

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CCM/CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Eignung nozizeptiver Reflexe zur
Quantifizierung der endogenen Schmerzmodulation und zur
Beurteilung der Analgesie unter Allgemeinanästhesie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carlo Alexander Jurth

aus Berlin

Datum der Promotion: 1. März 2019

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	1
1 Einleitung	3
1.1 Schmerz und Nozizeption.....	3
1.2 Nozizeptive Reflexe	4
1.3 Zielsetzung der kumulativen Dissertation	6
2 Methodik	7
2.1 Elektrophysiologische Methodik.....	7
2.2 Studie A.....	8
2.3 Studie B	9
2.4 Studie C	10
3 Ergebnisse	11
3.1 Studie A.....	11
3.2 Studie B	12
3.3 Studie C	13
4 Diskussion	14
4.1 Studie A: Die Reliabilität der endogenen Schmerzmodulation.....	14
4.2 Studie B: Die Genauigkeit der automatisierten NFR-Detektion	15
4.3 Studie C: PDRT und NFRT zur Beurteilung der perioperativen Analgesie.....	17
Literaturverzeichnis.....	19
Eidesstattliche Versicherung	21
Anteilsklärung	22
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	23
Publikation zu Studie A:.....	23
Publikation zu Studie B:.....	28
Publikation zu Studie C:.....	40
Lebenslauf	50
Komplette Publikationsliste	52
Danksagung	53

Abstrakt

Einleitung: Nozizeptive Reflexe wie der Nozizeptive Flexorenreflex (NFR) und der Pupillendilatationsreflex (PDR) werden zur Quantifizierung von Schmerz und Nozizeption bei wachen und sedierten Patienten verwendet. Jedoch gibt es bisher über die Genauigkeit dieser Methoden in den unterschiedlichen Einsatzgebieten nur wenige Daten. Wir führten daher drei Studien durch: In Studie A untersuchten wir die Test-Retest-Reliabilität der endogenen Schmerzmodulation des NFR durch einen konditionierenden Stimulus, um zu prüfen, ob sich der NFR als Maß der körpereigenen Schmerzhemmung eignet. In Studie B untersuchten wir, wie genau sich der NFR automatisiert im Elektromyogramm (EMG) erkennen lässt und optimierten diese automatisierte Reflexdetektion. In Studie C untersuchten wir, wie genau sich der akute postoperative Schmerz und die Aufwachdauer nach einer Operation anhand der noch während der Allgemeinanästhesie gemessenen nozizeptiven Reflexe NFR und PDR vorhersagen lassen.

Methodik: In Studie A bestimmten wir das Ausmaß der Conditioned Pain Modulation (CPM) von 40 gesunden Probanden zu zwei Zeitpunkten anhand der Änderung von NFR und subjektiver Schmerzbewertung durch einen schmerzhaften Heißwasserstimulus im Vergleich zur Änderung durch einen schmerzlosen Kontrollstimulus. In Studie B verglichen wir in zwei Datensätzen von je 60 gesunden Probanden verschiedene Kriterien und deren Schwellenwerte zur automatisierten NFR-Detektion im EMG mit dem Goldstandard, der Bewertung durch Experten, und entwickelten zur Verbesserung der Reflexdetektion multivariable Modelle. In Studie C untersuchten wir den PDR und den NFR vor und während einer Allgemeinanästhesie an 110 Patienten zur primären Hüftarthroplastik sowie die Aufwachdauer und das Schmerzausmaß nach der Allgemeinanästhesie.

Ergebnisse: Studie A zeigte eine gute Test-Retest-Reliabilität der CPM des NFR sowie der CPM der subjektiven Schmerzbewertung. Studie B zeigte für die automatisierte NFR-Detektion durch den EMG-Parameter Interval-Peak-Z-Score eine hohe Übereinstimmung mit der Bewertung durch Experten, die durch Einbezug weiterer EMG-Parameter mittels multivariabler Modelle signifikant verbessert werden konnte. Studie C zeigte, dass die unter Allgemeinanästhesie bestimmten Schwellenwerte des PDR und des NFR mit der Aufwachdauer korrelieren und dass der Schwellenwert des PDR auch mit dem akuten postoperativen Schmerz korreliert.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse aus Studie A zeigen, dass der NFR geeignet ist, die endogene Schmerzmodulation reliabel abzubilden. Die Ergebnisse aus Studie B zeigen, dass der NFR mit einer hohen Genauigkeit automatisiert im EMG erkannt werden kann und multivariable Modelle diese Reflexdetektion noch weiter verbessern können. Die Ergebnisse aus Studie C zeigen, dass die nozizeptiven Reflexe auch unter Allgemeinanästhesie in der Lage sind, die Balance zwischen Nozizeption und Analgesie widerzuspiegeln.

Abstract

Introduction: Nociceptive reflexes like the nociceptive flexion reflex (NFR) or the pupillary dilation reflex (PDR) are used to measure pain and nociception in wake patients and patients under sedation. However the accuracy of these methods regarding their different fields of application is unknown. We therefore conducted three studies: in study A we measured the test-retest reliability of the endogenous pain modulation of the NFR by a conditioning stimulus, in order to examine, if the NFR is able to measure the individual ability to inhibit pain. In study B we investigated, how accurate the NFR can be scored automatically in electromyography (EMG) recordings and optimized this automatic NFR scoring procedure. In study C we investigated, how accurate immediate postoperative pain and delayed tracheal extubation can be predicted by the nociceptive reflexes PDR and NFR measured during general anaesthesia.

Method: In study A we measured the conditioned pain modulation (CPM) in 40 healthy participants at two sessions through the changes in size of the NFR and in subjective pain ratings caused by a painful hot water stimulus compared to the changes caused by a painless control stimulus. In study B we compared different EMG scoring criteria and their thresholds for automatic NFR detection with expert ratings in two independent data sets derived from 60 healthy participants each and calculated multivariable classification models to improve the automatic NFR detection. In study C we measured the PDR and NFR of 110 patients before and during general anaesthesia for primary hip arthroplasty.

Results: Study A showed a good test-retest reliability for the CPM of the NFR and the CPM of pain ratings as measures of endogenous pain modulation. Study B showed that in automatic NFR detection by single scoring criteria the Interval-Peak-Z-Score matches the expert ratings with highest accuracy, while multivariable EMG scoring criteria further increase this accuracy significantly. Study C showed that the PDR and NFR thresholds measured during general anaesthesia correlate with delayed tracheal extubation and the PDR threshold correlate with the immediate postoperative pain.

Conclusions: Our results from study A show that the NFR is a reliable measure of endogenous pain modulation. Our results from study B show that the NFR can be automatically detected with high accuracy, which can be further improved by multivariable EMG classification models. Our results from study C show that nociceptive reflexes measured during general anaesthesia reflect the balance between nociception and analgesia.

1 Einleitung

Schmerz und dessen Behandlung haben einen hohen klinischen, gesellschaftlichen sowie ökonomischen Stellenwert. Die Prävalenz von chronischen Schmerzen wird mit rund 20 % weltweit angegeben.¹ Dabei kann Schmerz zu einer multifaktoriellen Belastung mit reduzierter Mobilität und einem erheblichen Verlust an Lebensqualität sowie erhöhter Mortalität führen.^{2,3} Hieraus folgen nicht zuletzt sozioökonomische Kosten, welche die medizinische Behandlung sowie die eingeschränkte Erwerbsfähigkeit einschließen. Die aus chronischem Schmerz resultierenden Kosten werden beispielsweise in den USA auf jährlichen 560 bis 635 Milliarden US Dollar geschätzt und liegen über den Kosten von Herzkreislauf- oder Krebserkrankungen.⁴

Schmerz kann prinzipiell unterschiedlich klassifiziert werden, wobei im zeitlichen Verlauf zwischen akutem Schmerz und chronischem Schmerz, welcher mehr als 3-6 Monate persistiert, unterschieden wird.⁵ Die Mechanismen, die zur Chronifizierung von Schmerz führen, sind komplex und nicht vollständig geklärt, wobei biologische, psychosoziale und umweltbezogene Faktoren eine Rolle spielen.⁶ Eine gestörte endogene Schmerzmodulation, das heißt eine gestörte körpereigene Hemmung der peripheren Schmerzwahrnehmung, ist dabei von besonderem Interesse, da sie die Schmerzchronifizierung zu begünstigen scheint.⁷

Im Rahmen der chirurgischen Patientenversorgung ist moderater bis starker akuter postoperativer Schmerz ein häufiges Problem bei bis zu 75 % aller Patienten, was wiederum zu chronischem Schmerz führen kann.⁸ Chronischer postoperativer Schmerz ist folglich auch ein häufiges Problem, das je nach Art der Operation 5-75 % aller Patienten betrifft.⁹ Daher ist eine adäquate und zielgerichtete perioperative Schmerztherapie ein zentraler Baustein, um akute und chronische postoperative Schmerzen und deren potentielle Folgen zu reduzieren.⁹

Da Schmerz während der Allgemeinanästhesie beim bewusstlosen Patienten nicht direkt gemessen werden kann, wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Verfahren zur Messung von Nozizeption, welche die sensorischen Verarbeitungsprozesse von Schmerz auf neuronaler Ebene bezeichnet, entwickelt.¹⁰ Hierbei erwies sich die elektrophysiologische Messung von nozizeptiven Reflexen als eines der vielversprechendsten Verfahren zur Messung von Nozizeption auch unter Allgemeinanästhesie.^{11,12} Das Ziel dieser kumulativen Dissertation, bestehend aus drei Studien, war es, das Monitoring von Schmerz und Nozizeption durch die nozizeptiven Reflexe zu untersuchen, um dieses für die klinische und wissenschaftliche Anwendung zu optimieren.

