

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Eignung der Schwelle des nozizeptiven  
Flexorenreflexes, des Bispektralindex, des Composite  
Variability Index, des Noxious Stimulation Response Index und  
der Medikamentenkonzentrationen von Propofol und  
Remifentanyl zur Messung der Analgesietiefe unter  
Allgemeinanästhesie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cornelia Correll

aus Essen

Datum der Promotion: 26.02.2016

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
Zusammenfassung .....	5
Summary .....	6
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Messung der Hypnosetiefe .....</b>	<b>9</b>
1.1.1 Klinische Einschätzung der Hypnosetiefe .....	9
1.1.2 Elektroenzephalografie und Bispektralindex .....	10
1.1.3 Plasma- und Wirkort-Konzentration .....	11
<b>1.2 Messung der Analgesietiefe .....</b>	<b>13</b>
1.2.1 Klinische Einschätzung der Analgesietiefe .....	14
1.2.2 Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T).....	14
1.2.3 Composite Variability Index (CVI) .....	16
1.2.4 Noxious Stimulation Response Index (NSRI).....	16
<b>1.3 Fragestellung .....</b>	<b>19</b>
<b>2 Methodik.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1 Studienpopulation .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2 Messvorbereitung.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Messverfahren des nozizeptiven Flexorenreflexes .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Narkoseeinleitung und Ablauf der Messungen.....</b>	<b>23</b>
<b>2.5 Datenauswertung und statistische Analysen.....</b>	<b>24</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Studienpopulation .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Konzentrationen der Narkosemedikamente und Parameter der Hypnose- und Analgesietiefe .</b>	<b>27</b>
<b>3.3 Häufigkeiten von Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiegen .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4 Prädiktion von Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiegen nach Larynxmaskeninsertion und Hautschnitt.....</b>	<b>29</b>
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1 Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes.....</b>	<b>34</b>
<b>4.2 Noxious Stimulation Response Index (NSRI) und Wirkort-Konzentrationen von Propofol und Remifentanyl.....</b>	<b>40</b>
<b>4.3 Bispektralindex und Composite Variability Index .....</b>	<b>45</b>
<b>4.4 Limitationen der Studie .....</b>	<b>47</b>
<b>4.5 Fazit.....</b>	<b>49</b>
Literaturverzeichnis.....	50
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	63
Eidesstattliche Versicherung .....	64
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen .....	65
Lebenslauf .....	66
Teilpublikationen .....	67
Danksagung .....	68

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
bpm	(engl.) beats per minute
bzw.	beziehungsweise
Ce	Effektkompartimentkonzentration / Wirkort-Konzentration
CVI	(engl.) Composite Variability Index
EEG	Elektroenzephalografie/ -gramm
EKG	Elektrokardiografie/ -gramm
EMG	Elektromyografie /-gramm
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mA	Milliampere
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAC-Awake	Minimale alveoläre Konzentration, bei der 50 % der Patienten die Augen öffnen
max.	Maximum
mg	Milligramm
min.	Minimum
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
m/s	Meter pro Sekunde
MW	Mittelwert
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
µm	Mikrometer
NFR	Nozizeptiver Flexorenreflex
NFR-T	Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes
ng	Nanogramm
NSRI	(engl.) Noxious Stimulation Response Index
OP	Operation
P <sub>k</sub>	Vorhersagewahrscheinlichkeit

PRST	(engl.) Abkürzung für pressure, heart rate, sweating, tear production
ROC	(engl.) Receiver-Operating-Characteristic
RII	Reflexkomponente des NFR mit Klasse II - Fasern
RIII	Reflexkomponente des NFR mit Klasse III – Fasern
SD	(engl.) standard deviation / Standardabweichung
SE	(engl.) standard error / Standardfehler
SQI	Signalqualitätsindex
TCI	(engl.) Target controlled infusion
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
z.B.	zum Beispiel

# Zusammenfassung

Einleitung: Die Analgesie ist ein zentraler Bestandteil der Allgemeinanästhesie. Zur optimalen Dosierung bedarf es zuverlässiger Methoden zur kontinuierlichen Bestimmung der Analgesietiefe. Eine klinische Einschätzung der Analgesietiefe ist aber nur diskontinuierlich mittels Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiegen auf Schmerzreiz möglich. Diese stehen jeweils für eine unzureichende Analgesie. In dieser Studie untersuchten wir daher, inwiefern verschiedene Kandidaten für kontinuierliche Messverfahren der Analgesietiefe in der Lage sind, Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiege auf klinische Schmerzreize vorherzusagen.

Methodik: Bei 50 Patientinnen wurden während der Allgemeinanästhesie zur Mamma-OP die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T), der Bispektralindex (BIS), der Composite Variability Index (CVI), der Noxious Stimulation Response Index (NSRI) und die Wirkort-Konzentrationen ( $C_e$ ) von Propofol und Remifentanyl gemessen. Jeweils zu den klinischen Schmerzreizen Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt wurde untersucht, ob diese Parameter in der Lage sind, Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiege vorherzusagen.

Ergebnisse: Anhand der NFR-T konnten sowohl Bewegungsreaktionen als auch Herzfrequenzanstiege auf jeweils beide Schmerzreize vorhergesagt werden (Vorhersagewahrscheinlichkeiten  $P_K$  0,68 - 0,77). Mittels des NSRI konnten Bewegungen nach Hautschnitt ( $P_K$  0,76), jedoch nicht nach Larynxmaskeneinlage ( $P_K$  0,49) und keine Herzfrequenzanstiege ( $P_K$  0,48 - 0,53) vorhergesagt werden. Durch die Medikamentenkonzentrationen konnten Bewegungen ( $P_K$  0,65 - 0,72), aber keine Herzfrequenzanstiege ( $P_K$  0,42 - 0,58) vorhergesagt werden. Mithilfe von BIS und CVI konnten keinerlei Reaktionen vorhergesagt werden ( $P_K$  0,31 - 0,59).

Schlussfolgerung: Die NFR-T bietet als einziger Parameter eine Vorhersage beider getesteter Arten von nozizeptiven Reaktionen unter Allgemeinanästhesie. Aufgrund des hohen Aufwandes erscheint eine Verwendung im klinischen Alltag nicht sinnvoll, jedoch kann die NFR-T möglicherweise zu einem Goldstandardmodell der Analgesiemessung unter Allgemeinanästhesie weiterentwickelt werden. Der NSRI und die Medikamentenkonzentrationen ermöglichen eine Vorhersage eines Teils der nozizeptiven Reaktionen und können aufgrund des geringen Aufwandes zu ihrer Bestimmung für den Einsatz in der klinischen Routine empfohlen werden.

## Summary

Background: Analgesia is an essential element of general anaesthesia. Optimum dosage requires reliable methods for continuous determination of the level of analgesia. However, clinical assessment of the actual level of analgesia is only possible discontinuously by means of movement reactions and heart rate increases to noxious stimuli, both being signs of inadequate analgesia. In this study, we therefore investigated whether various candidates are able to predict movement reactions and heart rate increases to clinical noxious stimuli for continuous monitoring methods of analgesia levels.

Methods: We measured the Nociceptive Flexion Reflex Threshold (NFR-T), Bispectral Index (BIS), Composite Variability Index (CVI), Noxious Stimulation Response Index (NSRI) and the calculated propofol/remifentanyl effect-compartment concentrations ( $C_e$ ) during general anaesthesia in 50 female subjects undergoing breast surgery. For each, it was investigated whether these parameters were able to predict movement reactions and heart rate increases to the clinical noxious stimuli laryngeal mask airway insertion and skin incision.

Results: The NFR-T is capable to predict movement reactions as well as heart rate increases to both noxious stimuli (Prediction probability  $P_K$  0.68 – 0.77). The NSRI enables the prediction of movement to skin incision ( $P_K$  0.76), but not to laryngeal mask airway insertion ( $P_K$  0.49) and no heart rate increases ( $P_K$  0.48 – 0.53). Effect-compartment concentrations have the ability to predict movement ( $P_K$  0.65 – 0.72) but no heart rate increases ( $P_K$  0.42 – 0.58). Neither BIS nor CVI can predict any reactions ( $P_K$  0.31 – 0.59).

Conclusion: Solely the NFR-T provides a prediction for both tested types of nociceptive responses under general anaesthesia. However, due to the immense effort its use in clinical practice is inadvisable. Potentially the NFR-T can be enhanced to a gold standard model of measuring analgesia under general anaesthesia. The NSRI and the effect-compartment concentrations enable the prediction of at least one part of the nociceptive reactions and can be recommended for use in clinical practice due to their low effort.

# 1 Einleitung

Die American Society of Anesthesiologists definiert den Begriff Allgemeinanästhesie als „eine medikamenteninduzierte Bewusstlosigkeit, während der Patienten auch durch schmerzhafte Stimulation nicht erweckbar sind. [...]“ (Übersetzung aus dem Englischen durch den Autor) [American Society of Anesthesiologists 2014]. Die Tiefe ebendieser medikamenteninduzierten Bewusstlosigkeit, die sogenannte Hypnosetiefe, ist ein wesentlicher Aspekt jeder Allgemeinanästhesie.

Eine „zu flache“ Hypnose birgt das Risiko von intraoperativen Wachheitserlebnissen, damit einhergehenden Stressreaktionen sowie Gedächtnisbildung mit anschließender posttraumatischer Belastungsstörung [Lenmarken and Sydsjo 2007]. Gleichwohl kann eine Überdosierung sowohl volatiler als auch intravenöser Hypnotika destabilisierend auf die Hämodynamik des Patienten wirken [Marik 2004, Campagna et al. 2003] und eine Minderperfusion verschiedener Organe zur Folge haben [Piriou et al. 1999]. Des Weiteren stellt die kumulative Dauer einer „zu tiefen“ Hypnose neben dem Geschlecht, dem Alter und der Co-Morbidität des Patienten, einen unabhängigen Risikofaktor für die 1-Jahres-Mortalität dar [Monk et al. 2005]. In der frühen postoperativen Phase kann eine intraoperativ zu tiefe Hypnose auch zu verzögertem Erwachen führen [Frost 2014]. Außerdem geht mit einer Hypnotikaüberdosierung ein erhöhter Medikamentenverbrauch mit ökonomischen Nachteilen einher.

Zweiter fundamentaler Bestandteil einer Narkose ist die Schmerzausschaltung, die sogenannte Analgesie. Sie soll den Patienten während einer Operation vor dem Erwachen durch Schmerzreize schützen. Bei einer insuffizienten intraoperativen Analgesie kann eine übermäßige Nozizeption die chirurgische Stressantwort verstärken [Kehlet and Wilmore 2002]. Die daraus resultierende Aktivierung des sympathischen und somatischen Nervensystems führt zur Freisetzung neuroendokriner Hormone und Zytokine [Weissman 1990]. Die Folgen sind Tachykardie, Fieber, Schock und eine gesteigerte Ventilation [Liu et al. 1995]. Zudem vermag eine ausreichende Analgesie reflexbedingte Bewegungen des Körpers auf schmerzhafte Stimuli zuverlässiger zu verhindern als eine Vertiefung der Hypnose [Singh et al. 1999]. Überdies kann eine unzureichende intraoperative Analgesie ein Risikofaktor für die Ausbildung postoperativer chronischer Schmerzen als Folge zentraler Sensitivierung sein [Dahl and Kehlet 2011]. Diesen mög-

lichen Folgen von Analgetikaunterdosierung stehen negative Folgen einer Überdosierung, wie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, gegenüber. Diese spiegelt sich intraoperativ beispielsweise in hämodynamischer Instabilität wider [Faden and Feuerstein 1983]. Postoperativ können vermehrt sowohl Übelkeit und Erbrechen [Gan et al. 2014] als auch ein opioidinduzierter verminderter Atemantrieb auftreten [Macintyre et al. 2011]. Außerdem ist bei einer übermäßigen intraoperativen Analgetikadosierung ein deutlich verzögertes Erwachen [Barak et al. 2011] und eine postoperative Opiattoleranz möglich [Chia et al. 1999]. Des Weiteren besteht bei Überdosierung kurzwirksamer Opiate wie Remifentanyl die Gefahr der postoperativen Hyperalgesie mit erhöhtem Schmerzmittelbedarf in den ersten 24 Stunden postoperativ [Fletcher and Martinez 2014].

Aufgrund dieser Erkenntnisse ist es für ein optimales Narkoseergebnis notwendig, Hypnotika und Analgetika jeweils bedarfsgerecht zu dosieren und Unterbeziehungsweise Überdosierung zu vermeiden. Für eine ideale Anästhesietiefe sind beide Komponenten gleichermaßen wichtig. Eine tiefe Hypnose allein kann weder hämodynamische Reaktionen noch Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize effektiv ausschalten und im Gegenzug kann eine tiefe Analgesie allein nicht mit Sicherheit eine Bewusstlosigkeit auslösen [Shafer and Stanski 2008]. Ein umsichtiges Dosieren der beiden Elemente führt zu einer sicheren und effektiven Narkose [Shafer and Stanski 2008]. Deshalb sollte intraoperativ kontinuierlich die Tiefe sowohl der Hypnose als auch der Analgesie gemessen werden, um die Dosierung der entsprechenden Medikamente regelmäßig anpassen zu können.

Die durch Hypnotika ausgelöste Bewusstlosigkeit wird vornehmlich über Wirkorte im Gehirn vermittelt [Saba et al. 2015], während die Unterdrückung von Reaktionen auf Schmerzreize in erster Linie auf Ebene des Rückenmarks erfolgt [Antognini and Schwartz 1993]. Aufgrund dieser unterschiedlichen Wirkorte und der unterschiedlichen zugrundeliegenden Mechanismen von Analgesie und Hypnose erscheint es sinnvoll, auch jeweils gesonderte Monitoringsysteme einzusetzen.

Für die Messung der Hypnosetiefe sind inzwischen einige kommerzielle Geräte auf dem Markt, die sich vornehmlich auf die Auswertung von EEG-Daten stützen. Für die Messung der Analgesietiefe existieren jedoch noch keine etablierten Verfahren. Aus diesem Grund sollen im Rahmen dieser Studie verschiedene Messmethoden analysiert werden, die als mögliche Kandidaten für Monitoringverfahren der Analgesietiefe in Frage kommen.

## **1.1 Messung der Hypnosetiefe**

Die medikamenteninduzierte Hypnose im Rahmen der Allgemeinanästhesie wird überwiegend über Wirkorte im Gehirn vermittelt [Saba et al. 2015], wobei die genauen Lokalisationen und Mechanismen noch ungeklärt sind [Hudetz 2012]. Ebenso kann der Ursprung der eng mit der Hypnose gekoppelten medikamenteninduzierten Amnesie im Gehirn vermutet werden, wahrscheinlich im Bereich des Hippocampus, der Amygdala und des präfrontalen Kortex [Perez-Garcia and Meneses 2008]. Somit erscheint für ein Monitoring der Hypnose- und Amnesietiefe in erster Linie ein Monitoring des Gehirns sinnvoll.

In den folgenden Abschnitten werden die gebräuchlichsten Systeme zum Monitoring der Hypnosetiefe vorgestellt.

### **1.1.1 Klinische Einschätzung der Hypnosetiefe**

Die Einschätzung der Hypnose- und Amnesietiefe anhand klinischer Parameter wie Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck, Transpiration, Pupillengröße, Tränenfluss und Abwehrbewegungen des Patienten ist weder ausreichend spezifisch noch besonders sensitiv, denn ein intraoperatives Wachheitserleben ist nicht zwingend mit den Kennzeichen einer oberflächlichen Anästhesie wie Tachykardie, Hypertonie, Bewegung, Tränenfluss oder Schwitzen vergesellschaftet [Ghoneim et al. 2009, Domino et al. 1999]. Gerade die Bewegungsreaktionen können aufgrund der häufig eingesetzten Muskelrelaxanzien nicht als Surrogatparameter zur Abschätzung der Narkosetiefe herangezogen werden. Zudem behindern Begleiterkrankungen und Co-Medikationen wie zum Beispiel  $\beta$ -Blocker oder auch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Sympathomimetika die klinische Einschätzung des Patienten.

### 1.1.2 Elektroenzephalografie und Bispektralindex

Eine alternative Möglichkeit, die Tiefe der Bewusstlosigkeit am Zielorgan Gehirn zu messen, ist die Elektroenzephalografie (EEG), also die Ableitung der elektrischen Aktivität des Neokortex. Da es durch die Gabe von Hypnotika dosisabhängig zu generalisierten reversiblen EEG-Veränderungen wie Frequenzabnahme und Amplitudenzunahme kommt [Lorsomradee and Punjasawadwong 2005], ist es möglich, die Hypnosetiefe mittels EEG zu überwachen. Ein konventionelles Roh-EEG zur Überwachung der Hypnosetiefe im Rahmen einer Operation ist jedoch aufgrund des hohen personellen Aufwands zur Interpretation nicht effizient. Stattdessen haben sich sogenannte „prozessierte EEG-Systeme“ durchgesetzt, bei welchen statt des Roh-EEG automatisch errechnete und einfach zu interpretierende Indizes angezeigt werden, anhand derer der Hypnotikaeffekt quantifiziert werden kann.

Der Bispektralindex-Monitor wurde 1996 als erstes kommerzielles Gerät eines prozessierten EEG-Systems in den Markt eingeführt (BIS™ Monitoring System, früher Aspect, heute Medtronic & Covidien, Dublin, Irland).

