklar, ob die

physiologischen Definitionen der Abgrenzung zwischen nozizeptiven Signalen und nicht-nozizeptiven Signalen eine tatsächlich klinisch relevante Abgrenzung darstellt.

Eine Bewertung der klinischen Relevanz von Nozizeption bei ausgeschaltetem Bewusstsein, und somit ohne subjektives Schmerzerleben, kann jedoch nur im Zusammenhang mit dem Einfluss auf das klinische Outcome erfolgen. Hierbei umfasst das Outcome alle klinisch relevanten, durch Nozizeption beeinflussten Eigenschaften und schadhafte Zustände des Patienten, wobei in erster Linie die Ausbildung chronischer Schmerzen und die Organfolgen der überschießenden Stressreaktion zu betrachten sind. Im Gegensatz zu Schmerz, welcher aufgrund der unangenehmen Gefühlsdimension schon aus ethischen Gründen grundsätzlich zu vermeiden sein sollte, ist Nozizeption allein, ohne subjektives Erleben, nicht anders zu betrachten als andere sensorische Qualitäten, wie beispielsweise mechanischer Druck, und somit ausschließlich von Bedeutung, wenn sie einen negativen Einfluss auf das Outcome des Individuums ausübt. Hieraus kann gefolgert werden, dass für die Definition eines Standardmaßes der Nozizeption eine Ausrichtung am Outcome, also an der Wirkung von Nozizeption, gegenüber einer Definition über sensorisch-elektrophysiologischen Kriterien vorzuziehen ist. Ein solches an der Wirkung orientiertes Standardmaß würde nicht abbilden, ob Nozizeption nach physiologischen Kriterien stattfindet oder nicht, sondern ob ein Maß von Nozizeption vorherrscht, das einen negativen Einfluss auf das Outcome ausübt oder nicht. Da die nozizeptive Wirkung jedoch nur im intakten Organismus *in vivo* zuverlässig bestimmt werden kann, scheint somit die Definition eines Standardmaßes oder „Goldstandards“ der Nozizeption eher über nicht-invasive Messmethoden notwendig.

Eine mögliche Vorgehensweise zur Entwicklung eines solchen klinischen Standardmaßes scheint zunächst die Betrachtung der nozizeptiven Gesamtreaktion, also die Betrachtung sämtlicher durch Nozizeption veränderlicher und *in vivo* messbarer Parameter des Organismus. Diese Parameter umfassen einerseits klinisch beobachtbare Reaktionen verschiedener Effektororgane mit Folge von Bewegungsreaktionen, hämodynamischen Reaktionen, Pupillenveränderungen, Veränderungen der Sekretion von Schweiß- und Tränendrüsen und vielen mehr. Des Weiteren umfasst die nozizeptive Gesamtreaktion auch solche Veränderungen, welche nur über apparative Hilfsmethoden festgestellt werden können, wie mittels stimulierter und nicht stimulierter Elektromyografie, Elektrokardiografie, Elektroenzephalografie, Elektrokulografie, Pupillometrie, Hautleitfähigkeitmessung, funktioneller Bildgebung im PET und fMRT und vielen anderen mehr. Da in dieser Gesamtreaktion sämtliche messbare Reaktionen des Organismus auf den nozizeptiven Reiz

enthalten sind, umfasst diese auch das Maximum an Informationen, welche klinisch über die Vorgänge der Nozizeption zu gewinnen sind und kann daher als primärer klinischer „Goldstandard“ der Nozizeption angesehen werden.