1.1 Schmerz und Nozizeption

Schmerz ist von der International Association for the Study of Pain (IASP) als „unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“ definiert.¹³ Von Schmerz abzugrenzen ist Nozizeption, welche die neurophysiologische Signaltranslation vom sensorisch erfassten schmerzhaften Stimulus bis zum zentralen Cortex beschreibt.¹³ Hierbei wird ein schmerzhafter Stimulus, welcher mechanischer, thermischer oder

chemischer Natur sein kann, von spezifischen Rezeptoren, den Nozizeptoren, erfasst. Nozizeptoren sind periphere Nervenendigungen afferenter Neuronen verschiedener Faserqualitäten, nämlich nicht myelinisierter C-Fasern und dünn myelinisierter A-delta-Fasern, die den Stimulus in Aktionspotentiale überführen. Das nozizeptive Signal wird dann über die Hinterwurzel des Rückenmarks und aufsteigende Bahnen vorwiegend im kontralateralen spinothalamischen Trakt verschaltet. Abgesehen von einigen Nebenbahnen wird dieses Signal über das thalamocorticale System bis in den Cortex geleitet, wo es zu verschiedenen Qualitäten bewertet wird.¹⁴

Im klinischen Alltag findet die Bewertung von Schmerz bei wachen Patienten meist durch subjektive Selbsteinschätzung auf Schmerzskaleten statt.¹⁵ Die Bewertung von Nozizeption bei bewusstlosen Patienten unter Allgemeinanästhesie erfolgt meist durch Fremdeinschätzung anhand vegetativer Reaktionen von Herzfrequenz, Blutdruck, Lakrimation oder Bewegung auf Schmerzreize¹⁶⁻¹⁸, welche jedoch weder hoch spezifisch noch sensitiv sind.¹⁰ Das genaue Messen von Schmerz und Nozizeption ist notwendig, um eine zielgerichtete Analgesie durchzuführen. Eine unzureichende Analgesie kann zu potentiell schädlichen Reaktionen wie akutem und chronischem postoperativem Schmerz, hämodynamischer Instabilität, verstärkter endokrin-metabolischer Stressantwort, Wundinfektion und reduzierter gastrointestinaler Motilität führen.^{16,17,19} Eine übermäßige Analgesie erhöht das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie Bradykardie, Hypotonie, Übelkeit, Atemdepression, verlängerte Aufwachdauer sowie Hyperalgesie.^{10,18} Daher sind zur bedarfsorientierten Analgesie spezifische und sensitive Messverfahren von Analgesie und Nozizeption erforderlich. Eine Möglichkeit, sowohl unzureichende als auch übermäßige Analgesie zu messen, besteht in der Anwendung nozizeptiver Reflexe.

1.2 Nozizeptive Reflexe

1.2.1 Der Pupillendilatationsreflex

Der Pupillendilatationsreflex (PDR) beschreibt die Dilatation der Pupille als Reaktion auf einen nozizeptiven Stimulus. Die Pupillomotorik ist von zwei antagonistischen autonomen Systemen gesteuert, wobei eine sympathische Aktivierung des Radialmuskels zur Dilatation und die parasympathische Aktivierung des Sphinkter pupillae zur Konstriktion führt. Im Wachzustand erfolgt der PDR wahrscheinlich durch sympathische Aktivierung nach nozizeptiver Stimulation und spinaler Verschaltung über das limbische System.²⁰ Unter Allgemeinanästhesie erfolgt der PDR dagegen wohl durch parasympathische Inhibition nach nozizeptiver Stimulation und spinaler Verschaltung über das Mesencephalon.²¹ Die experimentelle Stimulation des PDR erfolgt meist durch elektrische Stimuli, deren Effekt mittels Infrarotpupillometrie aufgezeichnet wird. Die Reflexbewertung erfolgt anhand der Veränderung des Pupillendurchmessers (**Abbildung 1**).²²

Der PDR korreliert gut mit dem subjektiven Schmerzempfinden sowie der verabreichten Dosis analgetischer Substanzen.^{23,24} Unter Allgemeinanästhesie kann der PDR Bewegungsreaktionen vorhersagen und als Monitor von Analgesie den postoperativen Schmerz und Analgetikabedarf reduzieren.^{11,25} Daher wird der PDR zur Quantifizierung von Schmerz und Nozizeption bei wachen und sedierten Patienten eingesetzt.²²

1.2.2 Der Nozizeptive Flexorenreflex

Der Nozizeptive Flexorenreflex (NFR) ist ein polysynaptisch verschalteter und multisegmental aufgebauter spinaler Schutzreflex, welcher ein protektives Zurückziehen der betroffenen Extremitäten auf potentiell schädliche Reize bewirkt. Den afferenten Teil des Reflexbogens bilden nozizeptive A-delta- und C-Fasern, welche auf spinaler Ebene polysynaptisch verschaltet werden. Diese spinalen Interneuronen sind über auf- und absteigenden Bahnen mit supraspinalen Zentren verbunden. Am Ende des rein spinalen Reflexbogens werden die Motoneuronen des Vorderhorns aktiviert und es folgt die Muskelkontraktion der ipsilateralen Seite.²⁶

Die experimentelle Stimulation des NFR erfolgt typischerweise im Bereich des Malleolus lateralis durch elektrische Stimulation des Nervus suralis. Das Effektororgan stellt der ipsilaterale Musculus biceps femoris dar, dessen Reflexantwort im Elektromyogramm (EMG) gemessen wird (**Abbildung 1**). Im Rahmen der Forschung zu Schmerz und Nozizeption wird die latenzspezifische RIII Komponente des NFR, der RIII Reflex, regelhaft genutzt, dessen reflexspezifisches Zeitfenster etwa zwischen 90 und 180 ms nach der Stimulation liegt.²⁶ Den Goldstandard der elektromyographischen Reflexbewertung stellt die Bewertung durch Experten dar, wobei auch computergestützte elektronische Verfahren existieren, die diese Expertenmeinung nachbilden. Eine Übersicht über die gängigen mathematischen Kriterien zur automatisierten Reflexbewertung des NFR bietet die Arbeit von Rhudy und France.²⁷

Der NFR und sein Schwellenwert korrelieren gut mit dem Schmerzempfinden und der subjektiven Schmerzschwelle sowie mit der verabreichten Dosis analgetischer Substanzen.^{26,28,29} Außerdem ist der NFR in der Lage, Bewegungsreaktionen auf einen Schmerzreiz unter Allgemeinanästhesie vorherzusagen.^{12,30} Daher wird der NFR beim Menschen ebenfalls zur Quantifizierung von Schmerz und Nozizeption bei wachen und sedierten Patienten verwendet.²⁶

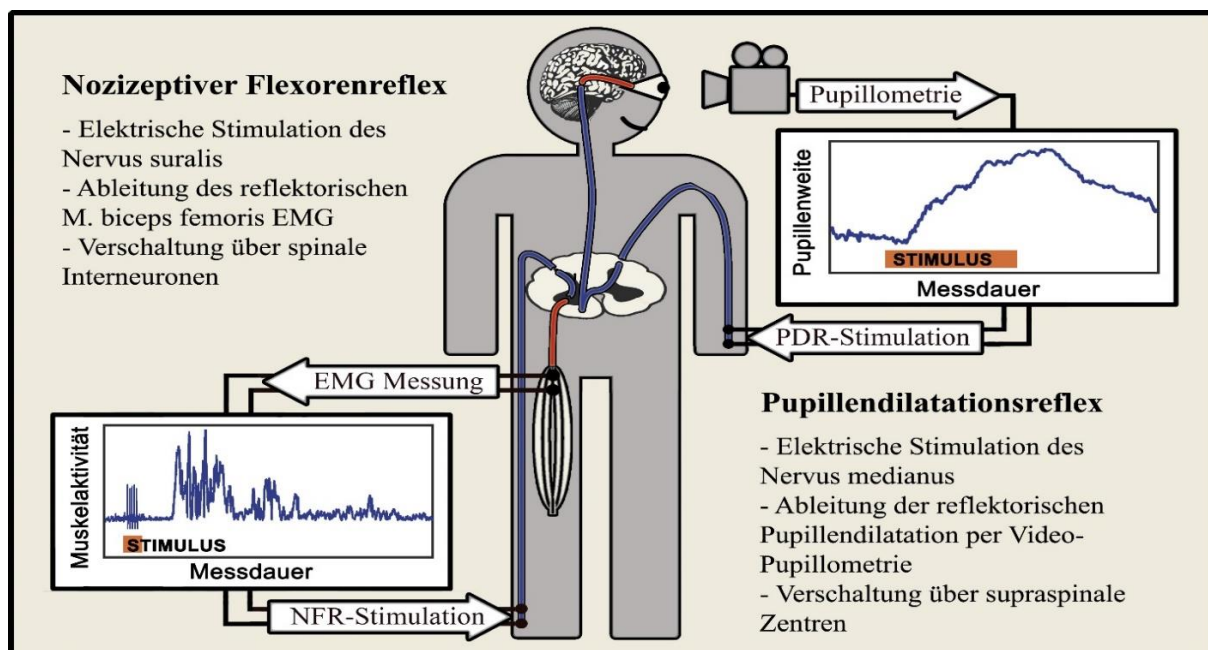


Abbildung 1: Methodischer Messaufbau zur NFR und PDR Stimulation. Gezeigt sind die Stimulations- und Ableitungsprinzipien beider Reflexe sowie die prinzipielle neuronale Verschaltung.