Dieser Monitor digitalisiert die gewonnenen Daten aus frontalen EEG-Ableitungen und unterteilt sie in sogenannte Epochen. Diese mehrere Sekunden langen Abschnitte werden jeweils auf Artefakte untersucht, wobei automatisch die Epochen mit EKG-, Schrittmacher- und Augenbewegungsartefakten aussortiert werden. Ein gesonderter Algorithmus sorgt dafür, dass Abschnitte mit Abweichungen außerhalb einer bestimmten Varianz ebenfalls von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen werden [Bruhn 2005]. Mithilfe einer Fast-Fourier-Transformation werden die Daten in ihre Frequenzanteile zerlegt und seitens ihres Power- und Phasenspektrums, unter anderem anhand der namensgebenden Bispektralanalyse [Bruhn 2005] und einer Burst-Suppression Erkennung, untersucht [Schmidt et al. 2008]. Der genaue Algorithmus und die Gewichtung der verschiedenen Anteile bei der letztendlichen Berechnung des Indexwertes sind bislang nicht veröffentlicht.

Einen wichtigen Kritikpunkt des Bispektralindex stellt die Tatsache dar, dass dieser keinen kontinuierlichen physiologischen Parameter abbildet, sondern unterschiedliche EEG-Effekte miteinander verrechnet. Deren Wichtung basiert nicht auf physiologischen Zusammenhängen, sondern ausschließlich auf stochastischer Anpassung an große klinische Datensammlungen, in denen die EEG-Messungen mit den klinischen

Endpunkten einer Allgemeinanästhesie abgeglichen wurden [Rampil 1998]. Trotzdem erlaubt der Bispektralindex eine effektive Einschätzung der Wirkung der applizierten Hypnotika, welche mittels einer dimensionslosen Zahl zwischen 0 (keine EEG-Aktivität) und 100 (wach) dargestellt wird. Der optimale Zielbereich für eine Allgemeinanästhesie wurde zwischen 40 – 60 definiert [Glass et al. 1997].

Neben der Einschätzung der Hypnotikawirkung bringt der Bispektralindex weitere Vorteile. So wird dem BIS-Monitor die Fähigkeit zur Reduzierung des Awarenessrisikos durch Vermeidung von Unterdosierung zugeschrieben [Myles et al. 2004]. Bei älteren Patienten verringert sich durch die adaptierte Hypnotikadosierung das Risiko für ein postoperatives Delir beziehungsweise eine postoperative kognitive Dysfunktion [Chan et al. 2013]. Des Weiteren ist mit einer EEG-gesteuerten Narkoseführung eine Reduzierung des Hypnotikaverbrauchs und eine Verkürzung der postoperativen Erholungszeit möglich [Punjasawadwong et al. 2007]. Darüber hinaus kann der auf dem BIS-Monitor einstellbare Roh-EEG-Streifen zur Erkennung cerebraler Perfusionsveränderungen und Ischämien beitragen [Kawano and Matsumoto 2014].

Allerdings wird die Aussagekraft des Bispektralindex durch Interferenzen mit anderen elektrischen Geräten [Gallagher 1999] und durch vorbestehende EEG-Veränderungen des Patienten eingeschränkt [Nishihara and Saito 2002]. Die hypnotischen Effekte von Ketamin und Lachgas werden nicht zuverlässig wiedergespiegelt [Hering et al. 1994, Puri 2001] und auch die Gabe von Muskelrelaxanzien kann die Aussagefähigkeit des Bispektralindex beeinflussen [Kawaguchi et al. 2009].

### **1.1.3 Plasma- und Wirkort-Konzentration**

Eine weitere Möglichkeit, die Hypnosetiefe zu beurteilen, bietet die Dosis-Wirkungs-Abschätzung anhand der Menge an applizierten Hypnotika. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es im Gegensatz zur endtidalen Konzentration bei volatilen Anästhetika bei intravenös verabreichten Hypnotika kein Verfahren, um die Plasmakonzentration des Hypnotikums intraoperativ in Echtzeit zu kontrollieren und somit unmittelbar zu überwachen. Daher bedient man sich heute unterschiedlicher Rechenmodelle, die während der Applikation von Hypnotika in Echtzeit die mutmaßlichen Konzentrationen im Blutplasma und am Wirkort berechnen [Schnider et al. 1998, Marsh et al. 1991]. Die

Wirkort-Konzentration ist dabei eine hypothetische Größe, die nicht direkt als Konzentration gemessen werden kann, sondern sich durch Modellrechnungen ergibt und sich aus der Zeitdifferenz vom Erreichen der Plasmakonzentration bis zum Eintreten des Effektes am Wirkort ableitet [Bischoff et al. 2008].

Anhand der Wirkort-Konzentration lässt sich der hypnotische Effekt von Anästhetika relativ genau einschätzen [Wakeling et al. 1999]. Bei volatilen Anästhetika wird hierzu in erster Linie der MAC-Awake eingesetzt [Stoelting et al. 1970]. Bei intravenösen Anästhetika bieten spezielle TCI-Perfusorpumpen mit integrierten Rechenmodellen die Möglichkeit, die Dosierung anhand der Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen zu steuern [Struys et al. 2000].

## 1.2 Messung der Analgesietiefe

Die primäre Kodierung schmerzhafter Reize erfolgt in zumeist polymodalen Nozizeptoren, welche überwiegend freie Nervenendigungen darstellen [Baumgärtner 2010]. Sie befinden sich vornehmlich in der Haut und dem Bewegungsapparat, also in Muskeln [Kumazawa and Mizumura 1977], Gelenken [Schaible and Schmidt 1983], Faszien [Hoheisel et al. 2011], Knochen [Castañeda-Corral et al. 2011] und dem Periost [Garg et al. 2011], aber auch in viszeralen Organen [Häbler et al. 1990, Jänig and Koltzenburg 1991]. Die Afferenzen erreichen das Rückenmark über das Hinterhorn, wo sie auf die Gegenseite kreuzen und auf das zweite Schmerzneuron verschaltet werden. Von dort verläuft unter anderem der Tractus spinothalamicus zum Thalamus bzw. dem Nucleus ventralis posterior, wo die Umschaltung auf das dritte Schmerzneuron erfolgt. Diese Neurone projizieren schließlich in die somatosensiblen Kortexareale [Baumgärtner 2010].

Die ersten Schmerzneurone bilden zudem den afferenten Schenkel spinaler Reflexbögen [Schouenborg and Kalliomäki 1990]. Ferner wird der Aktivierungszustand des autonomen Nervensystems direkt auf spinaler Ebene durch Schmerz beeinflusst [Jeanne et al. 2009, Jeanne et al. 2012].

Als Wirkorte der meist während einer Allgemeinanästhesie durch Opiate herbeigeführten Analgesie fungieren die Opiatrezeptoren, die sich überwiegend im Rückenmark sowie im Thalamus befinden [Mansour et al. 1995]. Zur Überwachung der Analgesietiefe eignen sich also Systeme zum Monitoring des Gehirns oder des Rückenmarks. Aufgrund der genaueren Erfassung der Wirkung der medikamenten-induzierten Analgesie auf spinale Reaktionen wird einem Monitoring auf Ebene des Rückenmarks eine höhere Relevanz zugeschrieben [Antognini and Schwartz 1993].

In den folgenden Abschnitten werden aktuelle Systeme zum Monitoring der Analgesietiefe vorgestellt.

### **1.2.1 Klinische Einschätzung der Analgesietiefe**

Eine klinische Einschätzung der Analgesietiefe kann anhand vegetativer Reaktionen wie Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck, Atemfrequenz, Schweißbildung und Tränenfluss erfolgen. Diese Veränderungen sind allerdings während einer klinischen Allgemeinanästhesie sehr unspezifisch, da ihre Regulation nicht primär durch Mechanismen der Schmerzverarbeitung erfolgt, sondern sie vielmehr der Aufrechterhaltung anderer physiologischer Funktionen dienen. Als wesentlich spezifischeres Kriterium zur Einschätzung der Analgesietiefe können reflexartige Bewegungsreaktionen des Patienten auf einen Schmerzreiz angesehen werden. Diese Bewegungen dienen physiologisch-funktionell ausschließlich der Abwehr potenziellen Gewebes Schadens. Aus diesem Grund werden Bewegungsreaktionen auch in nahezu allen Tiermodellen als Endpunkt zur Bestimmung von Schmerz verwendet [Le Bars et al. 2001] und bilden auch den primären Endpunkt zur Einschätzung der Potenz volatiler Anästhetika mittels des MAC-Wertes (Minimale alveoläre Konzentration) [Antognini and Carstens 2002, Guignard 2006].

### **1.2.2 Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T)**

Als ein Kandidat zum Monitoring der Analgesietiefe direkt am primären Wirkort, dem Rückenmark, bietet sich der in der Schmerzforschung weit verbreitete nozizeptive Flexorenreflex (NFR) an [Sandrini et al. 2005]. Dieser Reflex wird experimentell durch eine elektrische Stimulation über den Nervus suralis ausgelöst und führt zu einer Kontraktion des ipsilateralen Musculus biceps femoris mit Beugung im ipsilateralen Kniegelenk.

Der nozizeptive Flexorenreflex wird über einen polysynaptischen Schaltkreis vermittelt, der sowohl durch spinale als auch durch supraspinale Einflüsse reguliert wird. Es lassen sich anhand eines Oberflächen-Elektromyogramms zwei Anteile unterscheiden: den frühen (nach 40 - 60 ms), allerdings nur unbeständig auftretenden RII-Anteil und den späten (nach 90 – 180 ms), aber konstanter ableitbaren RIII-Anteil [Hugon 1973, Bouhassira et al. 2003]. Da insbesondere der RIII-Anteil des Reflexes aufgrund seiner nozizeptionsspezifischen Komponente von Relevanz ist, wird vor allem das Zeitfenster

von 90 – 180 ms nach Stimulation in der Oberflächen-Elektromyografie (EMG) zur Reflexidentifizierung ausgewertet [Bouhassria et al. 2003, Sandrini et al. 2005].

Die Ursache für das zeitlich versetzte Auftreten der jeweiligen Anteile des nozizeptiven Flexorenreflexes liegt in den unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten der betreffenden afferenten Nervenfasern begründet. Die Komponenten des Beugereflexes sind nach den jeweiligen Nervenfasertypen benannt. So besteht der RII-Anteil aus Fasern des Typs II und der RIII-Anteil dementsprechend aus Fasern des Typs III [Hunt 1954, Lloyd 1943]. Da beim nozizeptiven Flexorenreflex weder Typ I noch Typ IV Fasern vorkommen, existieren die entsprechenden RI- bzw. RIV-Anteile nicht.

Die Afferenzen des RII-Anteils bestehen überwiegend aus A-beta-Fasern [Hugon 1973, Kugelberg 1948, Shahani 1970]. Diese haben einen großen Durchmesser (7-15  $\mu\text{m}$ ) und sind schnell leitend (40 – 90 m/s). Zudem besitzen sie eine relativ niedrige Auslöseschwelle. Es sind aber keinerlei nozizeptive Komponenten enthalten. Die Afferenzen des RIII-Anteils hingegen bestehen aus dünnen (2 - 5  $\mu\text{m}$ ) langsamer leitenden (10 – 30 m/s) A-delta-Fasern [Boureau et al. 1978, Ertekin et al. 1975], die vornehmlich nozizeptive Aufgaben haben und deren Auslöseschwelle im Verhältnis höher liegt.

Das wirksamste Stimulismuster, um bei der Ableitung des nozizeptiven Flexorenreflexes konstante Ergebnisse zu erzielen, ist eine aus mehreren Einzelimpulsen bestehende Impulsfolge [Shahani and Young 1971]. Diese wird vom Patienten lediglich als singuläres Stechen wahrgenommen. Ein Einzelreiz dagegen erscheint weniger effektiv und führt, in schneller Folge appliziert, oftmals zu einem Gewöhnungseffekt [Dimitrijević & Nathan 1970]. Das etablierteste Messprotokoll besteht aus 5 aufeinanderfolgenden, elektrischen Rechteckimpulsen von je 1 ms Dauer bei einer Frequenz von 200 oder 300 Hz [Sandrini et al. 1993, Skljarevski and Ramadan 2002].

Die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR-T) korreliert bei wachen, gesunden Probanden mit der subjektiven Schmerzschwelle [Willer et al. 1984]. Diese Korrelation besteht auch unter modulatorischen Einflüssen [Willer 1985]. Intravenös appliziertes Morphin beispielsweise hat einen dosisabhängigen inhibierenden Einfluss sowohl auf den nozizeptiven Flexorenreflex als auch auf die entsprechende Schmerzwahrnehmung [Willer 1985]. Zudem ist der nozizeptive Flexorenreflex auch unter diversen anderen modulatorischen pharmakologischen Einflüssen wie Fentanyl, Tramadol, Ibuprofen oder Paracetamol sowie nicht-pharmakologischen Einflüssen wie zum Beispiel Akupunktur oder Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS) als

Instrument zur Untersuchung der Nozizeption am wachen Patienten geeignet und lässt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Analgetika zu [Sandrini et al. 2005, Skljarevski and Ramadan 2002]. Auch unter üblichen Hypnotikadosierungen kann der nozizeptive Flexorenreflex regelhaft ausgelöst werden und ist in der Lage, Bewegungsreaktionen sowohl unter Propofol- bzw. Sevofluran-Mononarkose als auch unter Propofol-Remifentanil-Kombinationsanästhesie im experimentellen Setting vorherzusagen [von Dincklage et al. 2009a, von Dincklage et al. 2010a, von Dincklage et al. 2010b].

### **1.2.3 Composite Variability Index (CVI)**

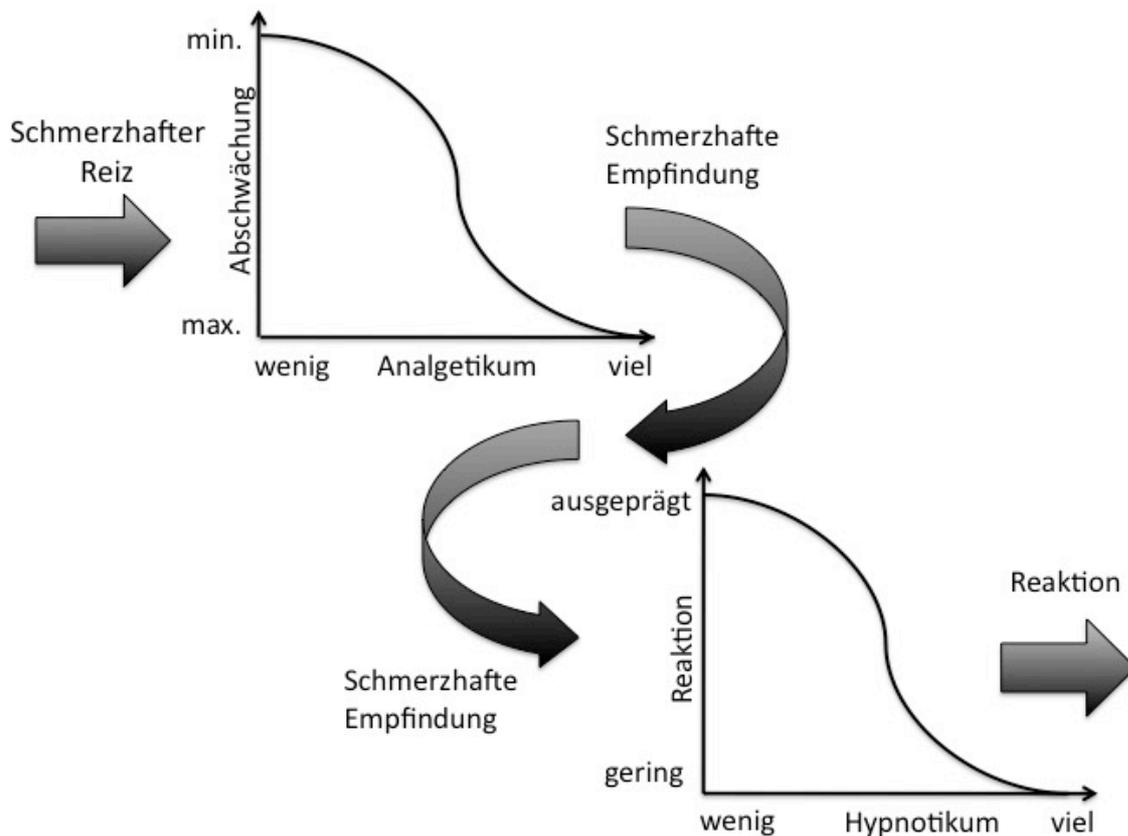
Der Composite Variability Index wurde von Aspect (heute Medtronic & Covidien) als Ergänzung des Bispektralindex zur Bestimmung der Analgesietiefe entwickelt. Er stellt eine gewichtete Verknüpfung vom Bispektralindex und dessen Standardabweichungen sowie dem Elektromyogramm frontaler Gesichtsmuskulatur dar [Sahinovic et al. 2014]. Für die Berechnung werden die aufgezeichneten Daten eines bilateralen Monitoring-systems (BIS VISTA, BIS™ Monitoring System, früher Aspect, heute Medtronic & Covidien, Dublin, Irland) benötigt. Weder die mathematischen Methoden für die Berechnungen noch die exakten elektrophysiologischen Komponenten, die in die Berechnungen integriert wurden, sind bis heute von Covidien offengelegt worden. Der Composite Variability Index wird als dimensionslose Zahl zwischen Null und Zehn angegeben. Null deklariert ein hohes Analgesielevel, während Zehn ein niedriges Analgesieniveau widerspiegelt. Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen dem CVI und verschiedenen Reaktionsmustern auf nozizeptive Reize [Sahinovic et al. 2014]. So steigt der CVI vor dem Auftreten von somatischen Reaktionen und vermag somit, vor möglicherweise inadäquater Analgesie zu warnen [Mathews et al. 2012].