Anhand von Outcome-Studien könnten für die einzelnen Teilreaktionen jeweils klinisch relevante Grenzwerte bestimmt werden, welche einzeln oder in Kombinationen ein Outcome-relevantes Ausmaß an Nozizeption anzeigen könnten. Aufgrund der Vielzahl und Komplexität der Teilreaktionen ist es jedoch praktisch unmöglich, diese im klinischen Studenumfeld komplett zu erfassen, wodurch eine Reduktion der zu bestimmenden Teilreaktionen notwendig erscheint. Um die Zahl der Teilreaktionen zu reduzieren und gleichzeitig die Informationsmenge möglichst zu erhalten, bedarf es zunächst einer Zusammenfassung aller Teilreaktionen in einem gebrauchstauglichen Nozizeptionsmodell. Anhand eines solchen Modells könnten die Teilreaktionen mit redundanten Informationsanteilen bestimmt werden und somit die für die Bestimmung des Modells notwendigen Teilreaktionen schrittweise reduziert werden, bei gleichzeitig erhalten bleibender Gesamtaussagekraft.

Als einfachstes mögliches Modell zur Zusammenfassung der nozizeptiven Teilreaktionen könnte beispielsweise ein „Input-Output“-Modell verwendet werden (Shafer and Stanski 2008). Hierbei würde davon ausgegangen, dass sämtlichen nozizeptiven Reaktionen ein bestimmter Teil der nozizeptiven Verarbeitung gemeinsam ist, welcher durch einen gemeinsamen „Input“-Teil des Modells repräsentiert würde – dieser Teil würde der in diesem Modell nur theoretisch existierenden und nicht messbaren sensorischen Nozizeption entsprechen. Zu diesem „Input-Teil“, der für alle Reaktionen identisch ist, wird dann ein für jede einzelne Reaktion variabler „Output“-Teil hinzugefügt, welcher die für die Reaktion spezifische nozizeptive Verarbeitung, sowie das Verhalten der jeweiligen Effektororgane abbildet (Siehe Abbildung 4).

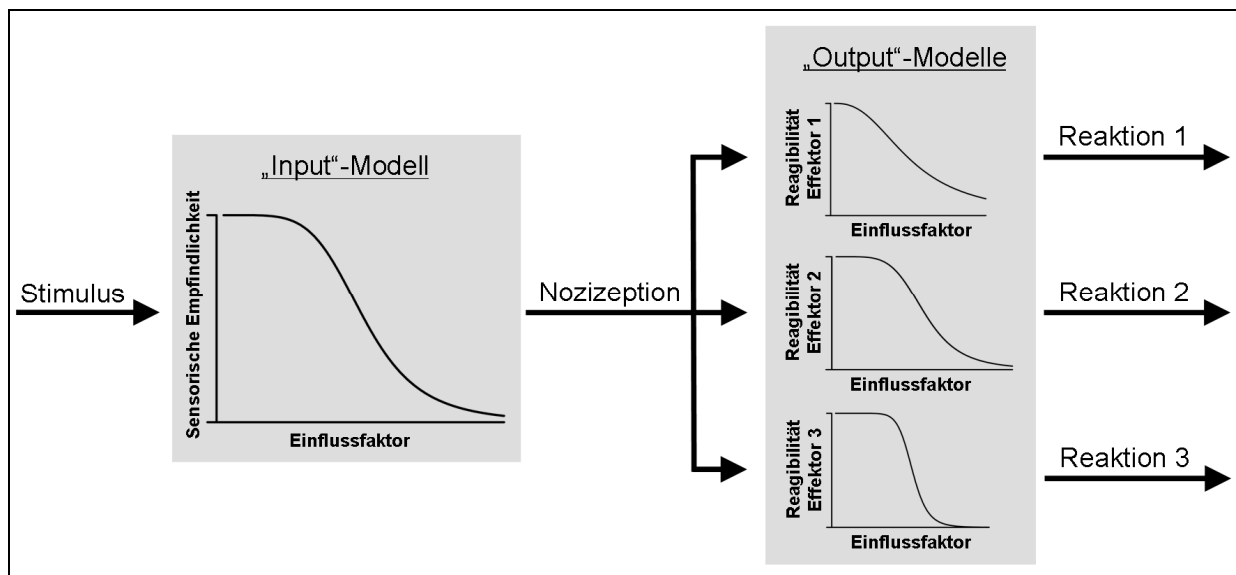


Abbildung 4: Einfaches Input-Output-Modell der Nozizeption.