1.3 Zielsetzung der kumulativen Dissertation

Das Ziel dieser kumulativen Dissertation, bestehend aus drei Studien, war es, die Genauigkeit der Messung von Schmerz und Nozizeption durch nozizeptive Reflexe zu untersuchen, die bestehenden Verfahren zu verbessern und deren klinische Anwendung zu prüfen.

Einen wichtigen Aspekt der physiologischen Verarbeitung von Schmerz stellt die körpereigene Schmerzhemmung dar, welche durch Conditioned Pain Modulation (CPM) quantifiziert werden kann.⁷ Die CPM bezeichnet das Konzept, dass die auf einen schmerzhaften Teststimulus folgende Schmerzreaktion durch einen parallel verabreichten zweiten schmerzhaften Reiz, den sogenannten konditionierenden Stimulus, moduliert werden kann. Es wird davon ausgegangen, dass der konditionierende Stimulus über zentrale Wirkung die von supraspinal absteigenden schmerzhemmenden Bahnen aktiviert und so nozizeptive spinale Signale hemmt.³¹ Eine Veränderung dieser körpereigenen Schmerzhemmung wurde für verschiedene chronische Schmerzsyndrome gezeigt und gilt als möglicher Prädiktor für die Schmerzchronifizierung.⁷ Dennoch ist die Reliabilität der CPM des NFR bisher unbekannt.

In **Studie A** untersuchten wir daher folgende Fragestellung: „***Welche Test-Retest-Reliabilität hat die CPM des NFR als Maß der endogenen Schmerzmodulation von gesunden Probanden im Vergleich zur CPM der subjektiven Schmerzbewertung?***“

Damit der NFR als klinisches Korrelat der Balance zwischen Analgesie und Nozizeption angewendet werden kann, muss dieser genau gemessen und erkannt werden können. Zur automatisierten Reflexdetektion bedarf es insbesondere geeigneter mathematischer Kriterien, um das gemessene EMG-Reflexsignal zu analysieren. Die Signaleigenschaften selbst können dabei die Reflexdetektion ebenfalls beeinflussen.

In **Studie B** prüften wir daher folgende Fragestellungen: „***Wie genau lässt sich der NFR durch die automatisierte EMG-Analyse anhand verschiedener mathematischer Kriterien erkennen, welche Schwellenwerte haben diese Kriterien und wie lässt sich die NFR-Detektion unter Berücksichtigung der EMG-Signaleigenschaften noch verbessern?***“

Zur klinischen Steuerung der Analgesie durch nozizeptive Reflexe bedarf es einer Korrelation dieser Reflexe mit Analgesie assoziierten Parametern. Während einer Allgemeinanästhesie kann eine verlängerte Aufwachdauer als Parameter für eine überdosierte Analgesie gelten, während eine unterdosierte Analgesie zu akuten postoperativen Schmerzen führen kann.

In **Studie C** untersuchten wir daher folgende Fragestellung: „***Wie genau lassen sich der akute postoperative Schmerz und die Aufwachdauer nach einer Operation anhand der noch während der Allgemeinanästhesie gemessenen nozizeptiven Reflexe NFR und PDR vorhersagen?***“

2 Methodik

2.1 Elektrophysiologische Methodik

2.1.1 Messaufbau zur Bestimmung des Pupillendilationsreflexes

Der Pupillendilationsreflex (PDR) wurde durch Stimulation am Unterarm ausgelöst und durch die Reaktion der Pupille gemessen. Die elektrische Stimulation des PDR erfolgte in **Studie C** mittels Hautelektroden über dem Nervus ulnaris am distalen Unterarm mit einem tetanischen Stimulus von 5 s Dauer mit einer Frequenz von 100 Hz. Die Pupille wurde für 13 s mit einer Infrarotkamera aufgenommen, wobei der Stimulus 3 s nach Aufnahmebeginn appliziert wurde. Am untersuchten Auge wurde das Hintergrundlicht durch eine Kappe minimiert, das andere Auge blieb geschlossen (AlgiScan, IDMED, Marseille, France). Die Reflexgröße wurde beim wachen Patienten als relative Größenänderung der Pupille nach einem 3 mA Stimulus quantifiziert. Unter Allgemeinanästhesie war die Reflexschwelle bei aufsteigender Stimulusintensität von 20, 40 und 60 mA als die Stromstärke definiert, welche zu einer Pupillendilatation von mindestens 6 % führte.²⁵

2.1.2 Messaufbau zur Bestimmung des Nozizeptiven Flexorenreflexes

Der Nozizeptive Flexorenreflex (NFR) wurde durch Stimulation am Fuß ausgelöst und die muskuläre Antwort am ipsilateralen Oberschenkel gemessen. Die computergestützte elektrische Stimulation erfolgte über Hautelektroden am lateralen Malleolus im Verlauf des Nervus suralis. Der elektrische Stimulus bestand aus fünf Rechteckpulsen von 1 ms Dauer mit einer Frequenz von 200 Hz (DS5, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK). Die repetitive NFR-Stimulation erfolgte mit einem Interstimulusintervall von 10 s, welches mit $\pm 20\%$ randomisiert war, um die Vorhersehbarkeit für die Probanden zu reduzieren. Die durch die Stimulation ausgelöste Kontraktion des Musculus biceps femoris wurde mittels Hautelektroden über dem lateralen distalen Muskelbauch elektromyographisch gemessen. Das EMG-Signal wurde zwischen 2 und 10000 Hz durch einen Bandpassfilter gefiltert, um einen Faktor von 10000 verstärkt (g.BSamp, g.tec, Schiedlberg, Austria; Neuropac Four Mini, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) und mit einer Samplingrate von 2 kHz digitalisiert (Power1401mk II, CED Ltd., Cambridge, UK). Anschließend erfolgte die digitale Signalanalyse und Reflexbewertung im zeitlich spezifischen Reflexintervall, welches zwischen 90 und 180 ms nach Stimulus lag.

In **Studie A** wurde die Reflexgröße bei gleichbleibender Stromstärke mittels Interval-Mean-Z-Score analysiert. In **Studie B** wurden verschiedene NFR-Stimulationsalgorithmen und Interstimulusintervalle verwendet, um die Kriterien zur automatisierten Bestimmung der Reflexschwelle unabhängig von den Stimulationsparametern zu verbessern. In **Studie C** wurde durch Applikation eines kontinuierlichen Algorithmus zur NFR-Stimulation die Reflexschwelle mittels Interval-Peak-Z-Score automatisch bestimmt.³² Die Reflexschwelle entsprach der Stromstärke, bei der ein Reflex mit 50 %-Wahrscheinlichkeit auftrat.

2.2 Studie A

2.2.1 Studiendesign

Zur Bestimmung der Test-Retest-Reliabilität der CPM als Maß der endogenen Schmerzmodulation führten wir nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité Berlin elektrophysiologische Messungen an 40 gesunden Probanden an zwei Zeitpunkten im Abstand von 28 Tagen durch. Um die CPM zu quantifizieren, untersuchten wir den Einfluss eines schmerzhaften konditionierenden Heißwasser-Stimulus sowie eines schmerzlosen Kontroll-Stimulus auf das Ausmaß des NFR einerseits und auf die subjektive Schmerzbewertung andererseits. Dabei wurde die Test-Retest-Reliabilität der CPM des NFR sowie der CPM der subjektiven Schmerzbewertung zwischen beiden Messzeitpunkten durch lineare Korrelationen und Intraclass Correlations Coefficients (ICCs) berechnet, um so zu bestimmen, wie sich die endogene Schmerzmodulation der einzelnen Probanden zwischen den beiden Messzeitpunkten unterscheidet.

2.2.2 Studienablauf

Die Probanden wurden zunächst unterrichtet, während der NFR-Stimulation jeden elektrischen Teststimulus sowie den konditionierenden Stimulus auf einer numerischen Schmerzskala (NRS), die von 0 = „kein Schmerz“ bis 100 = „stärkster vorstellbarer Schmerz“ reichte, zu bewerten. Nach einer kurzen NFR-Stimulation mit unterschiedlicher Stromstärke zur Eingewöhnung folgte die wiederholte NFR-Stimulation zur Bestimmung der CPM mit gleichbleibender Stromstärke. Diese Stromstärke entsprach einer individuellen Schmerzbewertung von 50 auf der NRS. Zur CPM-Bestimmung erfolgte die elektrische Stimulation des NFR in einer Serie von insgesamt 75 elektrischen Teststimuli: 15 Teststimuli zum Erreichen eines Gleichgewichtszustandes, 20 Teststimuli vor dem konditionierenden Stimulus, 20 Teststimuli während des konditionierenden Stimulus und 20 Teststimuli nach dem konditionierenden Stimulus.