### **1.2.4 Noxious Stimulation Response Index (NSRI)**

Der Noxious Stimulation Response Index ist ein Maß der Analgesietiefe, das mittels Berechnungen aus den kalkulierten Wirkort-Konzentrationen der verabreichten

Analgetika und Hypnotika bestimmt wird. Die Formeln wurden von Luginbühl und Kollegen entwickelt [Luginbühl et al. 2010] und orientieren sich an einem modifizierten hierarchischen Interaktionsmodell zwischen Analgetika und Hypnotika, welches ursprünglich von Bouillon stammte [Bouillon 2004]. Im Rahmen des Rechenmodells wird die Intensität eines ankommenden Schmerzreizes zunächst durch die Wirkortkonzentration des Opioids dosisabhängig reduziert. Die Wahrscheinlichkeit, dass der bereits durch das Opioid abgeschwächte Reiz zu einer Reaktion führt, ist anschließend abhängig von der Dosis des Hypnotikums.

**Abbildung 1:** Das hierarchische Interaktionsmodell



(Modifiziert nach: Shafer SL, Stanski DR, Modern Anesthetics. 2008. S. 413.) Der eintreffende schmerzhafter Reiz wird auf spinaler Ebene dosisabhängig vom Analgetikum abgeschwächt. Das Ausmaß der Reaktion der verbleibenden schmerzhaften Empfindung ist abhängig von der Dosis des Hypnotikums

Der ermittelte Index setzt sich also aus der Intensität des Stimulus und dem kombinierten Effekt der Wirkort-Konzentrationen von Opioid und Hypnotikum zusammen. Zusätzlich wird der Index auf Stimuli unterschiedlicher Intensitäten erweitert. Dazu werden, davon ausgehend, dass die Opioid-Potenz auch bei fraktioneller Unterdrückung unterschiedlich starker Reize identisch bleibt, die verschiedenen Stimuli zu einem Referenzreiz ins Verhältnis gesetzt. Auf diese Weise kann jeder Reiz kalibriert werden, sofern die entsprechende relative Wirkstärke zum Standardreiz bekannt ist. Nach Normierung des Indexwertes beziffern Werte zwischen 0 und 100 die Wahrscheinlichkeit einer Antwortreaktion auf schmerzhaften Reiz. Dabei gibt ein NSRI-Wert von 50 an, dass unter den aktuellen kombinierten Wirkort-Konzentrationen von Propofol und Remifentanyl ein Patient mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit den definierten Schmerzreiz tolerieren wird [Luginbühl et al. 2010]. Luginbühl und Kollegen konnten in ihrer Studie zeigen, dass der Noxious Stimulation Response Index Bewegungsreaktionen auf experimentelle Schmerzreize vorhersagen kann [Luginbühl et al. 2010].

## 1.3 Fragestellung

Wie im einleitenden Abschnitt beschrieben, ist zur optimalen Dosierung von Hypnotika und Analgetika unter Allgemeinanästhesie ein separates Monitoring der Tiefe von Bewusstlosigkeit und Analgesie erforderlich. Die Tiefe der Analgesie kann in der klinischen Praxis nur diskontinuierlich durch die Beurteilung von Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiegen auf Schmerzreize, welche jeweils mit einer unzureichenden Analgesie assoziiert sind, eingeschätzt werden. Da zur kontinuierlichen Messung kein Monitoringsystem etabliert ist, wurde in dieser Studie die Eignung verschiedener Verfahren analysiert.

Deshalb bearbeiten wir im Rahmen dieser Studie die folgende Fragestellung:

*Ist es unter klinischen Bedingungen möglich, anhand der Schwelle des Nozizeptiven Flexorenreflexes, des Bispektralindex, des Composite Variability Index, des Noxious Stimulation Response Index und der Medikamentenkonzentrationen von Propofol und Remifentanil vorherzusagen, ob jeweils nach den klinischen Schmerzreizen, Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt, Bewegungsreaktionen und/oder Herzfrequenzanstiege auftreten?*

Hierzu untersuchten wir 50 weibliche Patienten, welche im Rahmen eines geplanten operativen Eingriffs an der Brust eine TCI-gesteuerte Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanil erhielten. Noch vor Beginn der Einleitung bis über den Hautschnitt hinaus wurden die potentiellen Parameter zum Monitoring der Analgesietiefe (NFR-T, BIS, CVI, NSRI, Medikamentenkonzentrationen) kontinuierlich aufgezeichnet und deren Vorhersagegenauigkeit für hämodynamische Reaktionen und Bewegungsreaktionen im Anschluss an die klinischen Schmerzreize Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt untersucht und verglichen.

## **2 Methodik**

### **2.1 Studienpopulation**

Nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission wurde die Untersuchung an 50 Patientinnen des interdisziplinären Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Einschlusskriterien für diese Studie waren neben der Volljährigkeit der Patientinnen eine geplante Operation im Bereich der Mammae und die Durchführung dieser in Allgemeinanästhesie mit Beatmung über eine Larynxmaske. Patientinnen mit einer regelmäßigen Einnahme von Analgetika oder einer fehlenden Einwilligungsfähigkeit wurden von der Studie ausgeschlossen.

Potentielle Studienteilnehmerinnen wurden über Ziel, Zweck, Ablauf und Risiken der Studie im Rahmen der Prämedikationsvisite mündlich und schriftlich informiert. Nach ausführlicher Aufklärung und der Beantwortung aller offenen Fragen gaben die zur Teilnahme bereiten Patientinnen ihr schriftliches Einverständnis.

### **2.2 Messvorbereitung**

Die perioperative Versorgung der Patientinnen erfolgte nach dem klinischen Standard der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin und unabhängig von dieser Studie.

Zur Prämedikation erhielten die Patientinnen 0,05 - 0,1 mg/kg KG Midazolam per os 30 - 60 Minuten vor Narkosebeginn. Im Einleitungsraum des Operationssaales wurden die Patientinnen gemäß den Standards auf dem Operationstisch liegend, mit Kopfkeil, Knierolle und Fersenkissen gepolstert, gelagert und an das Standardmonitoring mit nicht-invasiver Blutdruckmessung, 3-Kanal-EKG sowie Pulsoxymetrie-Messung (Intellivue MP70 patient monitor, Philips, Eindhoven, Niederlande) angeschlossen. Zudem wurde ein peripherer Venenkatheter in einer Unterarmvene der nicht zu operierenden Seite platziert. Die erhobenen Vitalparameter wurden simultan über die

Software TrendFaceSolo (ixellence GmbH, Wildau, Deutschland) aus dem Überwachungsmonitor ausgelesen und auf einem separaten Laptop gespeichert.

Die zur Stimulation und Ableitung des nozizeptiven Flexorenreflexes benötigten Oberflächenelektroden wurden am linken Bein angebracht. Um eine bestmögliche Ableitungsqualität zu erreichen, wurde die Haut im Bereich des Sulcus malleolaris am lateralen Fußknöchel mithilfe eines Abrasionsbandes (3M Red Dot Trace Prep, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) vor Platzierung der bipolaren Stimulations-elektroden (Duo-Trode, Silver/Silver Chloride EMG Electrodes, Myotronics, Inc. Kent, WA, USA) präpariert. Die Klebeelektroden wurden im Verlauf des Nervus suralis im vorbereiteten Hautareal angebracht. Mithilfe eines Impedanzmessgerätes konnte die Effektivität des Abradierens quantifiziert werden, wobei jeweils solange abradert wurde, bis die Hautimpedanz bei  $< 5 \text{ k}\Omega$  lag.

Zur Positionierung der Ableitungselektroden am dorsodistalen Oberschenkel wurde die Sehne des Musculus biceps femoris, circa 5 – 10 cm proximal vom Ansatz des Muskels am Caput fibulae entfernt, aufgesucht. Die darüberliegende Haut wurde ebenfalls mit Abrasionsband behandelt und die gleiche Elektrode wie am Fuß aufgeklebt und der Widerstand mittels Impedanztest überprüft. Die Stimulations- und Messkabel wurden an den jeweiligen Elektroden befestigt und die Erdungselektrode am proximalen Unterschenkel des gleichen Beines mittels Klettband positioniert und angeschlossen.

Vor dem Anbringen einer bilateralen Elektroenzephalografie-Elektrode (BIS™ Bilateral, früher Aspect, heute Medtronic & Covidien, Dublin, Irland) wurde die Stirn der Patientin mit Softasept gereinigt. Zur Ableitung der Hirnstromaktivität wurde diese Elektrode an einen BIS-Monitor (BIS-Vista™ Monitoring System, früher Aspect, heute Medtronic & Covidien, Dublin, Irland) angeschlossen. Anschließend wurde die ordnungsgemäße Funktion der Elektrode mithilfe des im Monitoringsystem integrierten Impedanztests kontrolliert.

## 2.3 Messverfahren des nozizeptiven Flexorenreflexes

Die Auslösung des nozizeptiven Flexorenreflexes erfolgte durch die Stimulation des Nervus suralis mithilfe zweier Konstantstrom-Stimulatoren (DS5 und DS7a, Digitimer Limited, Hertfordshire, England). Ein einzelner Stimulus zur Auslösung eines Reflexes bestand dabei aus fünf Einzelimpulsen mit einer Frequenz von 200 Hz [Sandrini et al. 2005]. Die Stimulatoren wurden über den Digital-Analog-Wandler Micro 1401 MK II (Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, England) und der passenden Aufzeichnungssoftware Signal 3.10 (CED Ltd.) über ein in der Arbeitsgruppe entwickeltes Skript gesteuert [von Dincklage et al. 2009b]. Um Habituation zu verhindern, wurde in randomisierten Intervallen von 8 – 12 Sekunden stimuliert [Rhudy et al. 2006].

Die Reflexantworten wurden mithilfe eines Oberflächen-Elektromyogramms des Musculus biceps femoris dokumentiert. Die Signale wurden anschließend 10000-fach verstärkt (g.BSamp, g.tec Guger Technologies OEG, Graz, Österreich), gefiltert (Hochpassfilter 2 Hz; Tiefpassfilter 1 kHz), mit 2 kHz abgetastet und anschließend rektifiziert aufgezeichnet. Als positiver Reflex wurde ein Intervall-Peak-z-Score von mindestens 10,32 im post-Stimulations-Zeitfenster von 90 – 150 ms definiert [Rhudy & France 2007] und die zu dessen Berechnung notwendige Messung des Grundrauschens im EMG in einem Zeitfenster von 200 ms vor jedem Stimulus durchgeführt.

Die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes wurde während der Messung kontinuierlich unter Verwendung eines automatischen Treshold-Tracking-Systems bestimmt [von Dincklage et al. 2009b]. Als Schwelle wurde die Stromstärke definiert, bei der mit 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit ein Reflex auftritt [Levitt 1971]. Zur Bestimmung dieser Schwelle veränderte das automatische Treshold-Tracking-System die Stimulusintensität in Abhängigkeit der vorherigen Reflexantworten nach einem up-down Staircase-Algorithmus mit einer variablen Schrittlänge [von Dincklage et al. 2009b]. Die Berechnung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes erfolgte dabei kontinuierlich nach jedem Stimulus durch einer logistischen Regression der letzten 12 Stimuli und den dazugehörigen Reflexen [von Dincklage et al. 2009b].

## 2.4 Narkoseeinleitung und Ablauf der Messungen

Der Aufzeichnungs- bzw. Messbeginn aller Parameter lag immer vor Einleitung der Narkose.

Die Narkoseinduktion oblag dem verantwortlichen Anästhesisten im Rahmen der Standards der Klinik für Anästhesiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Zur Präoxygenierung wurde der Patientin eine eng sitzende Gesichtsmaske über Mund und Nase gehalten. Die Einleitung erfolgte mit Propofol via TCI-Spritzenpumpe (Injectomat TIVA Agilia, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) nach dem gewichts- und altersadaptierten Modell von Schnider [Schnider et al. 1998]. Dieses Modell beinhaltet eine kalkulierte Bolusinjektion gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion zum Erreichen und Aufrechterhalten der geplanten Plasmazielkonzentration. Diese lag bei 3 - 5 µg/ml. Nach Applikation des Hypnotikums wurde in engmaschigen Kontrollen die Bewusstseinslage der Patientin durch laute Ansprache überprüft. Kam es unter der verabreichten Propofoldosis nach 3 Minuten zu keinem Bewusstseinsverlust, wurde die Konzentration alle 3 Minuten um 1 µg/ml solange erhöht, bis dieser eintrat. Nach dem Bewusstseinsverlust wurde, ebenfalls über eine TCI-Spritzenpumpe gesteuert, die Gabe von Remifentanyl nach dem bodymass- und altersadaptierten Protokoll von Minto begonnen [Minto et al. 1997]. Hierbei lag die Zielkonzentration zwischen 0 - 4 ng/ml.

Während des Anflutens bis zum Erreichen der angestrebten Plasmazielkonzentration von Remifentanyl sowie über eine darüber hinausgehende 3-minütige Äquilibrationszeit, wurde die Patientin suffizient via Gesichtsmaske ventiliert und das endtidale CO<sub>2</sub> im üblichen Rahmen stabil gehalten. Anschließend wurde der erste Versuch der Larynxmaskeninsertion (LMA Unique, LMA, San Diego, USA) nach standardisiertem Vorgehen unternommen. Dabei wurde sowohl auf einen Herzfrequenzanstieg als auch auf jegliche Form von Bewegungsreaktionen der Patientin bis zu 60 Sekunden nach Platzierung der Larynxmaske geachtet und diese entsprechend dokumentiert.

Kam es unter dem Reiz der Larynxmaskeneinlage zu einer Bewegungsreaktion der Patientin, wurden die Bemühungen abgebrochen. Nach entsprechender Narkosevertiefung wurde ein weiterer Versuch, die Larynxmaske zu platzieren, durchgeführt.

Nach erfolgreicher Insertion wurden Lage und Funktion der Larynxmaske überprüft. Anschließend wurde die Patientin zur Operation fachgerecht gelagert. Die Desinfektion des Operationsgebietes und das sterile Abdecken erfolgten durch die Operateure. Zum

Hautschnitt wurde ein Skalpell verwendet. Sämtliche mono- oder bipolaren Koagulatoren sowie die Neutralelektrode wurden vorläufig nicht angeschlossen, um Störquellen zu minimieren. Beim Hautschnitt und den folgenden 60 Sekunden wurde wieder auf eine Bewegungsreaktion oder einen Herzfrequenzanstieg der Patientin geachtet und der Zeitpunkt entsprechend dokumentiert. Die Messungen der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes wurden bis zur Inbetriebnahme der elektrischen Kauter fortgesetzt und dann beendet. Die Überwachung der Patientin mithilfe des Bispektralindex hingegen wurde bis zum Erwachen am Ende der Narkose fortgeführt. Über den gesamten Messzeitraum wurde die Ableitungsqualität des Elektroenzephalogramms zur Bestimmung des Bispektralindex mittels eng eingestellter Grenzen des geräteinternen Signalqualitätsindex (SQI) laufend kontrolliert.

Der Composite Variability Index wurde von Mitarbeitern des Herstellers aus den aufgezeichneten Daten des genutzten BIS VISTA (bilaterales Monitoringsystem) errechnet und uns zur Verfügung gestellt.

Die für die Auswertung des Noxious Stimulation Response Index benötigten Propofol- und Remifentanil-Konzentrationen wurden während der gesamten Laufzeit der Allgemeinanästhesie mithilfe von TCI-Spritzenpumpen appliziert und aufgezeichnet.

Die Berechnungen für den Noxious Stimulation Response Index beruhen auf den Formeln von Luginbühl [Luginbühl et al. 2010].

## **2.5 Datenauswertung und statistische Analysen**

Mithilfe dieser Studie sollte untersucht werden, ob es anhand verschiedener Prädiktoren möglich ist, Reaktionen auf unterschiedliche klinische Stimuli vorherzusagen. Die Analyse wurde für sechs Prädiktoren 1. Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, 2. Bispektralindex, 3. Composite Variability Index, 4. Noxious Stimulation Response Index, 5. Wirkort-Konzentration von Propofol, 6. Wirkort-Konzentration von Remifentanil durchgeführt. Als individuelle Vorhersagewerte wurden für jeden Patienten die jeweiligen Durchschnittswerte der einzelnen Prädiktoren in einem 10-Sekunden-Zeitfenster unmittelbar vor Einsetzen des Stimulus berechnet. Als klinische Stimuli dienten die Larynxmaskeneinlage und der Hautschnitt. Die zu untersuchenden Reaktionen darauf waren „Bewegung“ und „Anstieg der Herzfrequenz“.

Zur Erfassung der Reaktionsvariablen „Bewegung“ wurden die Patientinnen während der Applikation der Stimuli und der folgenden 60 Sekunden beobachtet. Jegliche Bewegung von Rumpf, Extremitäten, Kopf oder Gesicht wurde als positive Reaktion betrachtet, unabhängig davon, ob die Bewegung zielgerichtet war oder nicht. Zur Ergebniskodierung wurden die Reaktionen binär nach „Bewegung“ oder „keine Bewegung“ unterteilt.