Der einkommende nozizeptive Stimulus wird in diesem Modell zunächst durch das gemeinsame „Input“-Modell abhängig von der veränderlichen Variable „Einflussfaktor“ verändert. Das „Input“-Modell stellt dabei die allen Reaktionen gemeinsamen sensorischen Verarbeitungsvorgänge, beispielsweise auf Ebene der peripheren Nerven und der primären spinalen Verschaltung dar. „Einflussfaktor“ stellt dabei jegliche Maßnahmen oder Medikamente dar, welche den nozizeptiven Einfluss auf sensorischer Ebene beeinflussen können. Die aus dem „Input“-Modell resultierende theoretische Größe der „Nozizeption“ wird anschließend in den einzelnen „Output“-Modellen weiterverarbeitet. Diese „Output“-Modelle unterscheiden sich jeweils zwischen den einzelnen Effektoren, wie beispielsweise zwischen Bewegungsreaktionen, Reaktionen der Herzfrequenz und Reaktionen des Blutdrucks. Dabei wird durch die „Output“-Modelle bestimmt, ob zu dem aktuellen Zustand des „Einflussfaktors“ das einkommende Ausmaß der Nozizeption jeweils ausreicht um eine Reaktion des jeweiligen Effektors zu erzeugen.

Im Gegensatz zu der hier abgebildeten eindimensionalen Modellstruktur für einen einzelnen „Einflussfaktor“ kann die gleichzeitige Veränderung mehrerer „Einflussfaktoren“ die Differenzierung von „Input“- und „Output“-Effekten präzisieren. Eine mehrdimensionale Erweiterung des Modells ist dafür einfach möglich, da diese nur in den einzelnen „Input“- und „Output“-Modellen, beispielsweise durch Interaktionsoberflächen, notwendig ist. Die Größen der äußeren Modellebene („Stimulus“, „Nozizeption“, „Reaktion“) können dabei eindimensional bleiben.

In einem nächsten Entwicklungsschritt könnten mit Hilfe klinisch-experimenteller Studien die einzelnen Teilreaktionen in hierarchischen Gruppen zusammengefasst werden, wobei sich die Teilreaktionen innerhalb der Gruppen durch eine hohe Übereinstimmung der jeweils zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen auszeichnen. Diese hohe Übereinstimmung der zugrundeliegenden Mechanismen bildet sich im Modell dadurch ab, dass die Teilreaktionen eine gleichartige Veränderung unter veränderten Einflüssen verschiedener Einflussfaktoren zeigen. Beispielsweise würden Teilreaktionen mit einer starken Übereinstimmung der Mechanismen nicht nur durch eine Vielzahl von Medikamenten gleichartig beeinflusst, sondern auch die relative Beeinflussbarkeit durch die einzelnen Medikamente würde zwischen den Teilreaktionen konstant bleiben (Siehe Abschnitt 3.3).

Beispiele höchster Gleichartigkeit von Teilreaktionen wären verschiedene Messmethoden einer identischen Reaktionsdimension, wie beispielsweise die klinische Quantifizierung der Schweißproduktion und die Hautleitfähigkeit, welche direkt von der Schweißproduktion abhängt. Als Beispiele relativ hoher Gleichartigkeit würden unterschiedliche Reaktionsdimensionen am gleichen Effektor zusammengefasst werden, wie beispielsweise diastolischer und systolischer Blutdruck. Sehr unterschiedliche Reaktionsdimensionen, welche sich vermutlich kaum auseinander ableiten lassen, wären beispielsweise spinal vermittelte Antworten, wie nozizeptive Reflexe, im Gegensatz zu zerebral vermittelten Reaktionen, wie kortikale Signale in der funktionellen Magnetresonanztomographie.