Der konditionierende Stimulus wurde an der zur NFR-Stimulation kontralateralen Hand durch Eintauchen in ein Wasserbad appliziert. Das Wasserbad hatte in randomisierter Reihenfolge entweder eine Temperatur von 46,5°C für den Heißwasser-Stimulus, um durch diese schmerzhafte Temperatur die CPM zu aktivieren, oder 33°C als schmerzlose Temperatur für den Kontroll-Stimulus. Nach einer kurzen Pause im Anschluss an die erste Stimulationsserie erfolgte die zweite Bestimmung der individuellen CPM, wie zuvor durch wiederholte elektrische NFR-Stimulation in einer Serie von insgesamt 75 Teststimuli, nun mit der entsprechend anderen Wasserbadtemperatur als konditionierenden Stimulus. Die individuelle CPM war definiert als relative Änderung von NFR-Größe und der subjektiven Schmerzbewertung der 20 Stimuli während des konditionierenden Stimulus im Vergleich zu den 20 Stimuli vor dem konditionierenden Stimulus.

2.3 Studie B

2.3.1 Studiendesign

Zur Bestimmung sowie der Verbesserung der Genauigkeit der automatisierten NFR-Detektion durch verschiedene mathematische Kriterien (**Tabelle 1**) erfolgten nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité Berlin elektrophysiologische Messungen in zwei Teilstudien an je 60 gesunden Probanden. Hierzu verglichen wir zunächst die einzelnen mathematischen Kriterien mit dem Goldstandard, der Bewertung anhand einer Expertenmeinung, in der Spezifikations-Studie und validierten unsere Ergebnisse dann an einem unabhängigen Datensatz aus der Validierungs-Studie. Um den NFR und dessen Reflexschwelle noch genauer erkennen zu können, berechneten wir für das Einzelkriterium mit der höchsten Genauigkeit eine multivariable logistische Regression unter Einschluss verschiedener EMG-Signaleigenschaften.

2.3.2 Studienablauf

Die Reflexbewertung von insgesamt 9000 EMG-Spuren, die kleine oder ausbleibende Reflexe nahe der Reflexschwelle zeigten, erfolgte unabhängig durch vier Experten. Zunächst wurden 5400 der EMG-Spuren aus der Spezifikations-Studie durch alle Experten mit der Frage bewertet, ob ein Reflex erkennbar war oder nicht, um so die Expertenmeinung festzustellen. Das mathematische Kriterium mit der höchsten Genauigkeit wurde ermittelt, indem die Expertenmeinung mit der automatisierten NFR-Detektion durch die Einzelkriterien verglichen wurde. Zu diesem Vergleich berechneten wir für alle Einzelkriterien aus den entsprechenden Receiver Operating Curves (ROC) die Areas Under the ROC Curves (AUC) sowie die Korrektklassifikationsraten bei ausgeglichener Spezifität und Sensitivität und mittelten diese Ergebnisse über alle Experten. Um das genaueste Einzelkriterium zur NFR-Detektion noch zu verbessern, berechneten wir daraus eine multivariable logistische Regression, welche zusätzlich EMG-Parameter (Mittelwert, Minimum, Maximum) verschiedener Reflexzeitintervalle und die Samplingrate enthielt. Die errechneten multivariablen Modelle zur NFR-Detektion wurden ebenfalls mit der Expertenmeinung verglichen, um ihre Genauigkeit zu beurteilen und sie mit den Einzelkriterien vergleichen zu können. Anschließend wurden die Ergebnisse in einem unabhängigen Datensatz validiert, indem erneut 3600 der EMG-Spuren aus der Spezifikations-Studie durch die vier Experten bewertet wurden. Diese Expertenmeinung wurde, wie oben beschrieben, mit der automatisierten NFR-Detektion sowohl durch die Einzelkriterien als auch durch die multivariablen Modelle mittels ROCs und Korrektklassifikationsraten verglichen, so dass deren Genauigkeit erneut bestimmt wurde. Zur Veranschaulichung der verbesserten Genauigkeit der NFR-Detektion durch die multivariablen Modelle berechneten wir zusätzlich die prozentuale Reduktion falscher Reflexbewertungen im Vergleich zum genauesten Einzelkriterium.

2.4 Studie C

2.4.1 Studiendesign

Zur Analyse des Einflusses der noch unter Allgemeinanästhesie gemessenen nozizeptiven Reflexe auf den akuten postoperativen Schmerz und die Aufwachdauer untersuchten wir nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité Berlin 110 orthopädische Patienten zur geplanten primären Hüftarthroplastik in Allgemeinanästhesie. Hierzu berechneten wir zunächst Spearman-Korrelationen von den vor und während der Allgemeinanästhesie gemessenen Schwellenwerten von PDR (PDRT) und NFR (NFRT) mit dem akuten postoperativen Schmerz und mit der Aufwachdauer. Neben den nozizeptiven Reflexen berechneten wir für eine Reihe von klinischen Parametern, für die ein Zusammenhang mit Schmerz und Nozizeption bekannt ist, ebenfalls Spearman-Korrelationen mit dem akuten postoperativen Schmerz und mit der Aufwachdauer. Anschließend berechneten wir sowohl für die Schwellenwerte der nozizeptiven Reflexe als auch für die erhobenen klinischen Parameter eine multivariable lineare Regression, um zu quantifizieren, wie stark der Einfluss der verschiedenen gemessenen Variablen auf den postoperativen Schmerz und die Aufwachdauer ist.

2.4.2 Studienablauf

Bei Einschluss der Patienten eine Woche vor der Operation erfolgte die Bestimmung der NFRT, die Bestimmung der Größe des PDR sowie die Erhebung verschiedener klinischer und schmerzspezifischer Patientenmerkmale (**vgl. Tabelle 2**). Die intraoperative und postoperative Versorgung der Patienten erfolgte unabhängig von der Studie und insbesondere alle Medikamentendosierungen oblagen dem zuständigen OP-Team. Die Narkoseeinleitung erfolgte prinzipiell standardisiert nach einer Prämedikation durch Midazolam mit Propofol und einem Opiat. Die Allgemeinanästhesie wurde anschließend standardisiert mit Propofol und Remifentanyl fortgeführt. Zur postoperativen Analgesie erfolgte die Therapie in standardisierten Dosierungen mit Metizamizol und Piritramid zu Beginn des operativen Faszienschlusses. Nach Faszienschluss wurde die Applikation von Remifentanyl beendet und die Propofoldosierung reduziert, bis die Applikation von Propofol nach Hautnaht ebenfalls beendet wurde. Die PDRT und die NFRT wurden direkt nach Hautnaht in randomisierter Reihenfolge gemessen. Die Extubation erfolgte anschließend nach dem Krankenhausstandard. Die Aufwachdauer war definiert als Zeitspanne zwischen Beginn der Reflexmessung direkt nach Hautnaht und der Extubation. Nach Extubation wurden die Patienten in den Aufwachraum gebracht, wo direkt nach Ankunft die Schmerzintensität durch die versorgende Pflegekraft erfragt wurde. Die subjektive Schmerzbewertung erfolgte hierbei auf der numerischen Schmerzskala von 0 = „kein Schmerz“ bis 100 = „stärkster vorstellbarer Schmerz“.

3 Ergebnisse

3.1 Studie A

Es wurden 36 Probanden in die Datenanalyse eingeschlossen, um die CPM des NFR und die CPM der Schmerzbewertung an zwei Messzeitpunkten zu vergleichen. Die mediane NFR-Größe (gemessen als Interval-Mean-Z-Score) der Teststimuli vor CPM und deren mediane Schmerzbewertung (gemessen als NRS) unterschieden sich nicht zwischen Test (NFR 7,3, Range 4,8 – 8,1; Schmerz 52, Range 48 – 55) und Retest (NFR 7,5, Range 5,6 – 8,6; Schmerz 52, Range 49 – 55). Der konditionierende Heißwasser-Stimulus wurde zu beiden Zeitpunkten als schmerzhaft empfunden (NRS: Test 53, Range 40 – 63; Retest 60, Range 55 – 65). Der Kontroll-Stimulus wurde zu beiden Zeitpunkten nicht als schmerzhaft empfunden (NRS 0, Range 0 – 0).