Für die Auswertung der Reaktionsvariablen „Anstieg der Herzfrequenz“ wurde die Zunahme der Herzfrequenz, die für jeden Herzschlag aus dem beat-to-beat-Intervall bestimmt wird, quantifiziert. Dazu wurde die Differenz der jeweils maximalen Herzfrequenz in einem Zeitfenster von je 60 Sekunden vor und nach Applikation des Stimulus ermittelt. Für die binäre Kodierung wurden alle Änderungen der Herzfrequenz bis zur Zunahme von maximal 4 Schlägen pro Minute nicht als Anstieg der Herzfrequenz gewertet. Alle Steigerungen von 5 oder mehr Schlägen pro Minute wurden hingegen als Herzfrequenzanstieg erfasst. Der cut-off-Wert wurde deswegen auf  $\geq 5$  Schläge pro Minute festgelegt, da Abweichungen unterhalb dieser Grenze der physiologischen Herzfrequenzvariabilität unterliegen und daher als unspezifisch gelten [Rajendra Acharya et al. 2006], während Herzfrequenzänderungen von mehr als 15 Schlägen pro Minute (wie z. B. im PRST-Score von Evans) sehr selten auftreten und daher als nicht-sensitiv erachtet werden [Evans 1987].

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  jedes einzelnen Prädiktors (1. Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, 2. Bispektralindex, 3. Composite Variability Index, 4. Noxious Stimulation Response Index, 5. Wirkort-Konzentration von Propofol, 6. Wirkort-Konzentration von Remifentanyl) wurde für jede der beiden Reaktionsformen (1. Bewegung, 2. Anstieg der Herzfrequenz) und jeden der beiden klinischen Stimuli (1. Larynxmaskeneinlage, 2. Hautschnitt) separat ermittelt. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  ist ein Maß für die Genauigkeit eines Messinstruments, wobei ein  $P_k$ -Wert von 1 für eine zu 100% korrekte Unterscheidung zwischen positiver und negativer Antwort steht. Ein Wert von 0,5 repräsentiert eine 50 : 50 Chance für eine richtige Unterscheidung und damit den von allen Möglichkeiten schlechtesten Wert zur Vorhersage eines dichotomen Ereignisses, da jeder rein zufällige Prädiktor eine solche Vorhersagegenauigkeit erreicht.

Für dichotome Antworten gleicht die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve (Grenzwertoptimierungskurve).

Die Bewertung der Vorhersagewahrscheinlichkeit  $P_k$  wurde anhand eines Tabellenkalkulationsmakros (PKDMAKRO [Smith et al. 1996]) ausgeführt und der Standardfehler vom Schätzwert mit der Jackknife Methode berechnet [Quenouille 1956, Tukey 1958].

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studienpopulation**

In die Studie wurden 50 weibliche Patienten eingeschlossen, die im Rahmen einer elektiven Operation im Bereich der Mammae eine Allgemeinanästhesie erhielten. Das mediane Populationsalter belief sich auf 54 (30 - 75) {Median (min. – max.)} Jahre. Die Körpergröße betrug im Median 164 (152 - 185) cm, während sich das mediane Gewicht auf 64 (47 - 98) kg belief. Der Bodymassindex lag im Median bei 23 (17 - 32) kg/m<sup>2</sup>. Alle Studienteilnehmerinnen wurden nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) – Klassifikation den Klassen I und II zugeordnet (ASA Physical Status Classification System).

### **3.2 Konzentrationen der Narkosemedikamente und Parameter der Hypnose- und Analgesietiefe**

Die mittlere zum Erzielen des Bewusstseinsverlustes notwendige Effektkompartimentkonzentration von Propofol betrug  $3,7 \pm 0,7$  µg/ml {Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD)}. Die zur Einlage der Larynxmaske bzw. zum Hautschnitt zusätzlich verabreichten Wirkort-Konzentrationen von Remifentanyl betragen  $2,3 \pm 0,8$  (MW ± SD) ng/ml bzw.  $0,9 \pm 0,8$  (MW ± SD) ng/ml. Die Angaben für die weiteren untersuchten Hypnose- und Analgesietiefeparameter zu den Zeitpunkten Bewusstseinsverlust, Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1:** Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der sechs Prädiktoren zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes, der Larynxmaskeninsertion und des Hautschnittes

	NFR-T [mA]	BIS	CVI	NSRI	Propofol [ $\mu$ g/ml]	Remifentanil [ng/ml]
Bewusstseinsverlust	10,7 $\pm$ 10,4	62,8 $\pm$ 14,5	3,6 $\pm$ 1,0	85,3 $\pm$ 5,1	3,7 $\pm$ 0,7	0 $\pm$ 0
Larynxmaskeninsertion	31,5 $\pm$ 28,8	42,8 $\pm$ 12,4	2,8 $\pm$ 1,4	38,8 $\pm$ 14,1	3,7 $\pm$ 0,7	2,3 $\pm$ 0,8
Hautschnitt	42,9 $\pm$ 33,9	26,7 $\pm$ 8,8	0,7 $\pm$ 0,2	66,5 $\pm$ 20,1	3,5 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,8

NFR-T = Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, BIS = Bispektralindex, CVI = Composite Variability Index, NSRI = Noxious Stimulation Response Index, Propofol/Remifentanil = Effektkompartimentkonzentration des jeweiligen Medikamentes.

### 3.3 Häufigkeiten von Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiegen

Bei allen 50 Patientinnen konnte die Überwachung der Bewegungsreaktionen auf die beiden klinischen Stimuli, Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt, vollständig erfolgen. 26 Patientinnen zeigten eine Bewegungsreaktion während der Einlage der Larynxmaske, derweil bei 18 Patientinnen Bewegungsreaktionen beim Hautschnitt aufgezeichnet werden konnten (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Häufigkeiten der unterschiedlichen Bewegungsreaktionen während der Larynxmaskeneinlage und des Hautschnitts

	Larynxmaskeninsertion	Hautschnitt
Bewegung	pos=26/50	pos=18/50
Singultus	2	0
Ungerichtet	20	16
Zielgerichtet	4	2

Pos = Patientenanzahl mit positiver Reaktion / Anzahl untersuchter Patienten. Als „ungerichtet“ wurden alle Bewegungsreaktionen gewertet, die nicht einer gezielten Abwehrreaktion der Arme entsprachen.

Die Auswertung der Reaktion „Herzfrequenzanstieg“ hingegen konnte nicht bei allen Patientinnen durchgeführt werden. Bei drei Patientinnen konnten infolge technischer Probleme keine Vitalparameter aufgezeichnet werden und bei sechs weiteren Patientinnen waren die Daten aufgrund präoperativer  $\beta$ -Blockertherapie (n = 5) bzw. absoluter Arrhythmie (n = 1) nicht aussagefähig.

Von den verbliebenen 41 Patientinnen wiesen insgesamt 26 einen Anstieg der Herzfrequenz bei Einlage der Larynxmaske auf. 15 Patientinnen zeigten dabei einen Anstieg der Herzfrequenz über den cut-off-Wert von  $\geq 5$  Schlägen pro Minute (bpm). Beim Hautschnitt konnte bei insgesamt 21 Patientinnen ein Anstieg der Herzfrequenz registriert werden, davon überstieg die Herzfrequenz von 10 Patientinnen den cut-off-Wert (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Häufigkeiten der Herzfrequenzanstiege während der Larynxmaskeneinlage und des Hautschnitts

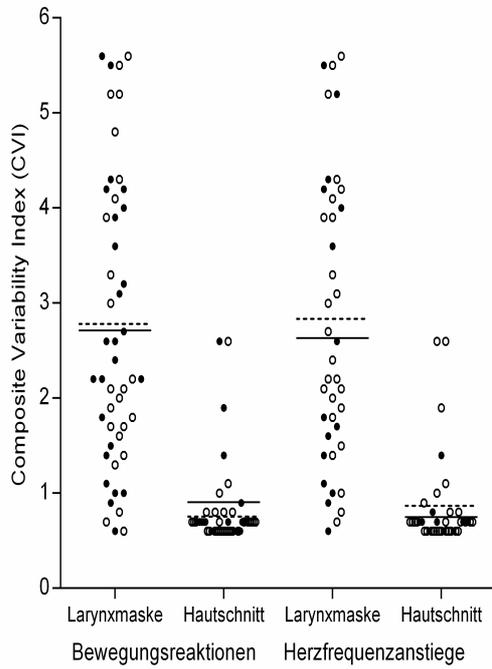
Herzfrequenz	Larynxmaskeninsertion	Hautschnitt
	pos=15/41	pos=10/41
Anstieg > 0 bpm < 5bpm	11	11
Anstieg $\geq 5$ bpm < 10bpm	8	9
Anstieg $\geq 10$ bpm < 20bpm	5	1
Anstieg $\geq 20$ bpm	2	0

Pos = Patientenanzahl mit positiver Reaktion / Anzahl untersuchter Patienten. Als positive Antworten wurden alle Herzfrequenzanstiege  $\geq 5$  bpm gewertet.

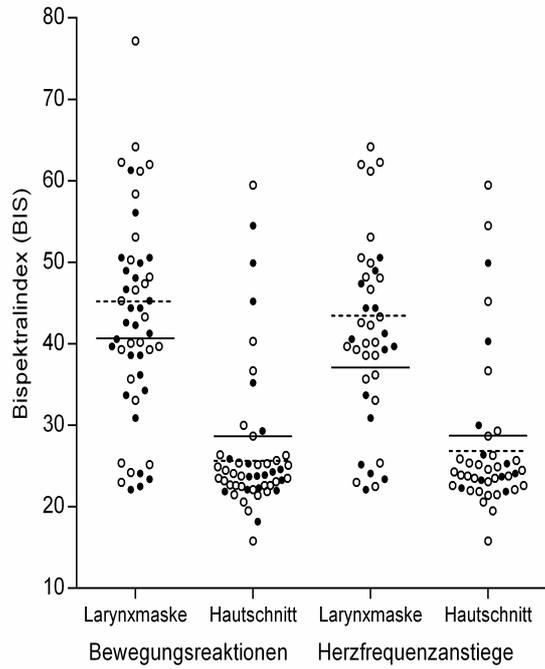
### 3.4 Prädiktion von Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiegen nach Larynxmaskeninsertion und Hautschnitt

In den Abbildungen 2 a - f sind die jeweiligen Werte der folgenden Prädiktoren der einzelnen Patientinnen jeweils vor Einlage der Larynxmaske und des Hautschnittes dargestellt: Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, Bispektralindex, Composite Variability Index, Noxious Stimulation Response Index sowie die Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol und Remifentanyl.

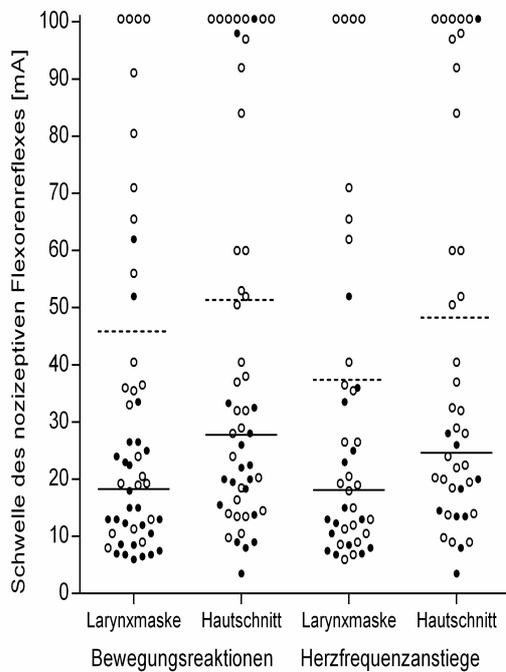
**Abbildung 2: Individuelle Werte der Prädiktoren vor Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt**



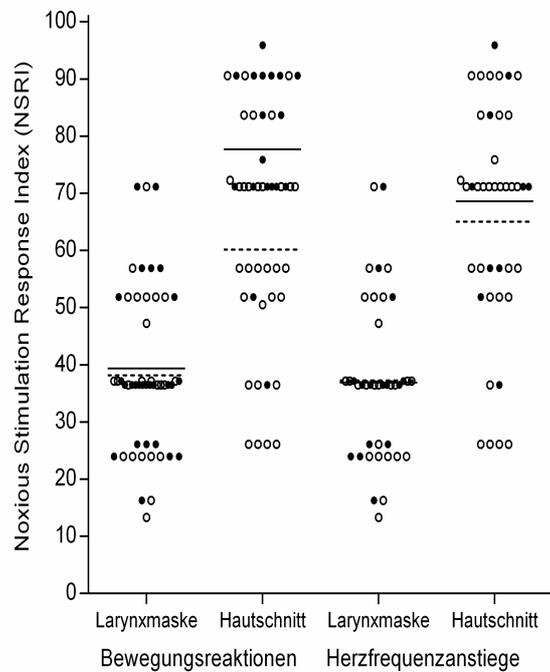
**Abbildung 2 (a)**



**Abbildung 2 (b)**



**Abbildung 2 (c)**



**Abbildung 2 (d)**

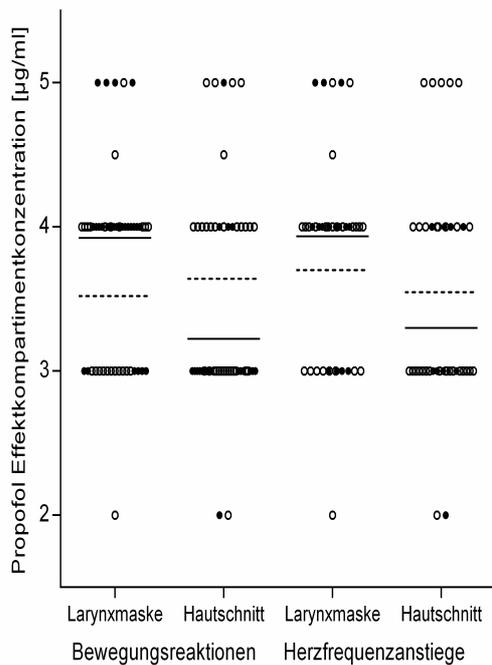


Abbildung 2 (e)

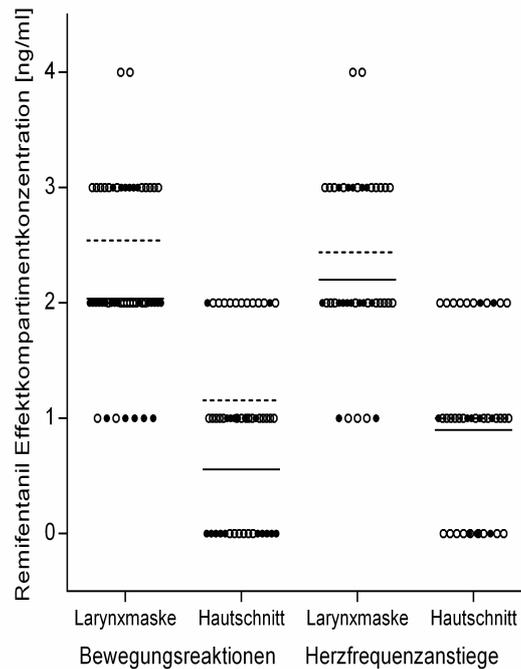


Abbildung 2 (f)

Dargestellt sind die individuellen Werte von (a) CVI, (b) BIS, (c) NFR-T, (d) NSRI, (e) Effektkompartimentkonzentration von Propofol, (f) Effektkompartimentkonzentration von Remifentanyl jeweils vor Einlage der Larynxmaske und Hautschnitt, jeweils getrennt nach positiven (Punkte) und negativen Reaktionen (Ringe), unterteilt in die untersuchten Reizantworten „Bewegungsreaktion“ und „Herzfrequenzanstieg“. Ebenfalls dargestellt sind die Populationsmittelwerte der positiven (durchgezogene Linien) und negativen Reaktionen (gestrichelte Linien).

Die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, die Effektkompartimentkonzentrationen von Propofol und Remifentanyl sowie der Noxious Stimulation Response Index waren in der Lage, Bewegungsreaktionen statistisch signifikant vorherzusagen ( $p < 0,05$ ; PKDMACRO) (Tabelle 4). Dagegen konnten Herzfrequenzanstiege ausschließlich anhand der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes statistisch signifikant vorhergesagt werden ( $p < 0,05$ ; PKDMACRO) (Tabelle 5).

**Tabelle 4:** Vorhersagewahrscheinlichkeiten für Bewegungsreaktionen

Bewegung	Larynxmaskeninsertion			Hautschnitt		
	pos=26/50			pos=18/50		
NFR-T	<b>0,77</b>	±	<b>0,07</b>	<b>0,72</b>	±	<b>0,08</b>
BIS	0,41	±	0,08	0,56	±	0,09
CVI	0,46	±	0,13	0,48	±	0,15
NSRI	0,49	±	0,09	<b>0,76</b>	±	<b>0,07</b>
Propofol	<b>0,35</b>	±	<b>0,07</b>	<b>0,66</b>	±	<b>0,07</b>
Remifentanil	<b>0,68</b>	±	<b>0,07</b>	<b>0,72</b>	±	<b>0,07</b>

Dargestellt sind die  $P_K$  Werte ± dem Standardfehler des untersuchten Prädiktors. Fettgedruckte Werte unterscheiden sich statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; PKDMACRO) von einer zufälligen Vorhersage ( $P_K = 0,5$ ). Pos = Anzahl positiver Reaktionen / Anzahl untersuchter Patienten. NFR-T = Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, BIS = Bispektralindex, CVI = Composite Variability Index, NSRI = Noxious Stimulation Response Index, Propofol/Remifentanil = Effektkompartimentkonzentration des jeweiligen Medikamentes.