Die aufgrund der physiologischen Ähnlichkeit der zugrundeliegenden Mechanismen zusammengefassten Teilreaktionen innerhalb der einzelnen Gruppen zeichnen sich dadurch aus, dass sie auch unter einer Vielzahl von variablen äußeren Einflussfaktoren mathematisch stabil auseinander abgeleitet werden können. Somit würde die Messung einzelner stellvertretender Teilreaktionen jeder Gruppe ausreichen, um die nozizeptive Gesamtreaktion zu bestimmen. Der Informationsgehalt der über die reduzierte Menge von Teilreaktionen bestimmten nozizeptiven Gesamtreaktion wäre dabei nur in geringem Maße reduziert.

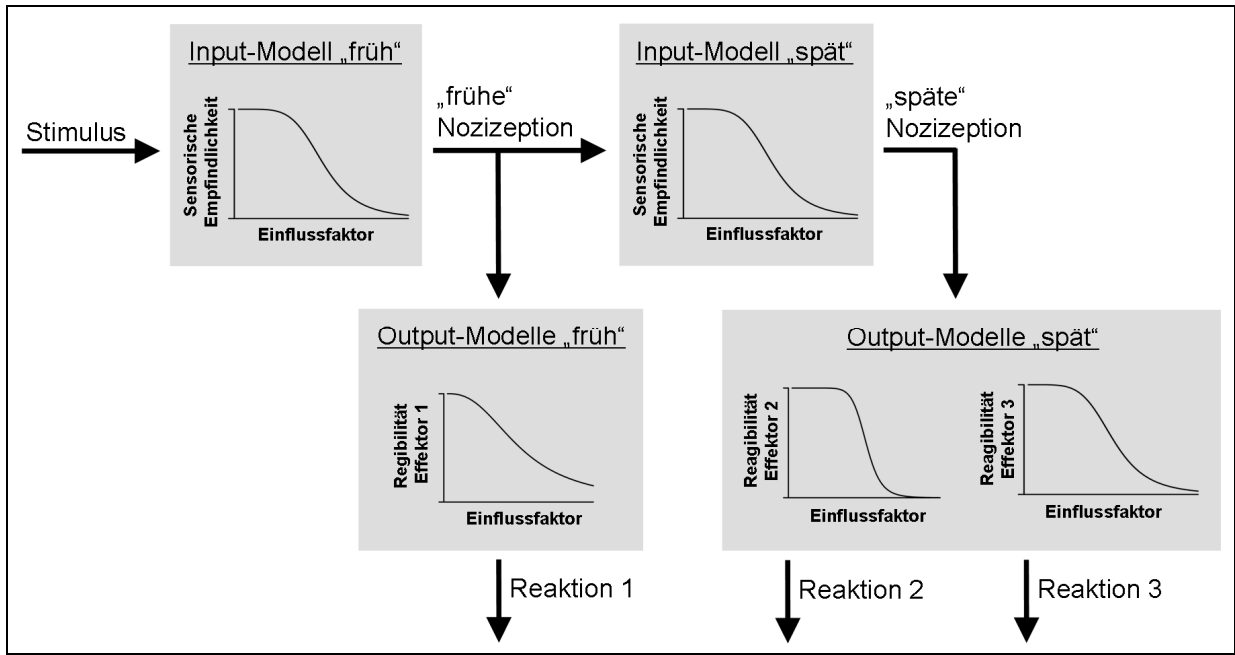


Abbildung 5: Hierarchisch erweitertes Input-Output-Modell der Nozizeption.