Auf Populationsebene zeigte sich eine signifikante prozentuale Veränderung der Schmerzbewertung der Teststimuli durch den konditionierenden Heißwasser-Stimulus sowohl zum Test mit -8,5 % (95 % CI: -15 % – -2 %) als auch zum Retest mit -8,8 % (95 % CI: -17 % – -1 %). Die entsprechende prozentuale Veränderung der NFR-Größe war aufgrund einer deutlich höheren Variabilität weder am Test mit -12,1 % (95 % CI: -28 % – 4 %) noch am Retest mit -11,5 % (95 % CI: -31 % – 8 %) signifikant. Die individuellen Veränderungen der Schmerzbewertung und der NFR-Größe durch den konditionierenden Stimulus sowie deren linearen Korrelationen zwischen Test und Retest zeigt **Abbildung 2**. Die ICCs zur Quantifizierung der Test-Retest-Reliabilität der CPM der subjektiven Schmerzbewertung ergaben 0,54 (95 % CI: 0,26 – 0,74) für den Heißwasser-Stimulus und 0,42 (95 % CI: 0,12 – 0,66) für den Kontroll-Stimulus. Die ICCs der CPM des NFR ergaben 0,42 (95 % CI: 0,12 – 0,66) für den Heißwasser-Stimulus und 0,07 (95 % CI: -0,26 – 0,39) für den Kontroll-Stimulus.

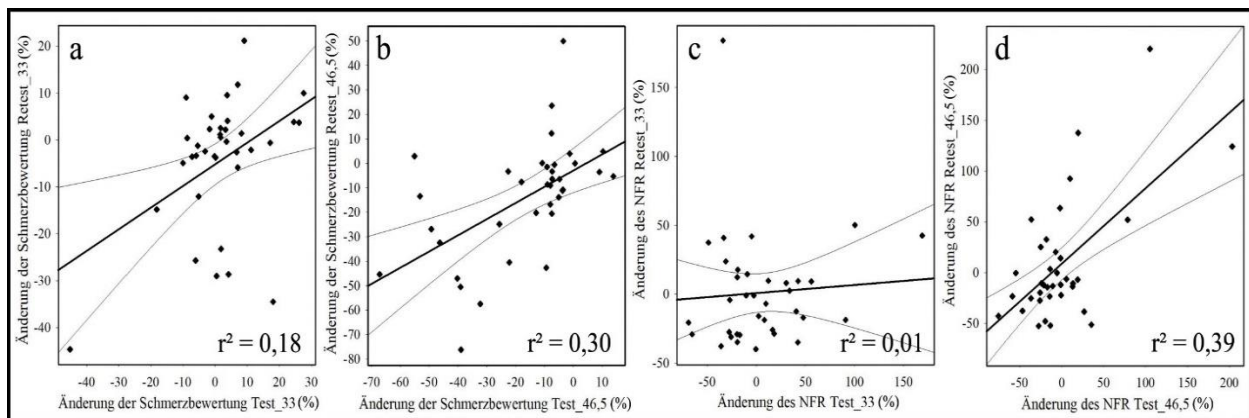


Abbildung 2: Lineare Korrelationen zwischen Test und Retest nach 28 Tagen. Die Änderungen der subjektiven Schmerzbewertung sind für den Kontroll-Stimulus von 33°C (a) und den Heißwasser-Stimulus von 46,5°C (b) gezeigt. Die Änderungen der NFR-Größe sind für den Kontroll-Stimulus von 33°C (c) und den Heißwasser-Stimulus von 46,5°C (d) gezeigt.

3.2 Studie B

Es wurden die EMG-Daten von 56 Probanden aus der Spezifikations-Studie und 60 Probanden aus der Validierungs-Studie zur Analyse der NFR-Detektionskriterien verwendet. Von den untersuchten EMG-Spuren bewerteten die Experten in der Spezifikations-Studie 3361 (62 %) als Reflex, 1206 (22 %) ohne Reflex und 833 (15 %) unterschiedlich und in der Validierungs-Studie 2123 (59 %) als Reflex, 797 (22 %) ohne Reflex und 680 (19 %) unterschiedlich.

Die ROC-Analyse der mathematischen Kriterien zur NFR-Detektion zeigte in beiden Teilstudien die beste Übereinstimmung mit der Expertenentscheidung für den Interval-Peak-Z-Score (**Tabelle 1**). Die multivariablen Modelle, basierend auf dem Interval-Peak-Z-Score, durch Hinzunahme der EMG-Parameter aus dem Reflexintervall, dem Baselineintervall vor dem Stimulus sowie der Samplingrate und deren Kombinationen, konnten die Genauigkeit der NFR-Detektion noch verbessern, wobei die höchste Genauigkeit durch die gemeinsame Kombination aller drei Parametern in beiden Teilstudien erzielt wurde (**Tabelle 1**). Die Reduktion falscher Reflexbewertungen betrug dabei 29 % (95 % CI: 24 – 34 %) in der Spezifikations-Studie und 37 % (95 % CI: 26 – 48 %) in der Validierungs-Studie.

<i>NFR-Kriterium</i>	Spezifikation			Validierung
	<i>Schwelle</i>	<i>AUC</i>	<i>Korrektheit (%)</i>	<i>Korrektheit (%)</i>
Interval Peak Z	4,73 (4,48-4,99)	0,96 (0,94-0,98)	90 (87-92)	87 (86-89)
Ba Interval Mean	0,20 (0,17-0,24)	0,89 (0,86-0,91)	82 (80-85)	80 (77-82)
Interval Mean Z	0,29 (0,24-0,35)	0,88 (0,86-0,91)	82 (79-84)	77 (75-79)
Interval Cohen's d	0,24 (0,21-0,28)	0,86 (0,83-0,90)	80 (77-83)	75 (73-78)
Ba Interval Peak	3,86 (3,74-3,99)	0,84 (0,83-0,85)	75 (74-75)	79 (77-81)
Interval Peak	5,66 (5,54-5,77)	0,79 (0,78-0,79)	71 (70-71)	76 (74-78)
Interval Mean	2,05 (2,04-2,07)	0,69 (0,69-0,69)	62 (62-63)	71 (69-74)
Multivariable Modelle				
PeakZ+Baseline	0,64 (0,60-0,69)	0,97 (0,95-0,99)	91 (88-94)	90 (88-92)
PeakZ+Reflex	0,64 (0,60-0,68)	0,97 (0,95-0,99)	91 (89-93)	90 (88-91)
PeakZ+Samplingrate	0,65 (0,61-0,68)	0,96 (0,94-0,98)	90 (88-92)	88 (86-89)
PeakZ+Baseline+ SR	0,64 (0,61-0,68)	0,97 (0,95-0,99)	91 (88-94)	90 (88-92)
PeakZ+Reflex+ SR	0,64 (0,60-0,69)	0,97 (0,96-0,99)	91 (89-94)	90 (88-92)
PeakZ+Baseline+Reflex	0,64 (0,60-0,68)	0,98 (0,96-0,99)	92 (90-95)	92 (90-94)
PeakZ+Baseline+ Reflex+SR	0,64 (0,60-0,68)	0,98 (0,96-0,99)	92 (90-95)	92 (89-94)
Subjektive Schmerzschwelle				
Interval Peak Z	5,92	0,59	57	51

Tabelle 1: Genauigkeit der NFR-Detektion durch die einzelnen Kriterien und die multivariablen Modelle im Vergleich zur Expertenmeinung als Areas Under the Curves (AUC) und als Korrektheitsklassifikationsraten. Analog ist die Genauigkeit für die subjektive Schmerzschwelle zur Unterscheidung von schmerzhafter und schmerzloser Stimulation gezeigt. Schwellenwerte zeigen den Schnittpunkt von Sensitivität und Spezifität der ROC. Die Werte stellen Mittelwerte aller Experten und 95 %-Konfidenzintervalle dar. Ba: Baseline adjusted, SR: Samplingrate.

3.3 Studie C

Es wurden 103 Patienten, die eine geplante Hüftarthroplastik erhielten, zur Messung der nozizeptiven Reflexe unter Allgemeinanästhesie in die Studie eingeschlossen. Die mediane Aufwachdauer nach dem Beenden der Allgemeinanästhesie betrug 13 Minuten (IQR: 8 – 17) und der mediane Schmerz, den die Patienten direkt nach dem Erwachen angaben, betrug auf der NRS 5 (IQR: 1 – 6).

Die unter Allgemeinanästhesie gemessene PDRT zeigte sowohl eine signifikante Korrelation mit der Aufwachdauer (Spearman's $\rho = 0,33$, $p < 0,01$) als auch mit dem postoperativen Schmerz direkt nach dem Erwachen (Spearman's $\rho = -0,28$, $p = 0,01$). Die unter Allgemeinanästhesie gemessene NFRT zeigte eine signifikante Korrelation mit der Aufwachdauer (Spearman's $\rho = 0,26$, $p < 0,01$), sie erreichte dagegen keine signifikante Korrelation mit dem postoperativen Schmerz (Spearman's $\rho = -0,19$, $p = 0,06$). Die präoperativ gemessene NFRT zeigte jedoch eine signifikante Korrelation mit dem postoperativen Schmerz (Spearman's $\rho = -0,33$, $p < 0,01$). Von den erhobenen klinischen Parametern zeigte nur das Alter eine signifikante Korrelation mit der Aufwachdauer (Spearman's $\rho = 0,38$, $p < 0,01$) und mit dem postoperativen Schmerz (Spearman's $\rho = -0,22$, $p = 0,03$). Die Ergebnisse der multivariablen linearen Regression durch die schrittweise hinzugefügten unabhängigen Variablen zeigt **Tabelle 2**.