**Tabelle 5:** Vorhersagewahrscheinlichkeiten für Herzfrequenzreaktionen

Anstieg $\geq$ 5 bpm	Larynxmaskeninsertion			Hautschnitt		
	pos=15/41			pos=10/41		
NFR-T	<b>0,68</b>	±	<b>0,09</b>	<b>0,75</b>	±	<b>0,10</b>
BIS	0,37	±	0,09	0,59	±	0,11
CVI	0,36	±	0,16	0,31	±	0,21
NSRI	0,48	±	0,10	0,53	±	0,11
Propofol	0,42	±	0,09	0,56	±	0,10
Remifentanil	0,58	±	0,09	0,54	±	0,10

Dargestellt sind die  $P_K$  Werte ± dem Standardfehler des untersuchten Prädiktors. Fettgedruckte Werte unterscheiden sich statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; PKDMACRO) von einer zufälligen Vorhersage ( $P_K = 0,5$ ). Pos = Anzahl positiver Reaktionen / Anzahl untersuchter Patienten. NFR-T = Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, BIS = Bispektralindex, CVI = Composite Variability Index, NSRI = Noxious Stimulation Response Index, Propofol/Remifentanil = Effektkompartimentkonzentration des jeweiligen Medikamentes.

## 4 Diskussion

Die Analgesie ist ein zentraler Bestandteil der Allgemeinanästhesie, bei der sowohl eine Über- als auch eine Unterdosierung das postoperative Outcome des Patienten negativ beeinflussen kann [Gan et al. 2014, Fletcher and Martinez 2014, Liu et al. 1995, Dahl and Kehlet 2011]. Zur optimalen Dosierung von Analgetika wäre es erforderlich, das Niveau der Analgesie intraoperativ kontinuierlich zu messen. Die Einschätzung der Analgesietiefe während einer Allgemeinanästhesie erfolgt bis heute aber fast ausschließlich anhand diskontinuierlicher Beurteilung von Bewegungsreaktionen und Herzfrequenzanstiegen, welche jeweils Kennzeichen einer inadäquaten Analgesie sind. In dieser Studie untersuchten und verglichen wir daher unterschiedliche technische Messverfahren der Analgesietiefe an Patienten unter Allgemeinanästhesie im Rahmen der folgenden Fragestellung:

*„Ist es unter klinischen Bedingungen möglich, anhand der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, des Bispektralindex, des Composite Variability Index, des Noxious Stimulation Response Index und der Medikamentenkonzentrationen von Propofol und Remifentanyl vorherzusagen, ob jeweils nach den klinischen Schmerzreizen, Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt, Bewegungsreaktionen und/oder Herzfrequenzanstiege auftreten?“*

Zur Beantwortung dieser Fragestellung untersuchten wir 50 Patientinnen, die eine Allgemeinanästhesie zur Durchführung einer Mamma-OP erhielten. Wir konnten zeigen, dass der nozizeptive Flexorenreflex in der Lage ist, Bewegungsreaktionen und Anstiege der Herzfrequenz sowohl auf Larynxmaskeneinlage als auch auf Hautschnitt vorherzusagen. Auch der Noxious Stimulation Response Index als kalkulierter Parameter aus den Wirkort-Konzentrationen von Hypnotikum und Analgetikum erlaubte in unserer Studie eine Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Hautschnitt. Jedoch waren weder Vorhersagen bezüglich Anstiegen der Herzfrequenz möglich noch von Bewegungsreaktionen auf Einlage der Larynxmaske. Die einzelnen Wirkort-Konzentrationen konnten hingegen jeweils Bewegungsreaktionen sowohl auf Larynxmaskeneinlage als auch auf Hautschnitt vorhersagen, waren aber nicht zu Vorhersagen hinsichtlich der Anstiege der Herzfrequenz fähig. Die EEG-Parameter, Bispektralindex

und Composite Variability Index, konnten weder Vorhersagen für Reaktionen nach Hautschnitt noch nach Einlage der Larynxmaske treffen.

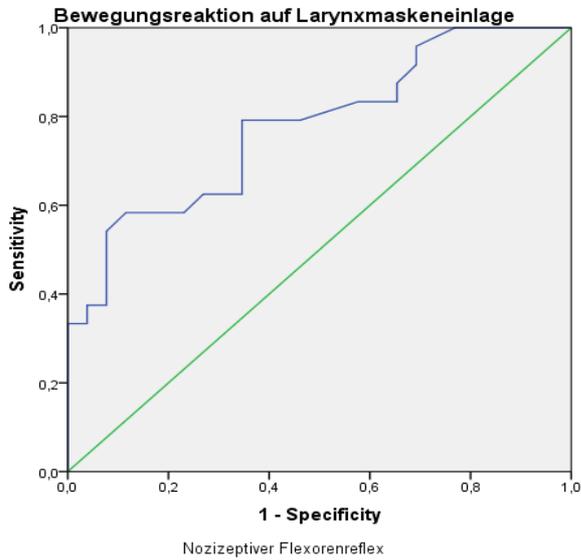
## **4.1 Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes**

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes unter klinischen Bedingungen in der Lage ist, sowohl das Auftreten von Bewegungsreaktionen als auch von Herzfrequenzanstiegen auf klinische Schmerzreize wie Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt vorherzusagen. Es handelt sich dabei um die erste Arbeit zur Vorhersage nozizeptiver Reaktionen dieser Art anhand der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes im klinischen Setting.

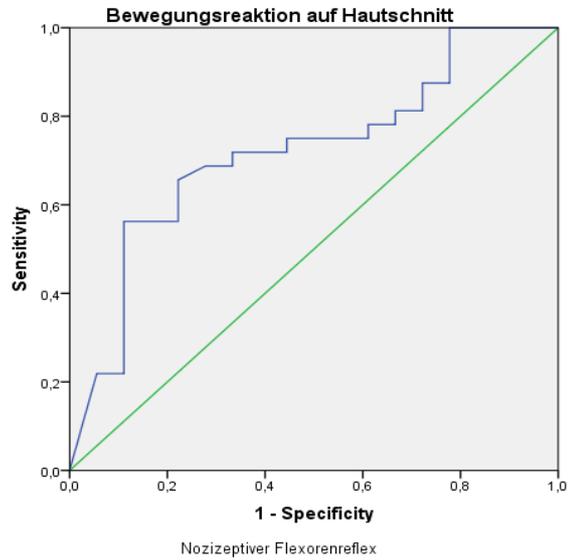
Wir konnten in unserer Untersuchung für den nozizeptiven Flexorenreflex Vorhersagewahrscheinlichkeiten im Bereich von  $0,72 \pm 0,08$  (Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardfehler (SE)) bis  $0,77 \pm 0,07$  (MW  $\pm$  SE) für Bewegungsreaktionen und  $0,68 \pm 0,09$  (MW  $\pm$  SE) bis  $0,75 \pm 0,10$  (MW  $\pm$  SE) für Reaktionen der Herzfrequenz ermitteln. Für einen Einsatz mit ausgeglichener Sensitivität und Spezifität würde dieses für die Bewegungsreaktionen ungefähr einer Sensitivität im Bereich von 69 - 79 % und einer Spezifität von 65 - 72 % entsprechen (siehe Abbildung 3 a + b). Für die Herzfrequenzreaktionen ergäben sich Sensitivitätswerte im Rahmen von 64 - 71 % und Spezifitätswerte von 67 - 70 % (siehe Abbildung 3 c + d). Hiermit stellt die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes den insgesamt präzisesten Parameter der hier untersuchten Messgrößen dar.

**Abbildung 3:** Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes

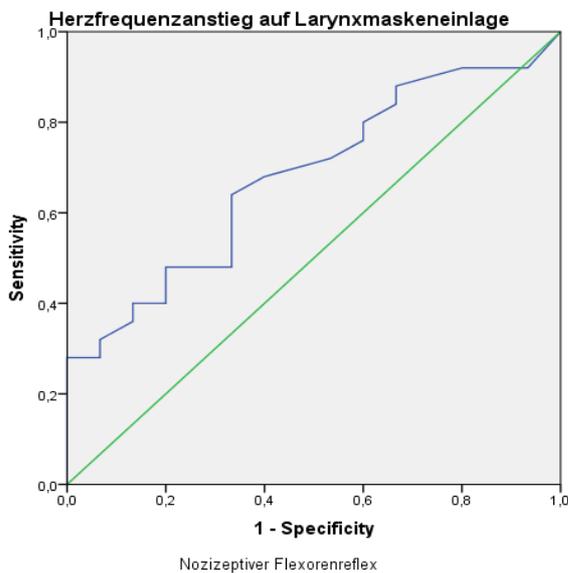
**3a**



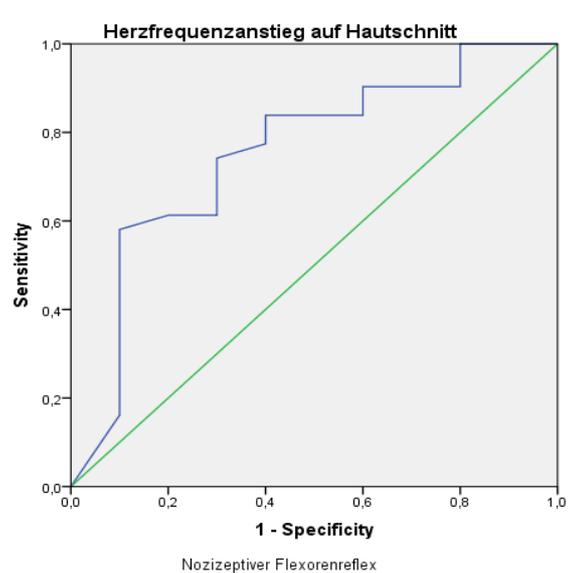
**3b**



**3c**



**3d**



Dargestellt sind die einzelnen ROC-Kurven zur Veranschaulichung der Sensitivität und Spezifität für die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes bei Bewegungsreaktionen auf (a) Larynxmaskeneinlage und (b) Hautschnitt sowie bei Herzfrequenzanstiegen auf (c) Larynxmaskeneinlage und (d) Hautschnitt. Die Diagonale repräsentiert das erwartete Ergebnis eines Zufallsprozesses.

Eine weitere Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit erscheint möglich, wenn die hohe interindividuelle Variabilität der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes

reduziert werden könnte. Hauptfaktoren für diese interindividuelle Variabilität sind anatomische, physiologische sowie pathophysiologische Einflüsse, die im einzelnen Individuum relativ konstant erscheinen [Sandrini et al. 2005]. Um diese individuellen Faktoren der Variabilität zu reduzieren, scheint eine Normierung auf einen individuellen Grundwert sinnvoll. Eine Normierung auf die im Wachzustand gemessene Schwelle ist jedoch nur wenig vielversprechend, da die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes im Wachzustand entsprechend dem subjektiven Schmerzempfinden durch eine Vielzahl von kognitiven und emotionalen Einflüssen verfälscht wird [Lichtner et al. 2015, Edwards et al. 2007, Willer and Ernst 1986], die unter Allgemeinanästhesie keine Wirkung mehr zeigen. Dagegen konnten wir in früheren Probandenstudien zeigen, dass anhand von Normierung der Schwellenmesswerte des nozizeptiven Flexorenreflexes auf den individuellen Wert der Schwelle unmittelbar nach dem Bewusstseinsverlust eine deutliche Reduktion der interindividuellen Variabilität und eine deutlich verbesserte Prädiktion von Bewegungen auf Schmerzreize erzielt werden konnte [von Dincklage et al. 2009a, von Dincklage et al. 2010b].

In der hier präsentierten Studie konnte durch eine solche Normierung jedoch keine signifikante Verbesserung der Prädiktion erreicht werden. Ursächlich hierfür ist vermutlich in erster Linie die weniger präzise Ermittlung der Schwelle zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes, die als Grundwert für die individuelle Normierung verwendet werden sollte. In der Probandenstudie, in der die Normierung mit Erfolg durchgeführt werden konnte, wurde die Narkose in kleinen Konzentrationsschritten langsam vertieft und die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes jeweils erst nach Abwarten der Äquilibration bestimmt. Hierdurch konnte bei Bewusstseinsverlust auf der jeweiligen Konzentrationsstufe genau die dazugehörige Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes ermittelt werden. Im Gegensatz dazu erfolgte die Verabreichung der Einleitungs-dosis in der hier präsentierten Studie mittels Bolusapplikation. Hierbei trat der Bewusstseinsverlust nicht während eines medikamentösen „steady-state“ ein, sondern während einer instabilen Effektkompartimentkonzentration von Propofol. Da aufgrund des aktuellen Messaufbaus zur Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes zwei Minuten erforderlich sind, spiegelt der Schwellenwert zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes wegen ebendieser Verzögerung nicht die exakt bestehende Wirkung, sondern eine zeitlich versetzte wider.

Für einen Einsatz in der klinischen Routine, in der eine Einleitung aus verschiedenen Gründen stets als Bolusapplikation erfolgt, wäre es daher notwendig, dass die

Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes zügiger erfolgt, um eine Normierung auf die Schwelle zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes zu ermöglichen. Neuere Algorithmen erlauben bereits eine Schwellenbestimmung beim wachen Probanden innerhalb von 6 - 30 Sekunden [Lichtner et al. 2015].

Dass eine solche Normierung ein enormes Potential bietet, die Präzision der Prädiktion anhand der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes deutlich zu verbessern, zeigt sich an der tatsächlichen interindividuellen Variabilität der gemessenen Schwellen in unserer Studienpopulation. Zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes lag die Variabilität mit  $10,7 \text{ mA} \pm 10,4 \text{ mA}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) deutlich höher, als in den früheren Probandenstudien, in denen die Normierung bereits deutliche Vorteile zeigte. Als weiterer Faktor für die höhere interindividuelle Variabilität in der hier präsentierten Studie ist, neben dem bereits beschriebenen, ungenaueren Messmoment zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes, auch die größere Inhomogenität des untersuchten Patientenkollektivs im Vergleich zu den früheren Probandenstudien zu nennen. Während in den Probandenstudien ausschließlich normgewichtige männliche Probanden ohne jegliche Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahmen aus einer engen Altersspanne zwischen 20 und 30 Jahren untersucht wurden, spiegelt das hier untersuchte Kollektiv die übliche Variabilität von Patientinnen zur Brustoperation wider. Hierbei ist sowohl die Variabilität bezüglich Alter und BMI deutlich höher, als auch die durch physiologische und pathophysiologische Einflüsse bedingte zusätzliche Variabilität im Rahmen von Vorerkrankungen und Begleitmedikationen. Je höher die interindividuelle Variabilität ist, desto höher ist auch der potentielle Nutzen durch eine individuelle Normierung einzuschätzen. Daher ist zu erwarten, dass in einem solchen deutlich inhomogeneren Kollektiv eine Normierung der gemessenen Schwellen des nozizeptiven Flexorenreflexes auf individuelle Standardwerte, wie beispielsweise den Wert direkt nach Bewusstseinsverlust, eine deutliche Verbesserung der Vorhersagepräzision ergeben könnte.

Unsere Daten zeigen bereits ohne eine solche Normierung, dass der nozizeptive Flexorenreflex in der Lage ist, beide hier untersuchten Reaktionen, Bewegung und Herzfrequenzanstieg, auf jeweils beide hier untersuchten Reize, Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt, vorherzusagen. Damit ist der nozizeptive Flexorenreflex der einzige Parameter, der in unserer Studie beide Reaktionsweisen vorherzusagen vermochte. Bei den Bewegungsreaktionen konnten neben dem nozizeptiven Flexorenreflex auch der Noxious Stimulation Response Index und seine Einzelkomponenten, die Wirkort-

Konzentrationen von Propofol und Remifentanyl, treffende Voraussagen machen. Bei den Herzfrequenzreaktionen war eine solche Vorhersage durch keinen anderen Parameter möglich.

Das Design unserer Studie war darauf ausgelegt, dass zum Zeitpunkt der schmerzhaften klinischen Stimuli keine anderen Reize auf die Patienten einwirken konnten. Zudem befanden sich diese in einem hämodynamisch stabilen und vom Volumenstatus ausgeglichenen Zustand, um Störeinflüsse auf die Herzfrequenz zu minimieren. Folglich kann sowohl für die Bewegungsreaktionen auf Schmerzreiz als auch für die Anstiege der Herzfrequenz davon ausgegangen werden, dass diese in dieser Untersuchung als relativ spezifische Hinweise auf stattfindende Nozizeption gewertet werden können. Somit lässt sich vermuten, dass die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes aufgrund seiner besseren Korrelation mit diesen als spezifisch anzusehenden nozizeptiven Reaktionen auf klinische Schmerzreize, ein genaueres Maß der Nozizeption darstellt als die anderen hier untersuchten Verfahren.

Aufgrund dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, ob der Einsatz des nozizeptiven Flexorenreflexes zur Einschätzung des Analgesieniveaus in der klinischen Routine empfohlen werden kann. Problematisch hierbei ist jedoch, dass für seine Bestimmung ein relativ hoher Aufwand und erfahrenes Personal erforderlich sind, in etwa vergleichbar mit der Messung und Auswertung eines Mehrkanal-Roh-EEG zur Hypnosetiefebestimmung. Die Anfälligkeit der Messung des nozizeptiven Flexorenreflexes für elektrische Störquellen wie beispielsweise Elektrokauter ist ebenfalls mit einem solchen Roh-EEG vergleichbar. Des Weiteren ist ungeklärt, in wie weit Muskelrelaxanzien die Bestimmung des nozizeptiven Flexorenreflexes beeinflussen, bzw. ab welchem Grad der Relaxierung seine Bestimmung beeinflusst oder gestört wird. Auch der Stand der Erkenntnisse zur Messung des nozizeptiven Flexorenreflexes bei Patienten mit anatomischen Besonderheiten oder neurologischen Krankheitsbildern mit Einfluss auf die Reflexbögen ist sehr begrenzt.