In diesem erweiterten Modell wird der einkommende nozizeptive Stimulus ebenfalls zunächst durch ein gemeinsames „frühes“ Input-Modell abhängig von der veränderlichen Variable „Einflussfaktor“ verändert. Das „frühe“ Input-Modell stellt dabei die allen Reaktionen gemeinsamen sensorischen Verarbeitungsvorgänge auf der ersten neurophysiologischen Ebene dar, beispielsweise auf Ebene der peripheren Nerven und der Verschaltung im spinalen Hinterhorn. Die aus dem „frühen“ Input-Modell resultierende „frühe“ Nozizeption wird anschließend einerseits in „frühen“ Output-Modellen weiterverarbeiten, welche in der neurophysiologischen Verarbeitung von nozizeptiven Reizen früh angesiedelte Effektoren umfassen, wie beispielsweise spinale Reflexe. Des Weiteren wird die „frühe“ Nozizeption in einem „späten“ Input-Modell weiterverarbeitet, welches wiederum die gemeinsamen Verarbeitungsvorgänge aller späten Effektoren darstellt, wie beispielsweise die Verarbeitung im Thalamus. Die aus diesem „späten“ Input-Modell resultierende „späte“ Nozizeption führt wiederum über „späte“ Output-Modelle zu eventuellen Reaktionen der entsprechenden höher angesiedelten Effektoren, beispielsweise der subjektiven Schmerzbewertung, oder kortikalen Reaktionen in der funktionellen Bildgebung.

Das Resultat einer Reihe klinisch-experimentellen Studien zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen nozizeptiven Teilreaktionen, wäre ein Modell der Nozizeption, welches aus einer überschaubaren Menge voneinander unabhängiger Parameter bestünde und einen kaum reduzierten Informationsgehalt im Vergleich zur nozizeptiven Gesamtreaktion enthielte. Ein solches Modell könnte als reduzierter primärer Standardparameter, oder „reduzierter Goldstandard“ der Nozizeption definiert werden.

Wie im primären klinischen Standardparameter der Nozizeption, der nozizeptiven Gesamtreaktion, behielte auch dieser reduzierte Standardparameter die Eigenschaft, dass aus jeder einzelnen der Teilreaktionen und jeder Kombinationen verschiedener Teilreaktionen, jeweils mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität das Verhalten der Gesamtheit der Reaktionen vorhergesagt werden kann. Somit könnte für den Einsatz in klinischen Outcome-Studien, in welchen aufgrund sehr hoher benötigter Fallzahlen die Zahl der Untersuchungsparameter möglichst gering gehalten werden müsste, die Anzahl der tatsächlich untersuchten Parameter weiter reduziert werden, um jeweils nach Fragestellung einen möglichst sensitiven oder möglichst spezifischen Parameter der Nozizeption einzusetzen. Diese weiter reduzierten Maße der Nozizeption zeigen dabei jedoch einen deutlich reduzierten Informationsgehalt im Vergleich zum primären und reduzierten Standardmaß, da anhand der einbezogenen Teilreaktionen nur ungenaue Schlussfolgerungen auf das Verhalten von nicht untersuchten, aber mathematisch unabhängigen Teilreaktionen getroffen werden können.

Als Resultat von Outcome-Studien könnte jedoch wiederum bestimmt werden, welche einzelnen Teilreaktionen und welche Cutoff-Werte einen tatsächlichen Zusammenhang mit den unterschiedlichen Arten des Outcomes zeigen. Die Folge wären klar definierte sekundäre Standardparameter der Nozizeption, welche aus wenigen Teilreaktionen der nozizeptiven Gesamtreaktionen gebildet würden und dessen klinische Bedeutung direkt aus einer Korrelation mit dem klinischen Outcome belegt wäre. Es stünde somit ein valider, belastbarer und klinisch relevanter klinischer Goldstandard zur Bestimmung der Nozizeption zur Verfügung.

4 Zusammenfassung

Neben der Bewusstlosigkeit ist die Unterdrückung von Nozizeption, also die Unterdrückung der Sinneswahrnehmung von Schmerz, einer der essentiellen Bestandteile der Allgemeinanästhesie. Da sowohl unzureichende, wie auch überschießende Gaben von Analgetika im Rahmen der Allgemeinanästhesie das perioperative Outcome negativ beeinflussen könnten, ist deren optimale Dosierung ein zentrales klinisches Ziel.

Im Rahmen der hier zusammengefassten Studien stellen wir ein Verfahren vor, welches im Sinne eines „Analgesie-Index“ eine optimale Dosierung von antinozizeptiven Medikamenten im Rahmen der Allgemeinanästhesie unterstützen könnte. Das Verfahren basiert auf einer kontinuierlichen Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, welcher mit Hilfe elektrischer Stimulation am Außenknöchel ausgelöst und mittels Elektromyografie über dem Oberschenkel abgeleitet werden kann.