Abhängige Variable	Unabhängige Variablen	B (SE)	R ²	p
Postoperativer Schmerz	Präoperative NFRT	-0,089 (0,040)	0,09	<0,01
	Intraoperative PDRT	-0,034 (0,011)	0,17	<0,01
	Diabetes mellitus	1,849 (0,766)	0,21	0,05
	Intraoperative Metamizol Dosis	-0,050 (0,037)	0,25	0,04
Aufwachdauer	Alter	0,150 (0,062)	0,12	<0,01
	Intraoperative PDRT	0,074 (0,023)	0,22	<0,01
	Präoperativer OHS Score	-0,176 (0,077)	0,25	0,05
	PSQ Score	1,071 (0,432)	0,31	0,04
	Nikotinkonsum	-2,181 (1,763)	0,35	0,04

Tabelle 2: Multivariable Regressionsmodelle durch das schrittweise Hinzufügen von unabhängigen Variablen für die beiden abhängigen Variablen postoperativer Schmerz und Aufwachdauer. Gezeigt sind die signifikanten unabhängigen Variablen bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$. B: Regressionskoeffizient, NFRT: Nociceptive Flexion Reflex Threshold, OHS: Oxford Hip Score, PDRT: Pupillary Dilation Reflex Threshold, PSQ: Pain Sensitivity Questionnaire, R²: Bestimmtheitsmaß, SE: Standardfehler

4 Diskussion

4.1 Studie A: Die Reliabilität der endogenen Schmerzmodulation

In Studie A untersuchten wir die Fragestellung, welche Test-Retest-Reliabilität die CPM des NFR als Maß der endogenen Schmerzmodulation von gesunden Probanden im Vergleich zur CPM der subjektiven Schmerzbewertung hat. Wir konnten eine gute Test-Retest-Reliabilität der CPM gemessen als Änderung der subjektiven Schmerzbewertung durch einen schmerzhaften Heißwasser-Stimulus zeigen. Die Änderung des NFR durch den Heißwasser-Stimulus war in der untersuchten Studienpopulation nicht signifikant, dennoch zeigen unsere Ergebnisse unabhängig davon ebenfalls eine gute Test-Retest-Reliabilität der CPM des NFR.

Die Intensität der elektrischen NFR-Stimulation richtete sich nach der individuellen Schmerzbewertung, so dass die Varianz des NFR höher als die der Schmerzbewertung war. Die Änderung des NFR erreichte auf Populationsebene keine Signifikanz, was wahrscheinlich auf die durch das Studiendesign bedingte hohe Varianz zurückzuführen ist. Allerdings ist eine signifikante NFR-Reduktion nur von Interesse, um die Validität der Messmethodik an sich zu bestätigen. Die signifikante Reduktion des NFR durch einen Heißwasser-Stimulus konnte genau wie die Reduktion der Schmerzbewertung bereits mehrfach gezeigt werden.³³ Die Größe der Studienpopulation wurde daher für den Parameter mit geringerer Variabilität, also die subjektive Schmerzbewertung, gewählt. Dennoch sind Rückschlüsse auf die Reliabilität der CPM in Bezug auf den NFR vor diesem Hintergrund nur bedingt möglich. Einerseits würde eine größere Probandenanzahl wahrscheinlich auch eine signifikante Reduktion des NFR zeigen. Andererseits ist es hingegen möglich, dass unsere Messmethodik nicht in der Lage war, den NFR signifikant zu reduzieren. Es wurden darüber hinaus vornehmlich junge gesunde Probanden in diese Studie eingeschlossen, was spezielle Charakteristika der Studienpopulation zur Folge hat. Dennoch sind die Ergebnisse in Bezug auf die Reliabilität von CPM wahrscheinlich auch auf andere Populationen übertragbar, da sich die grundlegenden Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation nicht zwischen gesunden Probanden und anderen Patientenkollektiven unterscheiden.

Unsere Ergebnisse sind mit denen aus anderen Studien vergleichbar, wobei verschiedene Faktoren, wie die Stimulationsparameter, der methodische Messaufbau sowie die Eigenschaften der Studienpopulation, die Reliabilität von CPM zu beeinflussen scheinen und qualitativ höherwertige Studien eher eine höhere Reliabilität zeigen.³³ Insgesamt scheint die CPM des NFR wie auch die CPM der subjektiven Schmerzbewertung somit ein reliables Maß der endogenen Schmerzmodulation zu sein.

Unsere Ergebnisse zeigen jedoch für die Reliabilität der CPM, ausgelöst durch den schmerzlosen Kontroll-Stimulus, einen Unterschied zwischen der subjektiven Schmerzbewertung und dem NFR. Auch während des Kontroll-Stimulus korrelierte die individuelle Änderung der Schmerzbewertung signifikant zwischen Test und Retest, während die individuelle Änderung des NFR durch den Kontroll-Stimulus keine Korrelation zeigte. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich durch Faktoren zu erklären, welche das Schmerzempfinden jedoch nicht den NFR beeinflussen, was für kognitive

Einflüsse gezeigt wurde.³⁴ Die CPM integriert Prozesse auf verschiedenen neuronalen Ebenen, wozu Interaktionen auf kortikaler Ebene sowie absteigende Modulation über kortiko-spinale Verknüpfungen zählen.³¹ Insbesondere für kognitive Einflüsse auf CPM, beispielsweise durch Aufmerksamkeit oder Erwartung, sind dabei kortikale Mechanismen von besonderer Bedeutung.^{31,35} Da der NFR dagegen nur durch supraspinale Einflüsse moduliert wird, ist anzunehmen, dass solche kognitiven Einflüsse stärker auf das Schmerzempfinden als auf den NFR wirken. Die gute Reliabilität der Änderung der Schmerzbewertung während des Kontroll-Stimulus könnte daher auch auf kognitiven Einflüssen beruhen, welche folglich auch die Schmerzbewertung während des Heißwasser-Stimulus beeinflussen. Die gute Test-Retest-Reliabilität von CPM scheint daher zumindest teilweise auf unterschiedlichen Mechanismen zu beruhen, da kognitive Prozesse stärker durch die subjektive Schmerzbewertung als durch den NFR abgebildet werden.

Für die wissenschaftliche und klinische Anwendung von CPM sollte daher je nach Fragestellung zwischen dem Schmerzempfinden und dem NFR unterschieden werden. Sind kognitive Einflüsse im Zusammenhang mit der endogenen Schmerzmodulation von speziellem Interesse, so sollte eher das subjektive Schmerzempfinden gemessen werden. Wenn allerdings die nozizeptiven Prozesse der endogenen Schmerzmodulation von besonderem Interesse sind, so scheint der NFR besser zur Quantifizierung von CPM geeignet zu sein.

Zusammengefasst ist die CPM der NFR wie auch die CPM der subjektiven Schmerzbewertung ein reliables Maß der endogenen Schmerzmodulation. Allerdings scheinen beide Methoden unterschiedliche Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation widerzuspiegeln. Während die subjektive Schmerzbewertung kognitive Einflüsse stärker abbildet, misst der NFR eher die Modulation spinaler nozizeptiver Prozesse. Neben der wissenschaftlichen Anwendung könnten so auch klinische Konzepte zur individuellen Schmerztherapie von der Bestimmung der CPM profitieren, um eine gestörte endogene Schmerzmodulation zu berücksichtigen.⁷

4.2 Studie B: Die Genauigkeit der automatisierten NFR-Detektion

In Studie B untersuchten wir die Fragestellung, wie genau sich der NFR durch die automatisierte EMG-Analyse mit verschiedenen mathematischen Kriterien erkennen lässt, welche Schwellenwerte diese Kriterien haben und wie sich die NFR-Detektion unter Berücksichtigung der EMG-Signaleigenschaften noch verbessern lässt. Wir konnten die insgesamt hohe Genauigkeit der verschiedenen mathematischen Kriterien zur NFR-Detektion an zwei unabhängigen Datensätzen bestätigen.³⁶ Die Genauigkeit der einzelnen Kriterien unterschieden sich deutlich, wobei der Interval-Peak-Z-Score mit einer Übereinstimmung von über 87 % mit dem Goldstandard der Bewertung durch Experten die genaueste NFR-Detektion erlaubte.