Insofern scheint der nozizeptive Flexorenreflex zwar ein valides Instrument zur Bestimmung der Nozizeption und Analgesietiefe unter einer Vielzahl von Limitationen und Einschränkungen zu sein, kann aber in Abwägung von Aufwand und Nutzen in der Gesamtansicht aktuell nicht als geeignet für den Einsatz im klinischen Alltag betrachtet werden. Da ein tatsächlicher Outcome-Vorteil für die Patienten durch den Einsatz von Nozizeptionsmonitoring bisher nicht ausreichend belegt ist und somit der tatsächliche praktische Nutzen von Nozizeptionsmonitoring insgesamt noch als gering eingestuft

werden muss [von Dincklage 2015 ], scheint es zum aktuellen Zeitpunkt für die klinische Routine nur empfehlenswert, ausschließlich Monitoringverfahren für die Nozizeption einzusetzen, für deren Bestimmung ebenfalls nur ein minimaler Aufwand notwendig ist. Somit mag für den nozizeptiven Flexorenreflex weniger der direkte Einsatz als klinischer Parameter sinnvoll sein, als vielmehr die Weiterentwicklung des Verfahrens hin zu einem präzisen Standardparameter der Nozizeption. Dieser könnte im Rahmen von Studien eingesetzt werden, um andere, weniger aufwändigere Messverfahren der Nozizeption einzuschätzen, zu entwickeln und zu verbessern.

Im direkten Vergleich zum herkömmlichen Goldstandard der Einschätzung von Nozizeption, der Bewegung auf einen klinischen Schmerzreiz [Antognini and Carstens 2002, Guignard 2006], bietet der nozizeptive Flexorenreflex eine Reihe von Vorteilen.

Mithilfe eines Elektromyogramms bildet der nozizeptive Flexorenreflex Bewegungsreaktionen auf elektrische Schmerzreize ab und basiert somit auf demselben Schmerzreiz-Bewegungsreaktions-Prinzip wie der bisherige Goldstandard, die klinische Einschätzung von Bewegungsreaktionen auf klinische Schmerzreize. Die einzigen Unterschiede sind hierbei die physikalische Form der Reizapplikation, das Verfahren zur Messung der Reaktion und dass beim nozizeptiven Flexorenreflex mit der Reflexbahn der unteren Extremität ein funktionell eng gekoppeltes Reiz-Reaktionssystem betrachtet wird. Im Gegensatz dazu kommt es beim herkömmlichen Goldstandard zu einer generellen Betrachtung jeglicher klinischer Bewegungsreaktionen auf einen klinischen Schmerzreiz [Saidman and Eger 1964, Seitsonen et al. 2005]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der nozizeptive Flexorenreflex eine deutlich höhere Präzision sowohl bei der Stimulation als auch bei der Ableitung der Reaktion aufweist. Beim bisherigen Goldstandard ist die klinische Einschätzung der Bewegungsreaktionen ungenau, da jede Definition, wann eine Bewegung als solche zu werten ist, subjektiver Interpretation unterliegt und damit einer zusätzlichen Bewerter-abhängigen Variabilität. Zudem sind die klinischen Reize des herkömmlichen Goldstandards in ihrer Intensität variabler als die beim nozizeptiven Flexorenreflex verwendeten elektrischen Stimuli, wodurch die Variabilität des klinischen Goldstandards zusätzlich erhöht wird. Daher könnte sich nach weiterer Optimierung des Messverfahrens der nozizeptive Flexorenreflex tatsächlich als der präzisere Parameter erweisen und gegebenenfalls die klinische Bewegungsreaktion auf den klinischen Schmerzreiz als Goldstandard zur Messung der Nozizeption bei Patienten unter Allgemeinanästhesie ablösen.

Ein weiterer Vorteil der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes als Standardmodell der Nozizeption gegenüber dem klinischen Goldstandard ergibt sich daraus, dass erstere auch kontinuierlich über einen längeren Zeitraum bestimmt werden kann, im Gegensatz zum klinischen Goldstandard. Dadurch entsteht zur Entwicklung anderer Parameter der Vorteil, mit relativ wenig Aufwand eine Vielzahl von Messpunkten zu generieren, wohingegen der klinische Goldstandard nur einen Datenpunkt zu einem bestimmten Messzeitpunkt liefert.

Zur Erhöhung der Zahl der Messpunkte muss bei Verwendung des klinischen Goldstandards der Aufwand immens erhöht werden. Durch die kontinuierliche Messung des nozizeptiven Flexorenreflexes entstehen eng beieinander liegende Messpunkte, die auch die Darstellung zeitlicher Verläufe wie beispielsweise bei Veränderungen der Medikamentenkonzentrationen oder anderer zeitabhängiger Einflüsse ermöglicht.

Ziel könnte es daher sein, den nozizeptiven Flexorenreflex nicht als Analgesiomonitor für den klinischen Alltag zu entwickeln, sondern als ein präziseres klinisches Modell des Analgesieniveaus im Vergleich zum jetzigen Goldstandard „klinische Bewegung auf klinischen Schmerzreiz“. Um die tatsächliche Präzision dieser beiden klinischen Modelle zu vergleichen, bedarf es jedoch eines möglichst exakten experimentellen Modells der Nozizeption und Analgesie im Rahmen weiterführender Studien. Eine Möglichkeit wäre beispielsweise ein Vergleich innerhalb eines Tiermodells zur Validierung der klinischen Modelle anhand invasiver elektrophysiologischer Ableitungen aus den schmerzverarbeitenden Arealen oder die Entwicklung eines in-vivo Goldstandard-Modells der Nozizeption und Analgesie mithilfe funktionell-neuronaler Untersuchungstechniken wie fMRT und EEG. Eine Studie unserer Arbeitsgruppe zu diesem Thema befindet sich aktuell in der Auswertung.

## **4.2 Noxious Stimulation Response Index (NSRI) und Wirkortkonzentrationen von Propofol und Remifentanyl**

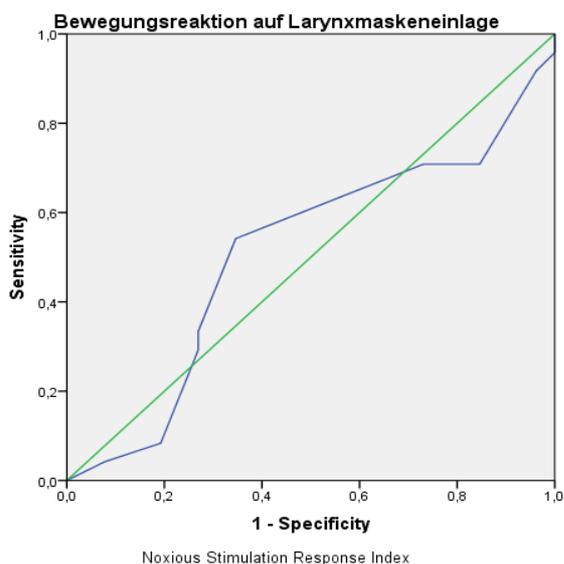
Unsere Daten zeigen, dass der aus den Medikamentenkonzentrationen berechnete Noxious Stimulation Response Index im klinischen Setting Bewegungsreaktionen auf

einen chirurgischen Hautschnitt, jedoch nicht auf eine Larynxmaskeneinlage, vorhersagen kann.

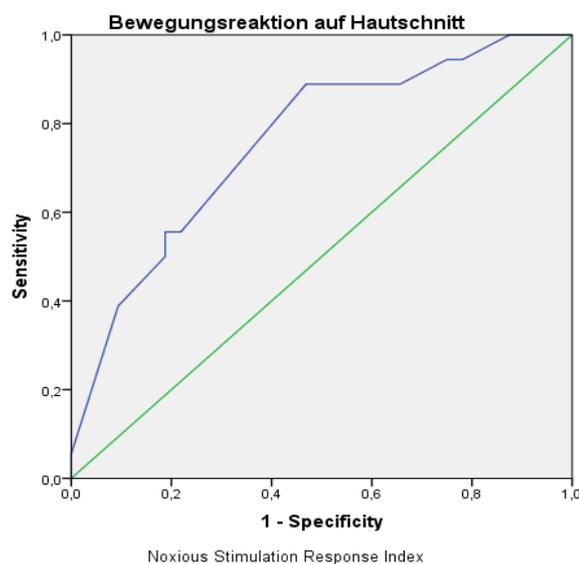
Der Prädiktionwert für Bewegungsreaktionen auf Hautschnitt ist mit  $0,76 \pm 0,07$  (MW  $\pm$  SE) nicht signifikant schlechter als die Werte des nozizeptiven Flexorenreflexes. Bei Verwendung mit ausgeglichener Sensitivität und Spezifität würden diese für die Bewegungsreaktionen jeweils ungefähr 68% entsprechen (siehe Abbildung 4 b). Die Prädiktionwerte der Wirkort-Konzentrationen der einzelnen Medikamente Propofol und Remifentanil für Bewegungsreaktionen auf Hautschnitt zeigen hierbei jeweils eine zwar numerisch etwas geringere Präzision von  $0,66 \pm 0,07$  und  $0,72 \pm 0,07$  (MW  $\pm$  SE), die jedoch statistisch nicht signifikant schlechter ist als die des Noxious Stimulation Response Index (siehe Abbildung 4 d + f).

**Abbildung 4:** Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven für den Noxious Stimulation Response Index sowie die Wirkort-Konzentrationen von Remifentanil und Propofol

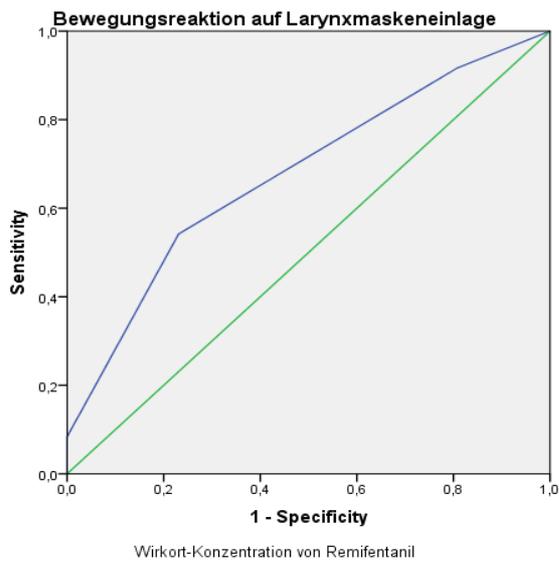
4a



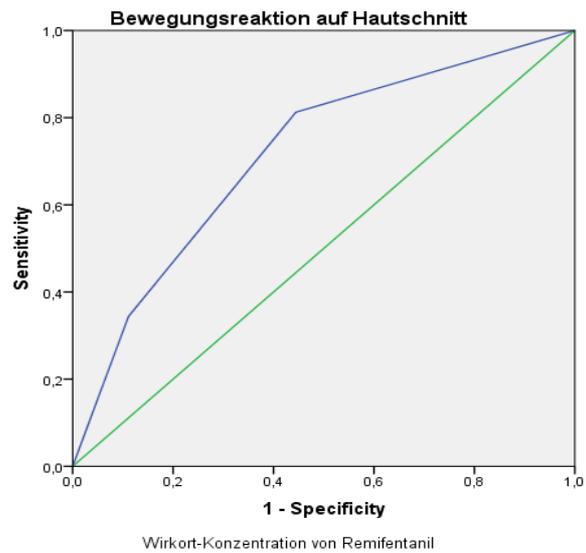
4b



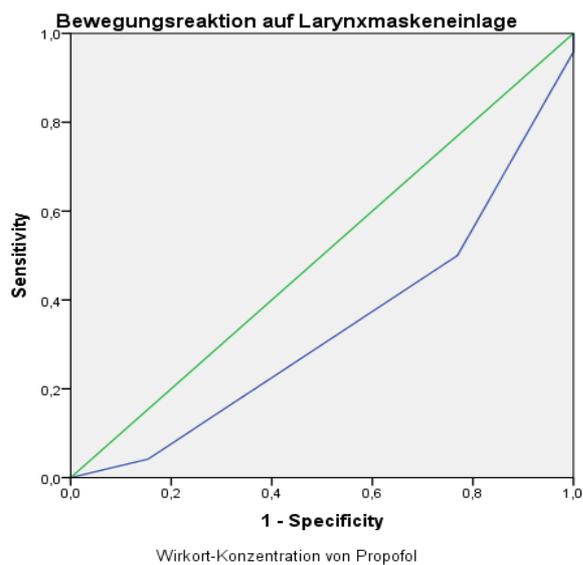
4c



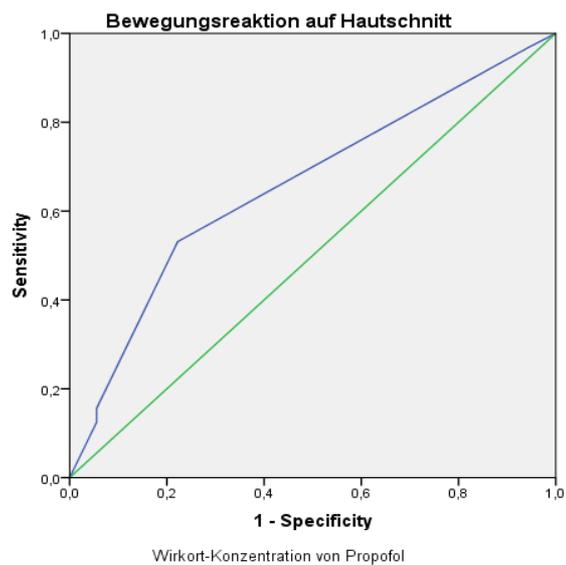
4d



4e



4f



Dargestellt sind die einzelnen ROC-Kurven zur Veranschaulichung der Sensitivität und Spezifität sowohl des Noxious Stimulation Response Index auf (a) Larynxmaskeneinlage und (b) Hautschnitt als auch für die Wirkort-Konzentration von Remifentanyl auf (c) Larynxmaskeneinlage und (d) Hautschnitt sowie für die Wirkort-Konzentration von Propofol auf (e) Larynxmaskeneinlage und (f) Hautschnitt jeweils für Bewegungsreaktionen. Die Diagonale repräsentiert das erwartete Ergebnis eines Zufallsprozesses.

Im Gegensatz zu dem relativ guten Abschneiden bei der Prädiktion von Bewegungsreaktionen auf den Hautschnitt, erlaubte der Noxious Stimulation Response Index in unserer Studie keine vom Zufall signifikant abweichende Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf die Larynxmaskeneinlage, obwohl die einzelnen Wirkort-

Konzentrationen von Propofol und Remifentanil diese ermöglichten. Die Präzision der Vorhersagen durch Propofol und Remifentanil ist hierbei mit  $0,35 \pm 0,07$  und  $0,68 \pm 0,07$  (MW  $\pm$  SE) jeweils vergleichbar gut wie die Vorhersage der Bewegungsreaktionen auf den Hautschnitt. An dieser Stelle ist zu beachten, dass ein  $P_K$ -Wert von 0,5 eine zufällige Vorhersage widerspiegelt, während eine signifikante Abweichung sowohl nach oben als auch nach unten eine mögliche Prädiktion beschreibt. Ein  $P_K$ -Wert von 0,35 für Propofol entspricht von der Präzision also einem Wert von 0,65. Der Unterschied besteht darin, dass mit dem Wert 0,35 eine Prädiktion beschrieben wird, die in gegensätzlicher Richtung besteht als erwartet. In diesem konkreten Fall bedeutet der  $P_K$ -Wert von 0,35 für Propofol, dass zwar eine signifikante Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Larynxmaskeneinlage anhand der Propofol-Konzentration möglich war, jedoch mit Zunahme der Propofol-Konzentration die Wahrscheinlichkeit einer Bewegungsreaktion steigt. Dieses Ergebnis entspricht nicht den Erwartungen, was anhand des nach unten von 0,5 abweichenden  $P_K$ -Wertes dargestellt wird.

Die Ursache für diesen scheinbar paradoxen Zusammenhang von vermehrten Bewegungsreaktionen bei hoher Propofol-Konzentration liegt vermutlich in der Form der Narkoseeinleitung dieser Studie begründet. Die Patientinnen erhielten zur Induktion des Bewusstseinsverlustes zunächst ausschließlich Propofol. Erst nach dem Eintreten des Bewusstseinsverlustes wurde die Applikation von Remifentanil zur Analgesie vor Einlage der Larynxmaske gestartet. Hierbei könnte die vermeintliche paradoxe Wirkung von Propofol dadurch entstanden sein, dass Patientinnen mit einer höheren Toleranz gegenüber Anästhetika zwar eine höhere Dosis an Propofol für das Erreichen des Bewusstseinsverlustes erhielten, die Dosierung von Remifentanil jedoch nicht speziell an den individuellen Bedarf angepasst wurde. Deswegen könnten diese Patientinnen bei jeweils gleichen Remifentanilmengen eine höhere Bereitschaft zur Bewegungsreaktion auf Larynxmaskeneinlage gezeigt haben. Hieraus könnte der scheinbare Zusammenhang zwischen höherer Propofoldosis und höherer Wahrscheinlichkeit von Bewegungsreaktionen entstanden sein.

Da im Berechnungsmodell dieses Index davon ausgegangen wird, dass sowohl bei Propofol als auch bei Remifentanil eine höhere Dosierung mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit von Reaktionen auf Schmerzreiz einhergeht, ist dieser scheinbar kontroverse Effekt auch die Ursache dafür, dass der Noxious Stimulation Response Index für die Larynxmaskeneinlage keine Vorhersage der Bewegungsreaktionen ermöglichte.

Insgesamt ist somit die Präzision des Noxious Stimulation Response Index in dieser Studie nur anhand der Prädiktion von Bewegungsreaktionen auf Hautschnitt sinnvoll zu beurteilen. Hierbei weist der Index eine mit der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes vergleichbare Genauigkeit auf, während weder der Noxious Stimulation Response Index noch die einzelnen Wirkort-Konzentrationen eine Vorhersage von Anstiegen der Herzfrequenz nach Hautschnitt oder Larynxmaskeneinlage erlaubten. Somit scheint der Noxious Stimulation Response Index für die Nozizeption, etwas weniger präzise zu sein als der nozizeptive Flexorenreflex.

Da der Noxious Stimulation Response Index nur so gut sein kann wie die Bestimmung seiner Einzelkomponenten, die einzelnen Wirkort-Konzentrationen, wäre zur Optimierung des Index in erster Linie eine Verbesserung der Rechenmodelle zur Bestimmung der Wirkort-Konzentrationen notwendig. Möglicherweise bietet auch die Einbeziehung individueller Variablen zur Normierung weitere Vorteile. In der Erststudie von Luginbühl konnten durch die reduzierte interindividuelle Variabilität im Probandenkollektiv bessere Vorhersagewerte präsentiert werden als in unserer Patientenstudie [Luginbühl et al. 2010].

Ein großer Vorteil des Noxious Stimulation Response Index im Vergleich zum nozizeptiven Flexorenreflex liegt im zu dessen Bestimmung deutlich geringeren technischen und personellen Aufwand. Sofern bereits eine Vernetzung der TCI-Spritzenpumpen mit einem Monitor oder Rechner besteht, ist für die Nutzung des Index kein weiterer Aufwand durch das klinische Personal notwendig. Somit scheint, die Anwendung des Noxious Stimulation Response Index in der klinischen Routine empfehlenswert zu sein, da auch unter Annahme eines nur minimalen Nutzens aufgrund des bisher fehlenden Beleges eines Outcome-Vorteils beim Einsatz von Nozizeptionsmonitoring [von Dincklage 2015] dieser minimale zusätzliche Informationsgewinn fast ohne jeglichen Mehraufwand erzielt werden kann. Die Firma Dräger hat mit dem SmartPilot® View bereits ein kommerzielles Gerät zur Berechnung des Noxious Stimulation Response Index während der laufenden Narkose auf den Markt gebracht.

### 4.3 Bispektralindex und Composite Variability Index

Weder der Bispektralindex (BIS) noch der Composite Variability Index (CVI) waren in unserer Studie in der Lage, Bewegungsreaktionen oder Herzfrequenzanstiege als Reaktion auf die schmerzhaften Stimuli Hautschnitt oder Larynxmaskeneinlage mit einer vom Zufall signifikant abweichenden Präzision vorherzusagen.

Wie wir in früheren Probandenstudien zeigen konnten, ist der Bispektralindex durchaus fähig, sowohl bei Mononarkose mit Propofol [von Dincklage et al. 2009a] als auch bei konstanter Propofolnarkose mit variablen Remifentanildosierungen [von Dincklage et al. 2010b] Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize vorherzusagen.

Diese Fähigkeit zur Vorhersage resultiert jedoch ausschließlich aus der Tatsache, dass der Bispektralindex als Maß des kortikalen Bewusstseinszustandes jeweils die konzentrationsabhängigen Effekte beider Medikamente auf das Gehirn abbildet. Da somit sowohl der Bispektralindex als auch die Bewegungsreaktionen einer konzentrationsabhängigen Beeinflussung durch die Medikamente unterliegen, entsteht eine scheinbare Korrelation zwischen dem Bispektralindex und den Bewegungsreaktionen, solange nur die Konzentration von einem Medikament variiert wird. Wie wir in der zweiten Probandenstudie zeigen konnten, verschwindet die Korrelation zwischen Bispektralindex und Bewegungsreaktionen jedoch, sobald sowohl die Dosis von Propofol als auch die Dosis von Remifentanil variiert wird [von Dincklage et al. 2010b]. Somit ist davon auszugehen, dass der Bispektralindex nicht den Effekt der Medikamente auf die für die Bewegungsreaktion relevanten Zielstrukturen im Rückenmark abbildet. Vielmehr beruht die Korrelation zwischen Bispektralindex und Bewegungsreaktion ausschließlich darauf, dass beides dosisabhängige Effekte der gleichen Medikamente sind. Dies scheint auch deshalb plausibel zu sein, da der Bispektralindex als Maß des Bewusstseinszustandes zu dem Zweck entwickelt wurde, die Unterdrückung der kortikalen Aktivität durch Propofol abzubilden.

Im Gegensatz dazu wurde der Composite Variability Index (CVI) als Maß für Nozizeption und Analgesie entwickelt. Dementsprechend konnte für den Composite Variability Index in einer früheren experimentellen Studie zur Vorhersagewahrscheinlichkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreiz eine Sensitivität von 71% bei einer Spezifität von 74% gezeigt werden [Ellerkmann et al. 2013]. Diese Daten, ebenso wie die Ergebnisse einer anderen positiven Studie zum Composite Variability

Index [Mathews et al. 2012], wurden jedoch in einem Setting gewonnen, in welchem vergleichbar mit unserer oben erwähnten ersten Probandenstudie, lediglich die Konzentration eines Medikamentes variiert wurde. Wie bereits erläutert, kann sich durch ein solches Setting auch ein nur scheinbarer Zusammenhang zwischen dem untersuchten Parameter und den Bewegungsreaktionen herausbilden, wenn der untersuchte Parameter dosisabhängigen Veränderungen durch das Medikament unterliegt. Eine tatsächliche Korrelation zwischen dem Parameter und den Bewegungsreaktionen kann nur anhand eines Settings gezeigt werden, in welchem die Konzentrationen mehrerer Medikamente variiert werden, wie beispielsweise in unserer Studie. Somit ist in Anbetracht der Ergebnisse unserer Studie, auch unter Berücksichtigung der früheren Studien, insgesamt davon auszugehen, dass weder beim Composite Variability Index noch beim Bispektralindex ein direkter Zusammenhang zwischen den Parametern und den die Bewegungsreaktionen vermittelnden Strukturen besteht. Dieses entspricht auch den Ergebnissen einer anderen, kürzlich veröffentlichten Studie, welche zu dem Resultat kam, dass der Composite Variability Index mehr vom hypnotischen Effekt des Propofols als vom analgetischen Effekt des Opiats abhängig ist [Sahinovic et al. 2014].

Im Fazit mögen also sowohl der Bispektralindex als auch der Composite Variability Index jeweils im Stande sein, konzentrationsabhängige Effekte von Propofol und Remifentanil darzustellen. Die dabei abgebildeten Zielstrukturen scheinen jedoch nicht mit den Strukturen, die Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize vermitteln, übereinzustimmen. In erster Linie ist anzunehmen, dass sowohl der Bispektralindex als auch der Composite Variability Index die kortikalen und subkortikalen Effekte der Medikamente im Gehirn widerspiegeln und somit Maße des Bewusstseinszustandes sind. Eine Abbildung der Effekte dieser Medikamente auf das Rückenmark, welches die vermittelnde Struktur der Unterdrückung von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize ist [Antognini and Schwartz 1993], scheint anhand des Bispektralindex und des Composite Variability Index im klinischen Setting nicht möglich.

## 4.4 Limitationen der Studie

Da es sich bei der Auswahl der Studienpopulation ausschließlich um weibliche Teilnehmer handelt, sind die Aussagefähigkeit dieser Studie und ihre direkte externe Validität eingeschränkt. Während in der Literatur Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern in der Wahrnehmung schmerzhafter Empfindungen beschrieben werden [Berkley 1997, Ellermeier and Westphal 1995], fallen diese Unterschiede bei der vom Bewusstsein abgekoppelten Nozizeption deutlich geringer aus [Rhudy et al. 2010]. Zudem gibt es keinerlei Hinweise darauf, dass die hier untersuchten Verfahren zu unterschiedlichen Ergebnissen bei Männern und Frauen führen würden. Somit ist davon auszugehen, dass die hier ermittelten Ergebnisse auch auf Männer übertragbar sind.

Patientinnen mit positiver präoperativer Schmerzmittelanamnese wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ein Einschluss dieser Patientengruppe hätte vermutlich zu einer weiteren Erhöhung der interindividuellen Variabilität geführt und den Bedarf an individueller Normierung der Werte noch verstärkt. Durch die zahlreichen Untersuchungen an Patienten mit chronischen Schmerzen ergab sich in der Vergangenheit allerdings keine Einschränkung des Nutzens des nozizeptiven Flexorenreflexes bei chronischen Schmerzpatienten oder vorheriger Schmerzmittelaufnahme. Vielmehr ist der nozizeptive Flexorenreflex in der Lage, die modulatorischen Einflüsse der einzelnen Schmerzmittel abzubilden [Sandrini et al. 2005, Skljarevski and Ramadan 2002]. Anders sieht es diesbezüglich beim Noxious Stimulation Response Index aus. Hier müsste geprüft werden, inwiefern die chronischen Schmerzpatienten bzw. deren vorherige Analgetikaeinnahme in die mathematischen Rechenmodelle integriert werden können.

Des Weiteren wurde die Narkose in unserer Studie mit der gut steuerbaren Kombination aus Propofol und Remifentanyl durchgeführt. Während es für den nozizeptiven Flexorenreflex eine Vielzahl an Studien gibt, die dessen Fähigkeiten auch unter diversen anderen Analgetika belegen [Sandrini et al. 2005, Skljarevski and Ramadan 2002], existieren für den Noxious Stimulation Response Index zwar mathematische Modelle zu Remifentanyl, Sufentanyl und Fentanyl, aber es mangelt vor allem an Untersuchungen, die die Interaktionen zwischen den einzelnen Medikamenten bei kombinierter Gabe prüfen.

Die interne Validität unserer Studie bezüglich der Aussagekraft der verschiedenen Parameter als Prädiktoren von Bewegungsreaktionen auf klinische Schmerzreize ist als relativ hoch anzusehen, da das Untersuchungsszenario zwar im klinischen Setting jedoch technisch unter experimentellen Bedingungen stattfand. Dagegen ist die interne Validität unserer Studie hinsichtlich weitergehender Interpretation der Ergebnisse, wie beispielweise, ob die Parameter in der Lage sind, generell als Monitore von Nozizeption und Analgesie zu fungieren, deutlich limitiert.

Die klinische Bewegung auf Schmerzreiz ist allgemein anerkannt als der Standardparameter zur Bestimmung von Nozizeption in Patienten unter Allgemein-anästhesie [Guignard 2006], was sich in der Tatsache widerspiegelt, dass in nahezu allen wissenschaftlichen Tiermodellen zum Thema „Schmerz“, Bewegungsreaktionen als Endpunkt für selbigen verwendet werden [Le Bars et al. 2001]. Auch die validierten klinischen Schmerzscores basieren praktisch ausschließlich auf motorischen Parametern [Aïssaoui et al. 2005]. Jedoch unterliegt die Beurteilung von Bewegungsreaktionen einigen Ungenauigkeiten. Zum einen hängt die Beurteilung, ob eine Bewegungsreaktion auf Schmerzreiz aufgetreten ist oder nicht, von der subjektiven Einschätzung durch den Betrachter ab, und zum anderen orientiert sich ebendiese Einschätzung an der gewählten Definition, die entweder gezielte oder aber auch ungezielte Bewegungsreaktionen als Zeichen für Schmerz zulässt. Die Motor Activity Assessment Scale (MAAS) beispielsweise akzeptiert lediglich gezielte Bewegung als Reaktion auf Schmerzreiz [Devlin et al. 1999], während in der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) jegliche Art von Bewegungsreaktion auf Schmerzreiz bewertet wird [Sessler et al. 2002]. Somit entsteht zusätzlich eine Bewerter-abhängige Variabilität.

Darüber hinaus variiert auch die Intensität eines konkreten klinischen Schmerzreizes, wie zum Beispiel „Hautschnitt“, je nach Tiefe und Länge des Schnittes, der Lokalisation und damit auch der Dichte der die Haut versorgenden Nervenendigungen in diesem Bereich. Somit ist der in dieser Studie verwendete Ansatz, die klinische Bewegung auf einen klinischen Schmerzreiz als Surrogatparameter der Nozizeption zu verwenden, zwar korrekt im Sinne des aktuellen Standards, jedoch ist dieser Goldstandard wie beschrieben, einigen Ungenauigkeiten unterworfen, wodurch die Aussagekraft der Studie hinsichtlich der Nozizeption eingeschränkt ist.

## 4.5 Fazit

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass von den hier untersuchten Parametern die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes sowohl Bewegungsreaktionen als auch Herzfrequenzanstiege auf schmerzhafte Stimuli am besten voraussagen konnte. Aufgrund des großen technischen und personellen Aufwandes ist ein Einsatz als Monitoringsystem für die intraoperative Analgesie in der klinischen Routine zur Zeit aber eher unwahrscheinlich. Stattdessen kann dieser Parameter aber für die wissenschaftliche Weiterentwicklung anderer Analgesie- oder Nozizeptionsmonitore von großem Nutzen sein. In Zukunft könnte er möglicherweise die klinische Bewegungsreaktion auf Schmerzreiz als Goldstandard zur Bestimmung von Nozizeption ablösen. Er nutzt zwar das gleiche Schmerzreiz-Bewegungsreaktions-Prinzip, kann aber zum einen deutlich feinere Bewegungen und zum anderen auch Reaktionen mit weniger Variabilität erfassen als der jetzige Goldstandard, die subjektive Einschätzung von Bewegungsreaktionen. Zudem zeigt er weniger Variabilität beim Schmerzreiz.

Der Noxious Stimulation Response Index konnte zumindest Bewegungsreaktionen mit einer ähnlichen Präzision wie die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes vorher-sagen, wenn auch keine Herzfrequenzanstiege. Aufgrund des geringen Aufwandes bei der intraoperativen Nutzung dieses Parameters im Gegensatz zum nozizeptiven Flexorenreflex ist eine Verwendung zum Gewinn zusätzlicher Informationen jedoch empfehlenswert.

Die EEG-Parameter, Bispektralindex und Composite Variability Index, konnten in dieser Studie als Prädiktoren für Bewegungsreaktionen oder Herzfrequenzanstiege auf schmerzhafte Stimuli nicht überzeugen. Dies liegt vor allem daran, dass durch die dem Verfahren zugrundeliegende Elektroenzephalografie die cerebralen Effekte der Medikamente abgebildet werden, während Nozizeption und Bewegungsreaktionen vor allem auf spinaler Ebene ablaufen.

## Literaturverzeichnis

Aïssaoui, Y., Zeggwagh, A.A., Zekraoui, A., Abidi, K., Abouqal, R., 2005. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth. Analg.* 101, 1470–1476.

American Society of Anesthesiologists, 2014. Continuum of depth of sedation: Definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. Online im Internet: <http://www.asahq.org/~media/legacy/for%20members/documents/standards%20guidelines%20stmts/continuum%20of%20depth%20of%20sedation.pdf>

Antognini, J.F., Carstens, E., 2002. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 89, 156–166.

Antognini, J.F., Schwartz, K., 1993. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 79, 1244–1249.

Barak, M., Greenberg, Z., Danino, J., 2011. Delayed awakening following inadvertent high-dose remifentanil infusion in a 13 year old patient. *J Clin Anesth* 23, 322–324. doi:10.1016/j.jclinane.2010.07.005

Baumgärtner, U., 2010. Nociceptive system : Nociceptors, fiber types, spinal pathways, and projection areas. *Schmerz* 24, 105–113. doi:10.1007/s00482-010-0904-4

Berkley, K.J., 1997. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 20, 371–380; discussion 435–513.

Bischoff, P., Schneider, G., Kochs, E., 2008. Anesthetics drug pharmacodynamics. *Handb Exp Pharmacol* 379–408. doi:10.1007/978-3-540-74806-9\_18

- Bouhassira, D., Danziger, N., Attal, N., Guirimand, F., Atta, N., 2003. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain* 126, 1068–1078.
- Bouillon, T.W., Bruhn, J., Radulescu, L., Andresen, C., Shafer, T.J., Cohane, C., Shafer, S.L., 2004. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 100, 1353–1372.
- Boureau, F., Willer, J.C., Albe-Fessard, D., 1978. Role played in man by myelinated fibers of different diameters for the evocation of a nociceptive flex reflex and the accompanying pain sensation. *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D, Sci. Nat.* 286, 1375–1378.
- Bruhn J., 2005. BIS-Monitoring, in: Wilhelm W, Bruhn J., Kreuer S. (Hrsg.) *Überwachung Der Narkosetiefe. Grundlagen Und Klinische Praxis.* Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, pp. 89–107.
- Campagna, J.A., Miller, K.W., Forman, S.A., 2003. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N. Engl. J. Med.* 348, 2110–2124. doi:10.1056/NEJMra021261
- Castañeda-Corral, G., Jimenez-Andrade, J.M., Bloom, A.P., Taylor, R.N., Mantyh, W.G., Kaczmarek, M.J., Ghilardi, J.R., Mantyh, P.W., 2011. The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A. *Neuroscience* 178, 196–207. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.01.039
- Chan, M.T.V., Cheng, B.C.P., Lee, T.M.C., Gin, T., CODA Trial Group, 2013. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 25, 33–42. doi:10.1097/ANA.0b013e3182712fba
- Chia, Y.Y., Liu, K., Wang, J.J., Kuo, M.C., Ho, S.T., 1999. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 46, 872–877. doi:10.1007/BF03012978

- Dahl, J.B., Kehlet, H., 2011. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 24, 331–338. doi:10.1097/ACO.0b013e328345afd9
- Devlin, J.W., Boleski, G., Mlynarek, M., Nerenz, D.R., Peterson, E., Jankowski, M., Horst, H.M., Zarowitz, B.J., 1999. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit. Care Med.* 27, 1271–1275.
- Dimitrijević, M.R., Nathan, P.W., 1970. Studies of spasticity in man. 4. Changes in flexion reflex with repetitive cutaneous stimulation in spinal man. *Brain* 93, 743–768.
- Domino, K.B., Posner, K.L., Caplan, R.A., Cheney, F.W., 1999. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 90, 1053–1061.
- Edwards, L., Ring, C., France, C.R., al' Absi, M., McIntyre, D., Carroll, D., Martin, U., 2007. Nociceptive flexion reflex thresholds and pain during rest and computer game play in patients with hypertension and individuals at risk for hypertension. *Biol Psychol* 76, 72–82. doi:10.1016/j.biopsycho.2007.06.005
- Ellerkmann, R.K., Grass, A., Hoeft, A., Soehle, M., 2013. The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesth. Analg.* 116, 580–588.
- Ellermeier, W., Westphal, W., 1995. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain* 61, 435–439.
- Ertekin, C., Ertekin, N., Karcioğlu, M., 1975. Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 38, 959–965.
- Evans J: Clinical signs and autonomic responses. In *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. Edited by Rosen M, Lunn J. Butterworth, London, 1987, 18-34.

- Faden, A.I., Feuerstein, G., 1983. Hypothalamic regulation of the cardiovascular and respiratory systems: role of specific opiate receptors. *Br. J. Pharmacol.* 79, 997–1002.
- Fletcher, D., Martinez, V., 2014. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 112, 991–1004. doi:10.1093/bja/aeu137
- Frost, E.A.M., 2014. Differential diagnosis of delayed awakening from general anesthesia: a review. *Middle East J Anaesthesiol* 22, 537–548.
- Gallagher, J.D., 1999. Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 90, 636.
- Gan, T.J., Diemunsch, P., Habib, A.S., Kovac, A., Kranke, P., Meyer, T.A., Watcha, M., Chung, F., Angus, S., Apfel, C.C., Bergese, S.D., Candiotti, K.A., Chan, M.T., Davis, P.J., Hooper, V.D., Lagoo-Deenadayalan, S., Myles, P., Nezat, G., Philip, B.K., Tramèr, M.R., Society for Ambulatory Anesthesia, 2014. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 118, 85–113. doi:10.1213/ANE.0000000000000002
- Garg, R., Karunagaran, P., Pawar, M., 2011. Periosteal nociceptors induced hypotension and bradycardia under spinal anesthesia -A report of two cases-. *Korean J Anesthesiol* 60, 52–53. doi:10.4097/kjae.2011.60.1.52
- Ghoneim, M.M., Block, R.I., Haffarnan, M., Mathews, M.J., 2009. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth. Analg.* 108, 527–535. doi:10.1213/ane.0b013e318193c634
- Glass, P.S., Bloom, M., Kears, L., Rosow, C., Sebel, P., Manberg, P., 1997. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86, 836–847.

- Guignard, B., 2006. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20, 161–180.
- Häbler, H.J., Jänig, W., Koltzenburg, M., 1990. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 425, 545–562.
- Hering, W., Geisslinger, G., Kamp, H.D., Dinkel, M., Tschaikowsky, K., Rügheimer, E., Brune, K., 1994. Changes in the EEG power spectrum after midazolam anaesthesia combined with racemic or S- (+) ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 38, 719–723.
- Hoheisel, U., Taguchi, T., Treede, R.-D., Mense, S., 2011. Nociceptive input from the rat thoracolumbar fascia to lumbar dorsal horn neurones. *Eur J Pain* 15, 810–815. doi:10.1016/j.ejpain.2011.01.007
- Hudetz, A.G., 2012. General anesthesia and human brain connectivity. *Brain Connect* 2, 291–302. doi:10.1089/brain.2012.0107
- Hugon M. 1973. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. In *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, 1st ed. JE Desmedt, 713-729. Basel: Karger.
- Hunt, C.C., 1954. Relation of function to diameter in afferent fibers of muscle nerves. *J. Gen. Physiol.* 38, 117–131.
- Jänig, W., Koltzenburg, M., 1991. Receptive properties of sacral primary afferent neurons supplying the colon. *J. Neurophysiol.* 65, 1067–1077.
- Jeanne, M., Clément, C., De Jonckheere, J., Logier, R., Tavernier, B., 2012. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 26, 289–294. doi:10.1007/s10877-012-9354-0

- Jeanne, M., Logier, R., De Jonckheere, J., Tavernier, B., 2009. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 147, 91–96. doi:10.1016/j.autneu.2009.01.005
- Kawaguchi, M., Takamatsu, I., Kazama, T., 2009. Rocuronium dose-dependently suppresses the spectral entropy response to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 102, 667–672. doi:10.1093/bja/aep040
- Kawano, H., Matsumoto, T., 2014. Anesthesia for arthroscopic shoulder surgery in the beach chair position: monitoring of cerebral oxygenation using combined bispectral index and near-infrared spectroscopy. *Middle East J Anaesthesiol* 22, 613–617.
- Kehlet, H., Wilmore, D.W., 2002. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg.* 183, 630–641.
- Kugelberg, E., 1948. Demonstration of A and C fibre components in the Babinski plantar response and the pathological flexion reflex. *Brain* 71, 304–319.
- Kumazawa, T., Mizumura, K., 1977. Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical, and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog. *J. Physiol. (Lond.)* 273, 179–194.
- Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W., 2001. Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev.* 53, 597–652.
- Lenmarken, C., Sydsjo, G., 2007. Psychological consequences of awareness and their treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21, 357–367.
- Levitt, H., 1971. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J. Acoust. Soc. Am.* 49, Suppl 2:467+.

- Lichtner, G., Golebiewski, A., Schneider, M.H., von Dincklage, F., 2015. Introduction and validation of a less painful algorithm to estimate the nociceptive flexion reflex threshold. *Brain Res.* 1608, 147–156. doi:10.1016/j.brainres.2015.02.049
- Liu, S., Carpenter, R.L., Neal, J.M., 1995. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82, 1474–1506.
- Lloyd, DPC. 1943. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *J Neurophysiol.* 6(4):293
- Lorsomradee, S., Punjasawadwong, Y., 2005. Cerebral electrical activity as a tool in evaluating anesthetic effect during balanced anesthesia with sevoflurane. *J Med Assoc Thai* 88, 1574–1581.
- Luginbühl, M., Schumacher, P.M., Vuilleumier, P., Vereecke, H., Heyse, B., Bouillon, T.W., Struys, M.M.R.F., 2010. Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. *Anesthesiology* 112, 872–880. doi:10.1097/ALN.0b013e3181d40368
- Macintyre, P.E., Loadsman, J.A., Scott, D.A., 2011. Opioids, ventilation and acute pain management. *Anaesth Intensive Care* 39, 545–558.
- Mansour, A., Fox, C.A., Akil, H., Watson, S.J., 1995. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci.* 18, 22–29.
- Marik, P.E., 2004. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr. Pharm. Des.* 10, 3639–3649.
- Marsh, B., White, M., Morton, N., Kenny, G.N., 1991. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 67, 41–48.

- Mathews, D.M., Clark, L., Johansen, J., Matute, E., Seshagiri, C.V., 2012. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth. Analg.* 114, 759–770. doi:10.1213/ANE.0b013e3182455ac2
- Minto, C.F., Schnider, T.W., Egan, T.D., Youngs, E., Lemmens, H.J., Gambus, P.L., Billard, V., Hoke, J.F., Moore, K.H., Hermann, D.J., Muir, K.T., Mandema, J.W., Shafer, S.L., 1997. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 86, 10–23.
- Monk, T.G., Saini, V., Weldon, B.C., Sigl, J.C., 2005. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth. Analg.* 100, 4–10. doi:10.1213/01.ANE.0000147519.82841.5E
- Myles, P.S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A., Chan, M.T.V., 2004. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 363, 1757–1763. doi:10.1016/S0140-6736(04)16300-9
- Nishihara, F., Saito, S., 2002. Pre-ictal bispectral index has a positive correlation with seizure duration during electroconvulsive therapy. *Anesth. Analg.* 94, 1249–1252, table of contents.
- Perez-Garcia, G., Meneses, A., 2008. Memory formation, amnesia, improved memory and reversed amnesia: 5-HT role. *Behav. Brain Res.* 195, 17–29.
- Piriou, V., Chiari, P., Lehot, J.J., Foëx, P., Arvieux, C.C., 1999. Effects of propofol on haemodynamics and on regional blood flows in dogs submitted or not to a volaemic expansion. *Eur J Anaesthesiol* 16, 615–621.
- Punjasawadwong, Y., Boonjeungmonkol, N., Phongchiewboon, A., 2007. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* CD003843. doi:10.1002/14651858.CD003843.pub2

- Puri, G.D., 2001. Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide administration. *Br J Anaesth* 86, 141–142.
- Quenouille, M. H., 1956: Notes on bias in estimation. *Biometrika*, 43, S.353ff
- Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C.M., Suri, J.S., 2006. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 44, 1031–1051.
- Rampil, I.J., 1998. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89, 980–1002.
- Rhudy, J.L., Bartley, E.J., Williams, A.E., McCabe, K.M., Chandler, M.C., Russell, J.L., Kerr, K.L., 2010. Are there sex differences in affective modulation of spinal nociception and pain? *J Pain* 11, 1429–1441. doi:10.1016/j.jpain.2010.04.003
- Rhudy, J.L., France, C.R., 2007. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain* 128, 244–253. doi:10.1016/j.pain.2006.09.024
- Rhudy, J.L., Williams, A.E., McCabe, K.M., Rambo, P.L., Russell, J.L., 2006. Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain* 126, 221–233. doi:10.1016/j.pain.2006.06.027
- Saba, W., Goutal, S., Kuhnast, B., Dollé, F., Auvity, S., Fontyn, Y., Cayla, J., Peyronneau, M.-A., Valette, H., Tournier, N., 2015. Differential influence of propofol and isoflurane anesthesia in non-human primate on the brain kinetics and binding of [(18) F]DPA-714, a PET imaging marker of glial activation. *Eur. J. Neurosci.* doi:10.1111/ejn.12946
- Saidman, L.J., Eger, E.I., 1964. Effect of Nitrous Oxide and of Narcotic Premedication on the Alveolar Concentration of Halothane required for Anesthesia. *Anesthesiology* 25, 302–306.

- Sahinovic, M.M., Eleveld, D.J., Kalmar, A.F., Heeremans, E.H., De Smet, T., Seshagiri, C.V., Absalom, A.R., Vereecke, H.E.M., Struys, M.M.R.F., 2014. Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia. *Anesth. Analg.* 119, 288–301. doi:10.1213/ANE.0000000000000274
- Sandrini, G., Arrigo, A., Bono, G., Nappi, G., 1993. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia* 13, 21–27.
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., Willer, J.C., 2005. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog. Neurobiol.* 77, 353–395. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.11.003
- Schaible, H.G., Schmidt, R.F., 1983. Responses of fine medial articular nerve afferents to passive movements of knee joints. *J. Neurophysiol.* 49, 1118–1126.
- Schmidt, G.N., Müller, J., Bischoff, P., 2008. Measurement of the depth of anaesthesia. *Anaesthesist* 57, 9–30, 32–36. doi:10.1007/s00101-007-1294-6
- Schnider, T.W., Minto, C.F., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B., Shafer, S.L., Youngs, E.J., 1998. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 88, 1170–1182.
- Schouenborg, J., Kalliomäki, J., 1990. Functional organization of the nociceptive withdrawal reflexes. I. Activation of hindlimb muscles in the rat. *Exp Brain Res* 83, 67–78.
- Seitsonen, E.R.J., Korhonen, I.K.J., van Gils, M.J., Huiku, M., Lötjönen, J.M.P., Korttila, K.T., Yli-Hankala, A.M., 2005. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 49, 284–292. doi:10.1111/j.1399-6576.2005.00654.x

- Sessler, C.N., Gosnell, M.S., Grap, M.J., Brophy, G.M., O'Neal, P.V., Keane, K.A., Tesoro, E.P., Elswick, R.K., 2002. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 1338–1344. doi:10.1164/rccm.2107138
- 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.
- Shahani, B., 1970. Flexor reflex afferent nerve fibres in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 33, 786–791.
- Shahani, B.T., Young, R.R., 1971. Human flexor reflexes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 34, 616–627.
- Singh, H., Sakai, T., Matsuki, A., 1999. Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency. *Eur J Anaesthesiol* 16, 610–614.
- Skljarevski, V., Ramadan, N.M., 2002. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain* 96, 3–8.
- Smith, W.D., Dutton, R.C., Smith, N.T., 1996. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 84, 38–51.
- Stoelting, R.K., Longnecker, D.E., Eger, E.I., 1970. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology* 33, 5–9.
- Struys, M.M., De Smet, T., Depoorter, B., Versichelen, L.F., Mortier, E.P., Dumortier, F.J., Shafer, S.L., Rolly, G., 2000. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 92, 399–406.

- Tukey, J. W. (1958): *The Teaching of Concrete Mathematics*. The American Mathematical Monthly, Bd. 65, Januar 1958, S. 1-9.
- Von Dincklage, F., 2015. [Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia: Relevance, current scientific status, and clinical practice]. *Anaesthesist*. doi:10.1007/s00101-015-0080-0
- Von Dincklage, F., Hackbarth, M., Mager, R., Rehberg, B., Baars, J.H., 2010b. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* 104, 201–208. doi:10.1093/bja/aep357
- Von Dincklage, F., Hackbarth, M., Schneider, M., Baars, J.H., Rehberg, B., 2009b. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res.* 1260, 24–29. doi:10.1016/j.brainres.2009.01.001
- Von Dincklage, F., Send, K., Hackbarth, M., Rehberg, B., Baars, J.H., 2009a. Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. *Br J Anaesth* 102, 244–250. doi:10.1093/bja/aen351
- Von Dincklage, F., Velten, H., Rehberg, B., Baars, J.H., 2010a. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* 104, 740–745. doi:10.1093/bja/aeq099
- Wakeling, H.G., Zimmerman, J.B., Howell, S., Glass, P.S., 1999. Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness? *Anesthesiology* 90, 92–97.
- Weissman, C., 1990. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 73, 308–327.

Willer, J.C., 1985. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res.* 331, 105–114.

Willer, J.C., Ernst, M., 1986. Diazepam reduces stress-induced analgesia in humans. *Brain Res.* 362, 398–402.

Willer, J.C., Roby, A., Le Bars, D., 1984. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 107 ( Pt 4), 1095–1112.

# Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

## Abbildungen

Abbildung 1: Das hierarchische Interaktionsmodell .....	17
Abbildung 2: Individuelle Werte der Prädiktoren vor Larynxmaskeneinlage und Hautschnitt .....	30
Abbildung 3: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes. ....	35
Abbildung 4: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven für den Noxious Stimulation Response Index sowie die Wirkort-Konzentrationen von Remifentanyl und Propofol.....	41

## Tabellen

<b>Tabelle 1:</b> Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der sechs Prädiktoren zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes, der Larynxmaskeninsertion und des Hautschnittes.....	28
<b>Tabelle 2:</b> Häufigkeiten der unterschiedlichen Bewegungsreaktionen während der Larynxmaskeneinlage und des Hautschnitts.....	28
<b>Tabelle 3:</b> Häufigkeiten der Herzfrequenzanstiege während der Larynxmaskeneinlage und des Hautschnitts.....	29
<b>Tabelle 4:</b> Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Studienpopulation für Bewegungsreaktionen.....	32
<b>Tabelle 5:</b> Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Studienpopulation für Reaktionen der Herzfrequenz.....	32

# Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Cornelia Correll, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Untersuchung der Eignung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes, des Bispektralindex, des Composite Variability Index, des Noxious Stimulation Response Index und der Medikamentenkonzentrationen von Propofol und Remifentanil zur Messung der Analgesietiefe unter Allgemeinanästhesie

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. “

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der umseitigen gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

# Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Cornelia Correll hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Von Dincklage, F., Correll, C., Schneider, M.H.N., Rehberg, B., Baars, J.H.,,  
Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability  
Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during  
general anaesthesia., Anaesthesia 2012

Gesamtbeitrag insgesamt ca. 20%

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Beitrag zu Planung und Entwicklung des Messaufbaus
- Selbstständige Patientenrekrutierung
- Selbstständige Durchführung von Messungen
- Datenverarbeitung und Datenauswertung unter Anleitung
- Beitrag zur Ausformulierung der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Teilpublikationen

Von Dincklage, F., Correll, C., Schneider, M.H.N., Rehberg, B., Baars, J.H., 2012. Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia* 67, 899–905. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07187.x

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei PD Dr. med. Jan Baars für die Überlassung des Themas und die umfassende Einführung in die Methodik bedanken.

PD Dr. med. Falk von Dincklage hat mit seiner Akribie, seinem steten Antrieb und seiner ständigen Bereitschaft zur kritischen Diskussion maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ihm gebührt großer Dank!

Zudem möchte ich mich bei meiner Mutter, Barbara Reiter, für die immer währende Unterstützung, Motivation und die eingehende Durchsicht meiner Arbeit bedanken.

Ebenso danken möchte ich meinem Vater, Bruno Reiter, für die Ermunterung und Anteilnahme, während dieser Zeit.

Meinen Freunden danke ich für das entgegengebrachte Verständnis und die vielen motivierenden Worte und Aufmunterungen.

Mein größter Dank aber gilt meiner Familie, die eine lange Zeit der Entbehrung tapfer ertragen hat und allen voran meinem Ehemann, Alexander Correll, der mich in dieser Zeit unermüdlich unterstützt und motiviert hat. Ohne seine Rückendeckung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

*Cornelia Correll*