Wir konnten anhand von Probandenstudien zeigen, dass diese Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes sowohl unter Mononarkosen mit Propofol und Sevofluran, sowie auch unter Narkose mit Propofol und Remifentanil in wechselnden Dosierungen, zuverlässig bestimmt werden kann und jeweils konzentrationsabhängig durch die einzelnen Medikamente beeinflusst wird. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass anhand des Reflexes Vorhersagen von Bewegungen auf einen elektrischen Schmerzreiz getroffen werden können: dabei ergab sich unter Propofolmononarkose eine ähnliche Präzision wie mittels des Bispektralindex, und unter Sevofluran und Propofol-Remifentanil jeweils eine höhere Präzision.

Im Rahmen einer Patientenstudie konnten wir darüber hinaus zeigen, dass der nozizeptive Flexorenreflex auch im klinischen Umfeld zuverlässig eingesetzt werden kann. Unter Kombinationsnarkose mit Propofol und Remifentanil erlaubte der nozizeptive Flexorenreflex hierbei eine Vorhersage sowohl von Bewegungsreaktionen, als auch von Herzfrequenzanstiegen, welche jeweils nach Einlage der Larynxmaske und nach Hautschnitt auftraten. Die Präzision der Vorhersagen übertraf dabei alle anderen untersuchten Monitoringparameter wie Bispektralindex, Composite Variability Index, Noxious Stimulation Response Index und die Medikamentenkonzentrationen.

Der nozizeptive Flexorenreflex stellt somit einen zuverlässigen funktionellen Surrogatparameter für klinische Ausdrücke der Nozizeption dar. Die Korrelation des Reflexes mit den klinischen Schmerzreaktionen bleibt auch unter Anästhetika mit unterschiedlichen molekularen Wirkmechanismen und unter Medikamentenkombinationen erhalten.

5 Literaturangaben

Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002; 89:156-166.

Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79:1244-1249.

Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Quantitative and qualitative effects of isoflurane on movement occurring after noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999; 91:1064-1071.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R, Zubieta J. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9:463-484.

Baars JH, Mager R, Dankert K, Hackbarth M, von Dincklage F, Rehberg B. Effects of sevoflurane and propofol on the nociceptive withdrawal reflex and on the H-reflex. *Anesthesiology* 2009; 111:72-81.

Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 2003; 91:347-352.

Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987; 67:67-186.

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-310.

Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 106:101-111.

Bouillon T. Hypnotic and opioid anesthetic drug interactions on the CNS, focus on response surface modeling. In: *Modern Anesthetics, Handbook of Experimental Pharmacology Volume 182*. Editors: Schuettler J, Schwilden H. Springer, Berlin - Heidelberg. 471-487.

Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I. Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *Br J Anaesth* 2012; 108:648-654.

Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt HH. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 324:370-376.

Clark L, Johansen J, Mathews B, Matute E, Seshagiri C. Increases in the composite variability index (CVI) were associated with increases in heart rate. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27 (Supplement 47):61.

Cross SA. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:375-383.

Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24:331-338.

Davis JM, Albert JD, Tracy KJ, Calvano SE, Lowry SF, Shires GT, Yurt RW. Increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxis during cortisol and epinephrine infusions. *J Trauma* 1991; 31:725-31; discussion 731-2.

Dotson RM. Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14:32-45.

Fang X, McMullan S, Lawson SN, Djouhri L. Electrophysiological differences between nociceptive and non-nociceptive dorsal root ganglion neurones in the rat in vivo. *J Physiol* 2005; 565:927-943.

Fleisher LA, Anderson GF. Perioperative risk: how can we study the influence of provider characteristics?. *Anesthesiology* 2002; 96:1039-1041.

Gawande AA, Thomas EJ, Zinner MJ, Brennan TA. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery* 1999; 126:66-75.

Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:161-180.

Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:409-417.

Hubbard CS, Ornitz E, Gaspar JX, Smith S, Amin J, Labus JS, Kilpatrick LA, Rhudy JL, Mayer EA, Naliboff BD. Modulation of nociceptive and acoustic startle responses to an unpredictable threat in men and women. *Pain* 2011; 152:1632-1640.

Huhle R, Burghardt M, Zaunseder S, Wessel N, Koch T, Malberg H, Heller AR. Effects of awareness and nociception on heart rate variability during general anaesthesia. *Physiol Meas* 2012; 33:207-217.

Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98:447-455.

Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009; 147:91-96.

Kable AK, Gibberd RW, Spigelman AD. Adverse events in surgical patients in Australia. *Int J Qual Health Care* 2002; 14:269-276.

Kavanagh T, Buggy DJ. Can anaesthetic technique effect postoperative outcome?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25:185-198.

Kehlet H, Rathmell JP. Persistent postsurgical pain: the path forward through better design of clinical studies. *Anesthesiology* 2010; 112:514-515.

Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183:630-641.

Kertai MD, Pal N, Palanca BJA, Lin N, Searleman SA, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Avidan MS. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2010; 112:1116-1127.

Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997; 87:849-855.

Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 76:1072-1078.

Lawson SN. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C-, Delta- or Alpha/beta-fibres. *Exp Physiol* 2002; 87:239-244.

Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53:597-652.

Lee DD, Kimura S, DeQuattro V. Noradrenergic activity and silent ischaemia in hypertensive patients with stable angina: effect of metoprolol. *Lancet* 1989; 1:403-406.

Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MTV. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110:816-822.

Leung JM, O'Kelly BF, Mangano DT. Relationship of regional wall motion abnormalities to hemodynamic indices of myocardial oxygen supply and demand in patients undergoing CABG surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:802-814.

Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am* 1971; 49:Suppl 2:467+.

Lewin GR, Moshourab R. Mechanosensation and pain. *J Neurobiol* 2004; 61:30-44.

Lim ECW, Sterling M, Stone A, Vicenzino B. Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain* 2011; 152:1811-1820.

Lindholm M, Träff S, Granath F, Greenwald SD, Ekbom A, Lennmarken C, Sandin RH. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009; 108:508-512.

Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82:1474-1506.

Livingston EH, Passaro EPJ. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci* 1990; 35:121-132.

Loeser JD, Treede R. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; 137:473-477.

Luginbühl M, Schumacher PM, Vuilleumier P, Vereecke H, Heyse B, Bouillon TW, Struys MM. Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. *Anesthesiology* 2010; 112:872-880.

Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, Meyer ML, London MJ, Tubau JF, Krupski WC. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery--I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:843-850.

Martinez JY, Wey PF, Lions C, Cividjian A, Rabilloud M, Bissery A, Bourdon L, Puidupin M, Escarment J, Quintin L. A beat-by-beat cardiovascular index, CARDEAN: a prospective randomized assessment of its utility for the reduction of movement during colonoscopy. *Anesth Analg* 2010; 110:765-772.

Mathews D, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri C. Lower Composite Variability Index (CVI) was associated with better clinical global impression scores. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 26 (Supplement 45):30.

Matute E, Rivera-Arconada I, López-García JA. Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro. *Br J Anaesth* 2004; 93:422-427.

Messlinger K. What is a nociceptor?. *Anaesthesist* 1997; 46:142-153.

Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100:4-10.

Panchal S, Kushnerik V. Multimodal Approaches to Improve Surgical Outcome. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2002; 6:70-76.

Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Zbinden AM. Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil). *Br J Anaesth* 1996; 77:165-171.

Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Roth D, Fischer M, Bjerring P, Zbinden AM. Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. *Br J Anaesth* 1995; 75:55-60.

Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80:606-610.

Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, Yppärilä-Wolters H, Takala P, Huiku M, Kymäläinen M, Seitsonen E, Korhonen I. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 96:367-376.