Wir bestimmten neben der Genauigkeit der einzelnen Kriterien auch deren Schwellenwerte. Unsere Schwellenwerte sind niedriger als die in der Literatur vorbeschriebenen, was durch mehrere Unterschiede erklärt werden kann.^{27,36} Im Gegensatz zu unserer Untersuchung wurden in den genannten Studien die Reflexbewertungen von zwei Experten zusammengefasst, indem

unterschiedlich bewertete EMG-Spuren entweder nicht als Reflex gewertet wurden³⁶ oder eine Einigung getroffen wurde²⁷. Dies führt eher zu höheren Schwellenwerten, als die von uns vollzogene Mittelung über die Expertenmeinungen. Obwohl wir die identische Reflexdefinition nutzen, ist es möglich, dass diese durch verschiedene Experten unterschiedlich interpretiert wurde. Zuletzt konnten wir zeigen, dass die Reflexdetektion von den EMG-Signaleigenschaften abhängig ist, so dass beispielsweise ein unterschiedliches Rauschniveau auch zu unterschiedlichen Schwellenwerten führen kann. Insgesamt können die unterschiedlichen Schwellenwerte demzufolge aus der unterschiedlichen Methodik sowie aus Unterschieden in der Reflexbewertung folgen. Wir untersuchten auch die Schwelle der Schmerzbewertung, die zwischen einer schmerzhaften und einer schmerzlosen Stimulation trennt. Die hier gefundenen Schwellenwerte des NFR zeigen ein ähnliches Niveau wie die Schwellenwerte der subjektiven Schmerzbewertung. Dies scheint die niedrigeren Schwellenwerte unserer Ergebnisse zu bestätigen, da die Reflexschwelle gut mit der subjektiven Schmerzschwelle korreliert.²⁸

Für die wissenschaftliche und klinische Anwendung der Einzelkriterien zur automatisierten NFR-Detektion sollten daher unsere niedrigeren Schwellenwerte verwendet werden, um jeden Reflex auch tatsächlich als Reflex automatisiert erkennen zu können. Unsere Ergebnisse bieten die Möglichkeit, aus den verschiedenen Kriterien mit den verbesserten Schwellenwerten zu wählen, wobei der Interval-Peak-Z-Score die höchste Genauigkeit bietet.

Neben den Einzelkriterien zur NFR-Detektion berechneten wir multivariable Modelle basierend auf dem genauesten Kriterium, dem Interval-Peak-Z-Score. Diese multivariablen Modelle, welche zusätzlich verschiedene EMG-Signalparameter enthielten, konnten die Genauigkeit der NFR-Detektion signifikant verbessern. Auch wenn die absolute Verbesserung, gemessen an der AUC-Reduktion, nicht groß scheint, so führten die multivariablen Modelle zu einer erheblichen Reduktion von falschen Reflexbewertungen. Das genaueste multivariable Modell, welches die Eigenschaften des Reflexintervalls und des Baselineintervalls sowie die Samplingrate beinhaltet, konnte eine Reduktion von falschen Reflexbewertungen von 29 % bis 37 % erreichen.

Für die wissenschaftliche und klinische Anwendung sind die multivariablen Modelle zur automatisierten NFR-Detektion folglich zu bevorzugen, da sie die Anzahl an falschen Reflexbewertung gegenüber den Einzelkriterien deutlich reduzieren können. Zwar ist die Anwendung dieser Modelle methodisch aufwendiger, dennoch genügt letztlich eine einmalige Implementierung in die Messroutine. Je nach Anforderung an die Genauigkeit der NFR-Detektion und die begleitende Fragestellung bieten unsere Ergebnisse daher die Möglichkeit, das geeignete multivariable Modell zur automatisierten Reflexdetektion zu wählen und zu implementieren.

In beiden Teilstudien wurden vornehmlich junge gesunde Probanden eingeschlossen, was spezielle Charakteristika der Studienpopulation zur Folge hat. Dennoch sind unsere Ergebnisse wahrscheinlich auch auf andere Populationen übertragbar, da für die automatisierte NFR-Detektion davon auszugehen ist, dass sich die EMG-Eigenschaften des NFR nicht grundlegend zwischen

verschiedenen Populationen unterscheiden. Die Kriterien zur NFR-Detektion sind damit genau wie die NFR-Messung selbst auch auf andere Populationen und Bedingungen übertragbar.

Zusammengefasst kann der NFR durch die untersuchten Kriterien mit einer hohen Genauigkeit automatisiert im EMG erkannt werden, wobei der Interval-Peak-Z-Score den NFR am besten erkennt. Die multivariablen Modelle unter Einschluss multipler EMG-Parameter können die Genauigkeit der automatisierten NFR-Detektion gegenüber den Einzelkriterien signifikant erhöhen. Zusammen mit den überarbeiteten Schwellenwerten für die Einzelkriterien können vor allem die hier entwickelten multivariablen Modelle die Anwendung der automatisierten NFR-Detektion für die zukünftige Anwendung verbessern, wobei das geeignete Modell aus unseren Ergebnissen gewählt werden kann.

4.3 Studie C: PDRT und NFRT zur Beurteilung der perioperativen Analgesie

In Studie C untersuchten wir die Fragestellung, wie genau sich der akute postoperative Schmerz und die Aufwachdauer nach einer Operation anhand der noch während der Allgemeinanästhesie gemessenen Schwellenwerte von PDR (PDRT) und NFR (NFRT) vorhersagen lassen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die intraoperativ gemessene PDRT mit dem akuten postoperativen Schmerz und der Aufwachdauer korreliert. Die intraoperativ gemessene NFRT korreliert ebenfalls mit der Aufwachdauer. Auch wenn diese Korrelationen eher schwach sind, so zeigt die multivariable Analyse, dass die nozizeptiven Reflexe die stärksten signifikanten Einflussfaktoren neben den übrigen Variablen bleiben, obwohl die NFRT im multivariablen Modell für die Aufwachdauer keine Signifikanz erreichte. Insgesamt scheinen die nozizeptiven Reflexe also die Balance von Analgesie und Nozizeption während einer Allgemeinanästhesie widerzugeben. Sie können dabei einerseits eine unterdosierte Analgesie anzeigen, was sich mit den Ergebnissen aus anderen Studien deckt, die sowohl für den PDR als auch den NFR nozizeptive Reaktionen wie Bewegungsreaktionen auf einen schmerzhaften Stimulus während der Allgemeinanästhesie voraussagen konnten.^{11,12} Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass die nozizeptiven Reflexe den Schmerz direkt nach der Operation als potentielle Folge einer unterdosierten Analgesie voraussagen können, was im Einklang mit dem Ergebnis von reduziertem Schmerz nach PDR gesteuerter Analgesie steht.²⁵ Dies spricht für einen direkten Zusammenhang zwischen den nozizeptiven Mechanismen während der Operation und dem postoperativen Schmerzempfinden. Andererseits können die beiden nozizeptiven Reflexe auch eine übermäßige Analgesie anzeigen. Auch dies deckt sich mit der bekannten Korrelation zwischen der Opiatdosierung und beiden nozizeptiven Reflexen.^{21,26} Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass die nozizeptiven Reflexe eine verlängerte Aufwachdauer als potentielle Folge übermäßiger Analgesie vorhersagen können.

Dennoch sind die beiden Zielvariablen, Aufwachdauer und akuter postoperativer Schmerz, nicht hoch spezifisch für eine überdosierte oder unterdosierte Analgesie, da sie durch verschiedene Störfaktoren beeinflusst sein können. Insbesondere ein Einfluss von Alter, Body Mass Index oder Analgetika auf die Korrelation mit den Zielvariablen ist nicht auszuschließen. Dies kann die eher schwachen univariaten Korrelationen bedingen, wobei auch der nicht signifikante Einfluss des

NFRT im multivariablen Modell für die Aufwachdauer darauf beruhen kann. Da die nozizeptiven Reflexe jedoch auch zu den stärksten unabhängigen Einflussfaktoren auf die Aufwachdauer in der multivariablen Analyse zählen, scheint ein direkter Zusammenhang zwischen den intraoperativen nozizeptiven Prozessen und der Aufwachdauer zu bestehen. Unsere Ergebnisse legen daher die valide Messung der Balance zwischen Nozizeption und Analgesie durch die PDRT und die NFRT während einer Allgemeinanästhesie nahe.

Die bereits vor der Operation gemessene NFRT zeigte zusätzlich eine signifikante Korrelation mit dem postoperativen Schmerz. Im multivariablen Modell bleibt dieser Einfluss erhalten, so dass die präoperativ erhobenen nozizeptiven Reflexe weitere Informationen in Bezug auf die individuelle Schmerzverarbeitung und den damit zu erwartenden postoperativen Schmerz geben können.

Die Messung der nozizeptiven Reflexe im operativen Setting ist mit einer hohen klinischen Variabilität assoziiert, so dass eine breite klinische Anwendung limitiert scheint. Der relativ hohe methodische und apparative Aufwand, der mit der Messung von NFRT und PDRT einhergeht, kommt als weiterer limitierender Faktor hinzu, wobei insbesondere der methodische Aufwand für die PDRT Messung überschaubar bleibt. Bisher ist die Anwendung der nozizeptiven Reflexe vor allem auf wissenschaftliche Fragestellungen beschränkt, bei denen die Rahmenbedingungen möglichst konstant gehalten werden können. Allerdings gibt es aktuell kein alternatives Verfahren, die die Balance zwischen Analgesie und Nozizeption wiedergeben können. Das etablierte klinische Standardmonitoring von Nozizeption während einer Allgemeinanästhesie, welches meist auf vegetativen Reaktionen ausgelöst durch unzureichende Analgesie beruht, ist zudem nicht in der Lage, eine übermäßige Analgesie anzuzeigen.^{10,17} Daher bleiben die nozizeptiven Reflexe aktuell auch im klinischen Setting das bestgeeignete Verfahren zur Beurteilung der Balance zwischen Analgesie und Nozizeption während einer Allgemeinanästhesie.

Für die wissenschaftliche und klinische Anwendung bieten die nozizeptiven Reflexe vor allem zwei unterschiedliche Anwendungen. Zunächst besteht die Möglichkeit der experimentellen Anwendung von NFRT und PDRT zur Beurteilung der Balance zwischen Analgesie und Nozizeption für wissenschaftliche Fragestellungen, bei denen aufgrund der konstanten Rahmenbedingungen die klinische Variabilität der Messung und der potentielle Einfluss von Störfaktoren überschaubar sind. Für die klinische Anwendung auf der anderen Seite wäre aktuell eine enge Indikation denkbar, beispielsweise bei Patienten, die in besonderem Maße von einer optimal dosierten perioperativen Analgesie profitieren. Um jedoch eine breitere klinische Anwendung zu etablieren, sind weitere prospektive Studien notwendig, die insbesondere eine Verbesserung des klinischen Patienten-Outcomes zeigen können.

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass die unter Allgemeinanästhesie gemessenen Schwellenwerte des NFR und PDR den akuten postoperativen Schmerz und die Aufwachdauer vorhersagen können. Damit sind die nozizeptiven Reflexe in der Lage, die perioperative Balance zwischen Nozizeption und Analgesie während einer Allgemeinanästhesie zu messen, wobei sie ein hohes Maß an methodischem Aufwand mit sich bringen.

Literaturverzeichnis

1. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang S-J. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-1007.
2. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91497/>. Accessed March 30, 2018.
3. Sibille KT, Steingrimsdóttir ÓA, Fillingim RB, Stubhaug A, Schirmer H, Chen H, McEwen BS, Nielsen CS. Investigating the Burden of Chronic Pain: An Inflammatory and Metabolic Composite. *Pain Res Manag*. 2016;2016.
4. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2012;13(8):715-724.
5. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain : Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms / Prepared by the International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy*. Seattle: IASP Press; 1994.
6. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*. 2009;87(2):81-97.
7. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(5):611-615.
8. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017;10:2287-2298.
9. Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review. *Drugs*. 2018;78(3):339-354.
10. Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(2):200-213.
11. Guglielminotti J, Grillot N, Paule M, Mentré F, Servin F, Montravers P, Longrois D. Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. *Anesthesiology*. 2015;122(5):985-993.
12. von Dincklage F, Correll C, Schneider MHN, Rehberg B, Baars JH. 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;67(8):899-905.
13. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-477.
14. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. *Cureus*. 9(10).
15. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011;152(10):2399-2404.
16. Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth*. 2002;89(1):156-166.
17. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):161-180.
18. von Dincklage F. [Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia: Relevance, current scientific status, and clinical practice]. *Anaesthesist*. 2015;64(10):758-764.

19. Akça O, Melischek M, Scheck T, Hellwagner K, Arkiliç CF, Kurz A, Kapral S, Heinz T, Lackner FX, Sessler DI. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet*. 1999;354(9172):41-42.
20. Yang LL, Niemann CU, Larson MD. Mechanism of Pupillary Reflex Dilation in Awake Volunteers and in Organ Donors. *Anesthesiology*. 2003;99(6):1281-1286.
21. Larson MD, Berry PD, May J, Bjorksten A, Sessler DI. Latency of pupillary reflex dilation during general anesthesia. *J Appl Physiol*. 2004;97(2):725-730.
22. Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1242-1253.
23. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*. 2003;91(3):347-352.
24. Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW. Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. *Psychophysiology*. 1999;36(1):44-52.
25. Abad Torrent A, Rodríguez Bustamante V, Carrasco Fons N, Roca Tutusaus FJ, Blanco Vargas D, González García C. The use of pupillometry as monitoring of intraoperative analgesia in the consumption of analgesics during the first 12 hours after surgery. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2016;63(5):253-260.
26. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*. 2005;77(6):353-395.
27. France CR, Rhudy JL, McGlone S. Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: further evaluation of standardized NFR scoring criteria. *Pain*. 2009;145(1-2):211-218.
28. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*. 1977;3(1):69-80.
29. Chan CW, Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res*. 1989;479(1):145-150.
30. von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):201-208.
31. Youssef AM, Macefield VG, Henderson LA. Cortical influences on brainstem circuitry responsible for conditioned pain modulation in humans. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(7):2630-2644.
32. von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res*. 2009;1260:24-29.
33. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*. 2016;157(11):2410-2419.
34. Roy M, Lebus A, Peretz I, Rainville P. The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *Eur J Pain*. 2011;15(6):641.e1-10.
35. Ladouceur A, Tessier J, Provencher B, Rainville P, Piché M. Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain*. 2012;153(8):1755-1762.
36. Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*. 2007;128(3):244-253.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carlo Alexander Jurth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Untersuchung der Eignung nozizeptiver Reflexe zur Quantifizierung der endogenen Schmerzmodulation und zur Beurteilung der Analgesie 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) 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 den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer 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.“

Berlin, den

Unterschrift

Anteilerklärung

Carlo Jurth hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation zu Studie A:

Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag.* 2014;19(2):93-96.

Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung der Probanden, Organisation und Durchführung der experimentellen Messungen, Datenmanagement, Datenanalyse und Interpretation, Erstellung des Manuskriptes

Publikation zu Studie B:

Lichtner G, Hösl TM, Jakuscheit A, Jurth C, von Dincklage F. Optimizing Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Scoring Criteria by Adjusting for Noise and Reflex Properties and Sampling Rate. *Clin J Pain.* 2016;32(9):773-783.

Beitrag im Einzelnen: Bewertung der EMG-Spuren als einer der vier Experten in beiden Teilstudien, Mitarbeit an der Datenanalyse und Interpretation, Mitarbeit am Manuskript

Publikation zu Studie C:

Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(5):297-305.

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit an der Datenanalyse und Interpretation, Mitarbeit am Manuskript

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers, PD F. v. Dincklage

Unterschrift des Doktoranden, C. Jurth

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation zu Studie A:

Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag.* 2014;19(2):93-96.

IF: 2,027

PMCID: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028659/>

Publikation zu Studie B:

Lichtner G, Hösl TM, Jakuscheit A, Jurth C, von Dincklage F. Optimizing Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Scoring Criteria by Adjusting for Noise and Reflex Properties and Sampling Rate. *Clin J Pain*. 2016;32(9):773-783.

IF: 3,492

DOI: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000323>

Publikation zu Studie C:

Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(5):297-305.

IF: 3,019

DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000597>

Lebenslauf

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

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

1. Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag.* 2014;19(2):93-96.
2. Lichtner G, Hösl TM, Jakuscheit A, Jurth C, von Dincklage F. Optimizing Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Scoring Criteria by Adjusting for Noise and Reflex Properties and Sampling Rate. *Clin J Pain.* 2016;32(9):773-783.
3. Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(5):297-305.
4. Jurth C, Dörig TM, Lichtner G, Golebiewski A, Jakuscheit A, von Dincklage F. Development, validation and utility of a simulation model of the nociceptive flexion reflex threshold. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(3):572-583.
5. von Dincklage F, Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg-Klug B. Higher doses of intraoperative analgesia are associated with lower levels of persistent pain and less analgesic consumption six months after total hip arthroplasty. *Eur J Pain.* 2018;22(4):691-699.
6. von Dincklage F, Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg-Klug B. Authors' reply to the comment by Kendall et al. *Eur J Pain.* 2018;22(4):823-824.

Danksagung

Nach intensiver Arbeit liegt meine Dissertation nun vor und daher möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich in dieser anspruchsvollen aber auch bereichernden Zeit begleitet haben.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Falk von Dincklage, für das entgegenbrachte Vertrauen, die unermüdliche Förderung und die hervorragende fachliche Unterstützung sowohl während meiner wissenschaftlichen als auch meiner klinischen Tätigkeit.

PD Dr. med. Jan Baars danke ich für die kompetente Beratung und den lebhaften Austausch, insbesondere im Zusammenhang mit der Methodik der Schmerzreflexe.

Ebenso geht mein Dank an meine Mitdoktoranden und Coautoren, Gregor Lichtner und Axel Jakuscheit, für ihr Engagement, ihre Inspiration und ihre außerordentliche Motivation.

Bei meinen Mitautoren Professor Dr. Benno Rehberg-Klug, Teresa Dörig, Johannes Weth und Anna Golebiewski möchte ich mich für die sehr gute Zusammenarbeit und den gewinnbringenden wissenschaftlichen Austausch bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Dr. Claudia Marsiske-Jurth und Dr. Detlev Jurth, die mir das Studium und die Erstellung der Dissertation erst ermöglicht haben. Außerdem danke ich meiner Schwester und meiner gesamten Familie, die mich stets motivierten und unterstützten. Meinen Schwiegereltern danke ich für das akribische Korrekturlesen.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Freunden und Bekannten, die meine Mühen jahrelang ertragen und mich immer wieder bestärkt haben.

Am meisten jedoch danke ich meiner Ehefrau, Beatrice Jurth, nicht nur für die Korrektur dieser Dissertation, sondern auch für die kontinuierliche Unterstützung und das entgegengebrachte Verständnis während der gesamten Zeit. Auch meinem Sohn gebührt besonderer Dank dafür, dass er mich auf der letzten Etappe dieses Projektes tatkräftig unterstützt hat.