Reich DL, Bennett-Guerrero E, Bodian CA, Hossain S, Winfree W, Krol M. Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. *Anesth Analg* 2002; 95:273-7.

Rhudy JL, Bartley EJ, Williams AE. Habituation, sensitization, and emotional valence modulation of pain responses. *Pain* 2010; 148:320-327.

Rhudy JL, Bartley EJ, Williams AE, McCabe KM, Chandler MC, Russell JL, Kerr KL. Are there sex differences in affective modulation of spinal nociception and pain?. *J Pain* 2010; 11:1429-1441.

Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, Rock P, Parker SD, Gottlieb SO, Perler BA, et al.. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology* 1993; 79:435-443.

Rossi M, Cividjian A, Fevre MC, Oddoux ME, Carcey J, Halle C, Frost M, Gardellin M, Payen JF, Quintin L. A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: a randomized clinical trial during spine surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; Epub ahead of print.

Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:201-220.

Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 2005; 77:353-395.

Sarén-Koivuniemi TJM, Yli-Hankala AM, van Gils MJ. Increased variation of the response index of nociception during noxious stimulation in patients during general anaesthesia. *Comput Methods Programs Biomed* 2011; 104:154-160.

Seitsonen ERJ, Korhonen IKJ, van Gils MJ, Huiku M, Lötjönen JMP, Korttila KT, Yli-Hankala AM. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:284-292.

Singh H, Sakai T, Matsuki A. Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16:610-614.

Shafer SL, Stanski DR. Defining depth of anesthesia. In: *Modern Anesthetics, Handbook of Experimental Pharmacology Volume 182*. Editors: Schuettler J, Schwilden H. Springer, Berlin - Heidelberg. 409-423.

Slogoff S, Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 1989; 70:179-188.

Stahl C, Olesen AE, Andresen T, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Assessing efficacy of non-opioid analgesics in experimental pain models in healthy volunteers: an updated review. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68:322-341.

Stahl C, Olesen AE, Andresen T, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers - an updated review. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68:149-168.

Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:796-804.

Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, Orav EJ, Zeena T, Williams EJ, Howard KM, Weiler PC, Brennan TA. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care* 2000; 38:261-271.

Toft P, Svendsen P, Tønnesen E, Rasmussen JW, Christensen NJ. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:245-249.

Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372:139-144.

Willer JC. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res* 1985; 331:105-114.

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. Benno Rehberg, sowie an Herrn Priv.-Doz. Dr. Jan Baars richten. Neben dem wissenschaftlichen und medizinisch-fachlichen Wissen, welches ich über die Jahre unter ihrer Anleitung sammeln konnte, hat die persönliche und freundschaftliche Atmosphäre in ihrem Arbeitsumfeld überhaupt erst ein bleibendes Interesse an der wissenschaftlichen Tätigkeit in mir erzeugt.

An nächster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Claudia Spies für die weitreichende persönliche Unterstützung, Förderung und Wegweisung, sowie für die Schaffung der hervorragenden Rahmenbedingungen für die Forschungsarbeit an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin bedanken.

Den wohl größten Dank möchte ich schließlich an meine Eltern Herrn Dr. Ralph und Frau Uta von Dincklage, sowie an meine Geschwister richten. Für Unterstützung und Vertrauen in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft.

Des Weiteren gilt mein Dank allen Kollegen, Mitarbeitern, Doktoranden und Probanden, welche ihre Beiträge zum Erfolg unserer Studien geleistet haben. Ich schätze mich immer wieder glücklich, in einem solch angenehmen, interessierten und einsatzbereiten Umfeld arbeiten zu dürfen.

Zuletzt möchte ich mich auch nach so langer Zeit noch ausdrücklich bei Herrn Dr. Klaus Juraschek und Herrn Arno Hoffmann bedanken. Der Grundstein für mein Interesse an wissenschaftlicher Arbeit wurde durch Ersteren gelegt, und der Blick für die Realität durch Zweiteren erhalten.

Erklärung

Nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften, sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift