

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

DISSERTATION

Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen während  
Absaugen oder Lagerung bei beatmeten Intensivpatienten

Prediction of pain-associated reactions during  
suctioning or turning in ventilated intensive care patients

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Valerie Franziska Sturm, geb. Zimmermann  
aus Reutlingen

Datum der Promotion: 25.06.2023

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Zusammenfassung auf Deutsch.....	4
Abstract in English .....	5
2 Einleitung.....	6
2.1 Hintergrund.....	6
2.2 Physiologie von Nozizeption und Schmerz.....	8
2.3 Fremdeinschätzung von Nozizeption und Schmerz.....	10
2.4 Zielsetzung .....	15
3 Methoden .....	16
3.1 Studienpopulation.....	16
3.2 Ablauf der Studie .....	16
3.3 Klinische Scores .....	17
3.4 NFR-Messungen .....	18
3.5 Datenauswertung und Statistik.....	21
4 Ergebnisse .....	22
4.1 Studienpopulation.....	22
4.2 Veränderung der klin. Parameter durch die schmerzhafteste Maßnahme .....	24
4.3 Gruppenvergleich .....	24
4.4 Vorhersagewahrscheinlichkeiten .....	26
5 Diskussion .....	28
5.1 Absaugen versus Lagerung.....	28
5.2 Schmerzprädiktion bei Intensivpatienten .....	33
5.3 Limitationen .....	45
5.4 Fazit und Ausblick .....	47
Literaturverzeichnis .....	48
Eidesstattliche Versicherung .....	63
Anteilerklärung an erfolgter Publikation .....	64
Lebenslauf .....	65
Publikationsliste .....	66
Danksagung .....	67
Bescheinigung Statistik.....	68

## Abkürzungsverzeichnis

ANI	Analgesie-Nozizeption-Index
APACHE II	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
AUROC	<i>Area under the Receiver-Operating-Characteristic</i>
BMI	Body-Mass-Index
BPS	<i>Behavioral Pain Scale</i>
CPOT	<i>Critical-Care Pain Observation Tool</i>
cm	Zentimeter
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
δ-Rezeptor	Opioid-Rezeptor vom Typ Delta
GABA	<i>gamma-aminobutyric acid</i> (gamma-Aminobuttersäure)
GABA-A-Rezeptor	GABA-Rezeptor vom Typ A
h	Stunde
Hz	Hertz
κ-Rezeptor	Opioidrezeptor vom Typ Kappa
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
KI	Konfidenzintervall
kΩ	Kiloohm
IQR	<i>Interquartile Range</i> (Interquartilsabstand)
ITS	Intensivstation
m	Meter
mA	Milliampere
MAP	<i>Mean Arterial Pressure</i> (Mittlerer Arterieller Druck)
mg	Milligramm
min	Minute
ms	Millisekunden
μg	Mikrogramm
μ-Rezeptor	Opioid-Rezeptor vom Typ Mu
μV	Mikrovolt
NFR	Nozizeptiver Flexorenreflex

NFRT	<i>Nociceptive Flexion Reflex Threshold</i> (Schwelle des Nozizeptiven Flexorenreflexes)
NOL	Nociception Level Index
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i> (Numerische Rating Skala)
PDR	Pupillendilatationsreflex
PPI	<i>Pupillary Pain Index</i>
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
ROC	<i>Receiver-Operating-Characteristics</i>
s	Sekunde
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score II</i>
SCA	<i>Skin Conductance Algesimeter Index</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **1 Zusammenfassung auf Deutsch**

**Einleitung:** Die Beurteilung von Schmerzen und die darauf basierende optimale individuelle Analgetikadosierung ist insbesondere bei beatmeten Intensivpatienten, die aufgrund einer qualitativen oder quantitativen Bewusstseinsstörung nicht in der Lage zur Selbsteinschätzung ihrer Schmerzen sind, schwierig. Daher untersuchten wir im Rahmen dieser Studie unterschiedliche Methoden zur Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen solcher Intensivpatienten auf in der klinischen Routine stattfindende Schmerzreize.

**Methoden:** In dieser nicht-interventionellen Beobachtungsstudie wurden die Daten von 130 beatmeten Intensivpatienten ausgewertet, bei denen vor den beiden Routinemaßnahmen endotracheales Absaugen und Wechsel der Lagerungsposition die Schwelle des Nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT), die Werte der klinischen Scores Behavioral Pain Scale (BPS) und Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), sowie die Lauf-raten von Sufentanil und Propofol erhoben wurden. Anhand der Flächen unter den Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (AUROC) wurde untersucht, ob diese fünf Prädiktoren in der Lage sind, schmerzassozierte klinische Reaktionen vorherzusagen.

**Ergebnisse:** Bei der klinischen Routinemaßnahme Absaugen können schmerzassozierte Reaktionen statistisch signifikant durch die Prädiktoren NFRT (AUROC 0,68), Sufentanil (AUROC 0,75), RASS (AUROC 0,74) und BPS (AUROC 0,64) vorhergesagt werden. Bei der Routinemaßnahme Lagerung hingegen können diese Reaktionen durch die Prädiktoren Sufentanil (AUROC 0,69), Propofol (AUROC 0,70), RASS (AUROC 0,89) und BPS (AUROC 0,74) statistisch signifikant vorhergesagt werden.

**Fazit:** Für die klinische Routine kann insbesondere die einfach zugängliche Sufentanil-Laufrate zur Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen verwendet werden. Bei Patienten, die kein kontinuierliches Sufentanil erhalten, kann die vor einer Maßnahme erhobene BPS genutzt werden. Die Propofol-Laufrate sowie der RASS scheinen sich hingegen, wie erwartbar, eher zur Einschätzung des Sedierungs- als des Analgesieniveaus von Patienten zu eignen. Als zusätzliches Nebenergebnis unterstützen unsere Daten die Annahme, dass es sich beim endotrachealen Absaugen um einen Reiz mit einem stärkeren nozizeptiven Anteil handelt, wohingegen ein Wechsel der Lagerungsposition eher einen unspezifischen Stressreiz darstellt.

## **Abstract in English**

Introduction: It is particularly difficult to assess the level of pain and to optimize individual analgesic dosing in ventilated intensive care patients that are unable to self-report their pain due to qualitative or quantitative disturbances of consciousness. Therefore, in this study, we investigated several methods to predict pain-associated responses to pain stimuli that occur in clinical routine in such intensive care patients.

Methods: In this noninterventive observational study, data was analyzed from 130 ventilated intensive care patients. Before the two routine procedures of endotracheal suctioning and turning, we collected data for the threshold of the nociceptive flexion reflex (NFRT) as well as the values of the clinical scores Behavioral Pain Scale (BPS) and Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Additionally, the dose rates of sufentanil and propofol were captured. The areas under the receiver operating characteristic (AUROC) curves were used to examine whether these five predictors were able to predict pain-associated clinical responses.

Results: For the routine clinical procedure of endotracheal suctioning, the NFRT (AUROC 0.68), the sufentanil dose rate (AUROC 0.75), the RASS (AUROC 0.74), and the BPS (AUROC 0.64) predict pain-associated reactions statistically significantly. In contrast, for the routine procedure of turning, pain-associated reactions are statistically significantly predicted by the sufentanil dose rate (AUROC 0.69), the propofol dose rate (AUROC 0.70), the RASS (AUROC 0.89), and the BPS (AUROC 0.74).

Conclusion: Primarily, the easily accessible parameter of the current sufentanil drug dose rate can be used to predict pain-associated responses in routine clinical practice. In patients not receiving continuous sufentanil, the BPS recorded before an intervention can be used. In contrast to these measures, as it can be expected, the propofol drug dose rate and the RASS seem to assess the level of sedation rather than the level of analgesia. And on a side note, our results support the assumption that endotracheal suctioning is a stronger nociceptive stimulus in comparison to turning, which seems a rather unspecific stress stimulus.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Hintergrund**

Bis zu 70% der Patienten leiden im Verlauf ihrer Behandlung auf einer Intensivstation (ITS) an Schmerzen moderater bis starker Intensität (Arroyo-Novoa et al., 2019; Demir et al., 2013; Gélinas, 2007; B. F. Olsen et al., 2021). Einerseits treten diese Schmerzen bereits in Ruhe auf, wobei es sich dann häufig um die Folge schmerzhafter internistischer Erkrankungen wie einer Pankreatitis oder Sepsis, um Folgen eines Traumas oder um postoperative Schmerzen im Operationsgebiet handelt (Chanques et al., 2007). Andererseits können Schmerzen auch durch Maßnahmen im Rahmen der Diagnostik, ärztlichen Behandlung oder der Pflege verursacht werden. Insbesondere regelmäßig durchgeführte pflegerische Maßnahmen wie der Wechsel der Lagerungsposition oder das endotracheale Absaugen bei invasiv beatmeten Patienten spielen hier aufgrund der Häufigkeit ihrer Durchführung eine besondere Rolle (Puntillo et al., 2002). Zur Behandlung solcher Schmerzen erhält ein großer Anteil der intensivpflichtigen Patienten Medikamente zur Analgesie (Soliman et al., 2001). Hierfür werden auf deutschen Intensivstationen neben Nicht-Opioid-Analgetika, die alleine jedoch oftmals nicht ausreichen, am häufigsten die Opioide Sufentanil und Fentanyl eingesetzt (Martin et al., 2006). Die individuelle Dosierung dieser Medikamente stellt eine große Herausforderung dar, denn sowohl eine insuffiziente als auch eine exzessive Analgesie kann kurz- und langfristig negative Auswirkungen auf den Patienten haben. So können einerseits akute Schmerzen unter anderem durch neuroendokrine Reaktionen zu Tachykardie, Hypertension (Lewis et al., 1994), Insulinresistenz (Marik & Raghavan, 2004), Thromboembolien (Rosenfeld et al., 1994), Darmatonie (Dunwoody et al., 2008) und einer abgeschwächten Immunreaktion führen (Slade et al., 1974), sowie über neuronale Lernmechanismen zu einem gesteigerten Risiko für die Ausbildung chronischer Schmerzen (Kehlet et al., 2006). Andererseits erhöht eine Analgetika-Überdosierung die Wahrscheinlichkeit von Medikamentennebenwirkungen wie Hypotension (Kröll & List, 1992), Obstipation und Übelkeit (Apfel et al., 2012) und trägt zu einer längeren Abhängigkeit des Patienten vom Respirator bei (Macintyre et al., 2011). Deshalb ist eine möglichst bedarfsgerechte Medikamenten-Dosierung entsprechend der individuellen Schmerzsituation der Patienten essentiell, um nicht durch eine suboptimale Analgetikatherapie den Gesundheitszustand der Patienten zu beeinträchtigen (DAS-Leitlinie 2020).

Die zentrale Voraussetzung für eine optimale, bedarfsgerechte Analgetikatherapie ist die regelmäßige Einschätzung der individuellen Schmerzsituation der Patienten (von Dincklage, 2018). Tatsächlich ist eine systematische Evaluation von Schmerzen, Sedierungsgrad und Delir mit einer Verbesserung der Schmerztherapie, einer Senkung der Inzidenz nosokomialer Infektionen, einer Verkürzung der Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauer und einer Reduktion der Letalität assoziiert (Chanques et al., 2006; Kastrup et al., 2009; Payen et al., 2009) und wird deshalb von der aktuell gültigen S3-Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020) empfohlen.

Da es sich bei Schmerzen um eine subjektive Empfindung handelt, ist die beste und meist auch einfachste Methode der Schmerzevaluation die Selbsteinschätzung durch die Patienten, sofern diese dazu in der Lage sind (Loeser & Treede, 2008), idealerweise anhand validierter Schmerzskalen wie der Numeric Rating Scale (NRS). Diese Methode der Schmerzeinschätzung kann bei ca. 60% der Patienten auf deutschen Intensivstationen angewendet werden (Luetz et al., 2014).

Die übrigen Patienten sind aufgrund einer qualitativen oder quantitativen Bewusstseinsstörung oder einer tiefen medikamentösen Sedierung nicht in der Lage, ihre Schmerzen selbst einzuschätzen. In solchen Fällen ist eine Fremdeinschätzung des Schmerzniveaus notwendig. Hierzu existieren bereits eine Reihe von Ansätzen, von vergleichsweise einfachen, auf klinischen Beobachtungen basierenden Scores bis zu komplexen elektrophysiologischen Messungen, anhand derer bereits stattfindende Schmerzen und/oder die den Schmerzen zugrundeliegende neuronale Verarbeitung, die Nozizeption, erfasst werden können (Nitzschke et al., 2021; von Dincklage, 2015).

Für die Einschätzung von Schmerzen als Folge ärztlicher oder pflegerischer Maßnahmen auf Intensivstationen bedarf es allerdings idealerweise Methoden, die bereits vor Durchführung einer potenziell schmerzhaften Maßnahme eine Einschätzung und gegebenenfalls eine Anpassung des individuellen Analgesieniveaus erlauben. Auf diese Weise könnte nicht erst auf auftretende Schmerzen reagiert, sondern sowohl das Auftreten von Schmerzen als auch eine Analgetika-Überdosierung bereits im Voraus vermieden werden. Im Hinblick auf dieses Ziel wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht, inwiefern klinische Fremdeinschätzungsscores, Medikamenten-Laufraten oder elektrophysiologisches Monitoring anhand des Nozizeptiven Flexorenreflexes eine Vorhersage auftretender Schmerzen bereits vor Durchführung einer Maßnahme erlauben.

## 2.2 Physiologie von Nozizeption und Schmerz

Die neurophysiologische Entstehung von Schmerzen umfasst die Erregung von Nozizeptoren durch potenziell gewebeschädigende Reize, die Erregungsleitung ins Zentrale Nervensystem (ZNS) und die kortikale Verarbeitung, die letztlich zur subjektiven Wahrnehmung von Schmerzen führt.

Bei Nozizeptoren handelt es sich um die peripheren Nervenendigungen von afferenten sensorischen Neuronen, in denen spezifische Rezeptormoleküle durch thermische, chemische oder mechanische Reize zu einer Membranpotenzialänderung führen, der sogenannten Transduktion. Bei überschwelliger Depolarisation wird das Rezeptorpotenzial in ein spezifisches Muster von Aktionspotenzialen umgewandelt (sog. Transformation), die nach zentral weitergeleitet werden (sog. Konduktion) (Dubin & Patapoutian, 2010). Die meisten Nozizeptoren sind polymodal, sie kodieren also für verschiedene Modalitäten (Basbaum et al., 2009). Nozizeptoren kommen in der Haut, in viszerale Organen und im Bewegungsapparat, beispielsweise in Muskulatur, Gelenken, Knochen und Faszien vor (Baumgärtner, 2010).

Bei den Nervenfasern, deren freie Nervenendigungen die Nozizeptoren darstellen, handelt es sich in der Klassifikation nach Erlanger und Gasser um A $\delta$ - oder C-Fasern, also nicht- (C-Fasern) oder dünn-myelinisierte (A $\delta$ -Fasern) Nervenfasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit zwischen 1 (C-Fasern) und ca. 20 m/s (A $\delta$ -Fasern) (Wiesenfeld-Hallin et al., 1984). Diese Nervenfasern verlaufen innerhalb der peripheren Nerven, an ihren Zellkörpern in den Spinalganglien vorbei, bis zum Hinterhorn des Rückenmarks, wo die Verschaltung auf das zweite Neuron stattfindet (Baumgärtner, 2010) sowie bereits eine Interaktion mit anderen nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Reizen wie beispielsweise die Modulation durch deszendierende Bahnen über sogenannte Wide-dynamic-range-Neurone (Basbaum et al., 2009). Die Axone des 2. Neurons kreuzen überwiegend auf die Gegenseite des Rückenmarks und ziehen dort in verschiedenen Faserbündeln zum Hirnstamm, Zwischen- und Großhirn, wobei die wichtigste Bahn - der sogenannte Tractus spinothalamicus oder Vorderseitenstrang - zum Nucleus ventroposterior lateralis des Thalamus projiziert (Baumgärtner, 2010). Dort erfolgt die synaptische Umschaltung auf das 3. Neuron, das unter anderem in die primären und sekundären somatosensorischen Kortexareale zieht, wo letztlich unter Integration emotionaler und affektiver Komponenten die subjektive Schmerzempfindung entsteht (Apkarian et al., 2005).

Schmerz und Nozizeption stellen also verschiedene Phänomene dar und sollten als Begriffe nicht synonym verwendet werden. Während Schmerz definiert ist als „unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einem potenziellen oder tatsächlichen Gewebeschaden assoziiert ist oder einer solchen Assoziation ähnelt“ (Raja et al., 2020) - also als subjektives Empfinden - handelt es sich bei der Nozizeption um die neuronale Verarbeitung nozizeptiver Reize. Zwar steht die Nozizeption im Zentrum vieler schmerzhafter Zustände, jedoch kann Schmerz auch ohne (periphere) Nozizeption auftreten und andersherum (Loeser & Treede, 2008). Da Schmerzen als subjektive Empfindung also per Definition eine bewusste Erfahrung sind, sollte bei Bewusstlosigkeit, zum Beispiel aufgrund medikamentöser Sedierung, nicht von Schmerzen sondern von Nozizeption gesprochen werden (von Dincklage, 2015).

Ob das Stattfinden von Nozizeption alleine, also die Wahrnehmung und Verarbeitung von nozizeptiven Reizen ohne bewusste Wahrnehmung von Schmerzen, überhaupt einen Einfluss auf das kurz- oder langfristige Outcome von Patienten hat, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert (Nitzschke et al., 2021). Grund für die fehlende Evidenz zur Klärung dieser Frage ist ein typisches Henne-Ei-Problem: gegenwärtig existiert kein ausreichend validiertes Messinstrument für die Nozizeption. Wenn die Nozizeption aber nicht objektiv gemessen werden kann, kann auch ihr Einfluss auf das kurz- und langfristige Patientenoutcome nicht untersucht werden. Auf der anderen Seite fehlt jedoch ohne den Nachweis einer Outcome-Relevanz die Motivation in der Wissenschaft, ein valides Messinstrument für die Nozizeption zu entwickeln (von Dincklage, 2015).

Die Tatsache, dass derzeit keine Studien zur langfristigen Auswirkung von Nozizeption existieren, sollte jedoch nicht als Beweis dafür verwendet werden, dass die Nozizeption keinen Einfluss auf das Patientenoutcome hat. Es gibt Hinweise darauf, dass viele der bekannten Mechanismen, durch die akute Schmerzen einen negativen Einfluss auf das Patientenoutcome haben, wie beispielsweise die oben beschriebenen neurohumoral vermittelten Effekte, schon durch die Nozizeption ausgelöst werden können (Lichtner et al., 2018). Deshalb wird in der aktuellen Leitlinie eine regelmäßige Evaluation der Balance zwischen Nozizeption und Analgesie für alle Patienten unabhängig ihres Bewusstseinszustandes empfohlen (DAS-Leitlinie 2020).

## 2.3 Fremdeinschätzung von Nozizeption und Schmerz

Wie im einleitenden Abschnitt angesprochen, ist die Selbsteinschätzung des Patienten als beste und einfachste Methode der Schmerzevaluation bei ca. 40% der Patienten auf deutschen Intensivstationen aufgrund krankheitsbedingter Bewusstseinsstörungen oder medikamentöser Sedierung nicht möglich, weshalb bei diesen Patienten auf eine Methode der Fremdeinschätzung zurückgegriffen werden muss (Luetz et al., 2014). Hierfür existieren eine Reihe von Ansätzen, von vergleichsweise einfachen, auf klinischen Beobachtungen beruhenden Fremdeinschätzungsscores bis zu komplexen elektrophysiologischen Messungen, anhand derer bereits stattfindende Schmerzen und/oder die den Schmerzen zugrundeliegende neuronale Verarbeitung, die Nozizeption, erfasst werden können. Einige dieser Methoden sollen in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden.

### 2.3.1 Vitalparameter

Eine einfach verfügbare und deshalb häufig genutzte Herangehensweise an die Evaluation von Schmerzen und Nozizeption bei Intensivpatienten ist die Beobachtung ihrer Vitalparameter, insbesondere der Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz (Rose et al., 2012). Zahlreiche in den letzten Jahren hierzu durchgeführte Studien zeigen jedoch, dass hämodynamische Parameter nicht als alleinige Indikatoren für Schmerzen und Nozizeption verwendet werden sollten (Devlin et al., 2018), da sie hierfür nur eine geringe Sensitivität (Lichtner et al., 2018) und Spezifität (Boitor et al., 2016) aufweisen. So wurde beispielsweise in mehreren Studien keine Veränderung der Vitalparameter während schmerzhafter Maßnahmen beobachtet (Gélinas et al., 2011; Kapoustina et al., 2014), in anderen Studien zeigte sich zwar eine Erhöhung, die jedoch nur gering und damit klinisch nicht signifikant ausfiel (Aïssaoui et al., 2005; Arroyo-Novoa et al., 2008). Zudem stiegen Blutdruck und Herzfrequenz in manchen Studien nicht nur bei schmerzhaften, sondern auch bei nicht-schmerzhaften Maßnahmen an (Kapoustina et al., 2014; Young et al., 2006) oder es bestand kein Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Vitalparameter und der individuellen Schmerzeinschätzung der Patienten (Gélinas & Johnston, 2007). Nichtsdestotrotz kann die Beobachtung der Vitalparameter zur Evaluation der individuellen Analgesie hilfreich sein, insbesondere ergänzend zu anderen Methoden wie den im Folgenden erläuterten validierten Fremdeinschätzungsskalen (DAS-Leitlinie 2020).

### 2.3.2 Klinische Scores

Von der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wird für Patienten, die nicht in der Lage zur Selbsteinschätzung ihrer Schmerzen sind, der Einsatz der Fremdeinschätzungsscores Behavioral Pain Scale (BPS) oder Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) empfohlen (DAS-Leitlinie 2020).

Die Behavioral Pain Scale wurde 2001 entwickelt und ist das gegenwärtig am häufigsten eingesetzte Instrument zur Fremdeinschätzung von Schmerzen bei beatmeten Intensivpatienten (Morandi et al., 2017; Payen et al., 2007; Young et al., 2006). Bei der BPS werden in den 3 Untergruppen „Gesichtsausdruck“, „Bewegung der oberen Extremität“ und „Adaptation an das Beatmungsgerät“ jeweils zwischen 1 (entspricht keiner Reaktion) und 4 Punkten (entspricht einer maximalen Reaktion) vergeben, die zu einer Summe zwischen 3 (entspricht keinem Schmerz) und 12 Punkten (entspricht starken Schmerzen) addiert werden (Payen et al., 2001).

Für das Critical-Care Pain Observation Tool werden, neben den beiden Untergruppen „Gesichtsausdruck“ und „Adaptation an das Beatmungsgerät“, auch für „Körperbewegung“ und „Muskeltonus der oberen Extremität“ jeweils Punkte von 0 (entspricht keiner Reaktion) bis 2 (entspricht einer maximalen Reaktion) vergeben und dann zu einem Summenscore zwischen 0 (entspricht keinem Schmerz) und 8 Punkten (entspricht starken Schmerzen) addiert (Gélinas et al., 2006).

Die beiden Fremdeinschätzungsskalen sind gleichwertig einsetzbar, wobei sich in neueren Studien eine Überlegenheit des CPOT gegenüber der BPS andeutet (Kiesewetter et al., 2019). Diese Überlegenheit scheint vor allem in der Unterscheidung zwischen schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Maßnahmen (Rijkenberg et al., 2015) sowie in der Validierung für ein breiteres Patientenkontinuum, wie zum Beispiel Patienten mit Delir (Kanji et al., 2016), zu bestehen.

Die Schmerzevaluation mittels validierter Fremdeinschätzungsskalen hat jedoch einige Einschränkungen: Eine Korrelation zwischen den Fremdeinschätzungsskalen und dem Goldstandard, der Selbsteinschätzung durch den Patienten, ist in vielen Studien zwar signifikant vorhanden, aber nur schwach bis moderat ausgeprägt (Bouajram et al., 2020), wobei insbesondere höhere Schmerzintensitäten von den Beobachtern unterschätzt werden (S. J. Ahlers et al., 2008; Siffleet et al., 2007). Außerdem ist die Anwendung der Fremdeinschätzungsskalen für spezielle Patientengruppen wie zum

Beispiel für sehr tief sedierte Patienten (Devlin et al., 2018) oder Patienten mit Schädelhirntrauma (Arbour et al., 2014) nicht ausreichend validiert. Darüber hinaus besteht die Funktionsweise dieser Scores in der Beobachtung von schmerzassoziiertem Verhalten, wohingegen die Analgesie idealerweise schon vor dem Auftreten starker Schmerzen angepasst werden sollte.

### 2.3.3 Technische Verfahren

Ergänzend zu den Verhaltensschmerzscores können apparative Messmethoden für die Fremdeinschätzung des Analgesieniveaus eingesetzt werden (DAS-Leitlinie 2020). Diese Geräte nutzen überwiegend eine Erhöhung des Sympathikotonus als Surrogatparameter für Nozizeption (Nitzschke et al., 2021).

Eine Steigerung des Sympathikus führt beispielsweise zu einer erhöhten palmaren Schweißsekretion, was im Skin Conductance Algesimeter Index (SCA) als Veränderung der Hautleitfähigkeit gemessen wird (Ledowski et al., 2009). Der Analgesie-Nozizeption-Index (ANI) wiederum basiert auf der Messung der Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck einer parasympathischen Hemmung (Broucqsault-Dédrie et al., 2016). Außerdem existieren multiparametrische Nozizeptionsindices wie der Nociception Level Index (NOL), der anhand eines urheberrechtlich geschützten Algorithmus Informationen zu Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität, Pulsamplitude, Hautleitfähigkeit, Hautleitfähigkeitsschwankung, Körperbewegung und Hauttemperatur verrechnet (Ben-Israel et al., 2013).

Diese Messmethoden sind in der Detektion von Nozizeption dem einfachen Monitoring mittels Herzfrequenz und Blutdruck sowie den reinen Sedierungstiefeindices überlegen. Jedoch besteht eine wesentliche Einschränkung dieser Apparate darin, dass sie die Nozizeption nur indirekt über nicht-nozizeptionsspezifische Parameter abschätzen, die beispielsweise auch durch eine intravasale Hypovolämie oder diverse Medikamente wie Betablocker oder vasoaktive Substanzen verändert werden können (Ledowski, 2019).

Weniger anfällig gegenüber nicht-nozizeptionsbedingten hämodynamischen Veränderungen sind reizgetriggerte Nozizeptionsmonitore, die Reflexantworten auf standardisierte nozizeptive Stimuli nutzen (Nitzschke et al., 2021). Der Pupillary Pain Index (PPI) nutzt den ebenfalls durch sympathische Nervenfasern vermittelten

Pupillendilatationsreflex (PDR) als Reaktion auf einen tetanischen Schmerzreiz im Bereich des Nervus medianus (Wildemeersch et al., 2018). Der Einsatz des PDR ermöglicht bereits die Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize bei Intensivpatienten (Paulus et al., 2013), jedoch sind auch hier diverse Einschränkungen zu beachten wie der Einfluss von Propofol, Hyperkapnie oder Hypoxie (Rollins et al., 2014; Sabourdin et al., 2020).

#### 2.3.4 Schwelle des Nozizeptiven Flexorenreflexes

Ein weiteres reizgetriggertes technisches Gerät nutzt zum Analgesiemonitoring die Schwelle des Nozizeptiven Flexorenreflexes (Nociceptive Flexion Reflex Threshold, NFRT). Der Nozizeptive Flexorenreflex (NFR) ist ein polysynaptischer, multisegmentaler, spinaler Rückzugsreflex der unteren Extremität (Sandrini et al., 2005). Evolutionsbiologisch handelt es sich um einen Fluchtreflex, der funktionell zur Entfernung der Extremität vom Ort einer potenziellen Gewebeschädigung führt und erstmals vor über 100 Jahren vom britischen Nobelpreisträger Sir Charles Sherrington beschrieben wurde (Sherrington, 1910).

In der klinischen Anwendung wird der NFR mittels elektrokutaner Stimulation des Nervus suralis in seinem Verlauf hinter dem Malleolus lateralis hervorgerufen. Der Reflex wird primär durch die Aktivierung der dort verlaufenden A $\delta$ -Nervenfasern ausgelöst (Ertekin et al., 1975), woraufhin im Dorsalhorn des Rückenmarks zunächst eine polysynaptische Verarbeitung mit spinalen und deszendierenden Einflüssen erfolgt sowie daraufhin die Aktivierung der Beuge- und Hemmung der Streckmuskulatur des ipsilateralen Beins. Diese Reflexantwort wird als Oberflächen-Elektromyogramm (EMG) über dem Musculus biceps femoris abgeleitet (Sandrini et al., 2005). Hierbei können mehrere zeitlich nacheinander auftretende Komponenten des NFR unterschieden werden, wobei die genauen Zeitangaben in der Literatur variieren (Bouhassira et al., 2003; Dowman, 2001; Sandrini et al., 1993). Im Bereich von 40 bis 70ms nach Stimulation findet sich im EMG die über schneller leitende A $\beta$ -Nervenfasern vermittelte Reflexantwort auf nicht-schmerzhafte taktile Reize, der sogenannte RII-Reflex. Die schmerzspezifische RIII-Komponente des NFR tritt im Zeitbereich von 90 bis 180ms nach der Stimulation auf. Darauf folgt eine durch den Einfluss höherer Zentren beeinflusste Schreckreaktion und ab 250ms nach der Stimulation ist im EMG die unwillkürliche Rückziehbewegung zu beobachten (Sandrini et al., 2005).

Die RIII-Komponente des NFR zeigt eine hohe Schmerzspezifität, das heißt eine starke Korrelation der Reflexgröße im EMG mit dem Ausmaß der empfundenen Schmerzintensität bei wachen Patienten, weshalb für den NFR synonym die Bezeichnung RIII-Reflex verwendet wird. Ebenso besteht für die Reflexschwelle des NFR, also die zur Erzeugung eines Reflexes notwendigen Stromstärke, eine starke Korrelation mit der subjektiven Schmerzschwelle des wachen Patienten, also der zur Erzeugung einer Schmerzempfindung notwendigen Stromstärke (Willer, 1977).

Diese Korrelation zwischen der Reflexschwelle des NFR und der subjektiven Schmerzschwelle existiert auch beispielsweise unter der Medikation mit Morphin (Willer, 1985), Fentanyl (Chabal et al., 1989) oder Ibuprofen (Sandrini et al., 1992). Mithilfe der NFRT ist nicht nur die Vorhersage von schmerzassoziierten Bewegungsreaktionen während einer Allgemeinanästhesie (von Dincklage et al., 2012), sondern auch die Vorhersage von postoperativer Über- und Unterdosierung von Analgetika möglich (Jakuscheit, Weth, et al., 2017). Ein wichtiger Vorteil des Analgesiemonitorings mithilfe der NFRT besteht darin, dass für die Schwellenbestimmung nur elektrische Reize im Bereich der individuellen Schmerzschwelle verwendet werden, was für die Patienten keine exzessive Belastung darstellt (Wildemeersch et al., 2018).

Bisherige Studien haben überwiegend den Einsatz des NFR intra- oder unmittelbar postoperativ, bei chronischen Schmerzpatienten oder in der Schmerzforschung untersucht (Skljarevski & Ramadan, 2002). Gegenwärtig existieren keine Publikationen zur Anwendung der NFRT zur Schmerzprädiktion bei Intensivpatienten.

## 2.4 Zielsetzung

Wie anfangs beschrieben, ist bei Patienten, die nicht in der Lage zur Selbsteinschätzung ihrer Schmerzen sind, eine objektive Beurteilung des Nozizeptionsniveaus und beruhend darauf eine adäquate Analgesie eine große Herausforderung in der modernen Intensivmedizin. Gegenwärtig wird hierfür der Einsatz klinischer Fremdeinschätzungsscores wie der Behavioral Pain Scale empfohlen (DAS-Leitlinie 2020), wobei anhand standardisierter Skalen schmerzassoziierte Reaktionen der Patienten beobachtet werden. Erstrebenswert wäre es aber, das Analgesieniveau schon vor dem Auftreten von Schmerzen erfassen und falls nötig anpassen zu können. Eine potenzielle Methode hierfür wäre die Verwendung der Schwelle des Nozizeptiven Flexorenreflexes, die bei wachen Patienten der individuellen Schmerzschwelle entspricht und deren Einsatz im perioperativen Analgesiamonitoring bereits erprobt ist (Jakuscheit, Weth, et al., 2017).

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun folgende Frage beantwortet werden:

Ist es möglich, bei beatmeten Intensivpatienten, die nicht in der Lage zur bewussten Mitteilung von Schmerzen sind, schmerzassoziierte Reaktionen auf die potenziell schmerzhaften klinischen Reize (a) endotracheales Absaugen und (b) Wechsel der Lagerungsposition anhand der Prädiktoren (1) NFRT, (2) BPS, (3) RASS, sowie der Laufraten von (4) Sufentanil oder (5) Propofol vorherzusagen?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung führten wir eine klinische Beobachtungsstudie an 130 Intensivpatienten durch, bei denen die beschriebenen fünf Prädiktoren vor den beiden in der klinischen Routine durchgeführten Maßnahmen Lagerungswechsel und endotracheales Absaugen zur Einschätzung des Nozizeptionsniveaus erfasst wurden.

### **3 Methoden**

#### **3.1 Studienpopulation**

Die vorliegende Studie wurde nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Ethikkommissions Vorlage-Nr.: EA1/151/16) und Registrierung im Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS-ID: DRKS00011206; Universal Trial Number (UTN): U1111-1189-2772) als nicht-interventionelle Beobachtungsstudie durchgeführt.

Eingeschlossen wurden volljährige, maschinell beatmete Intensivpatienten, die aufgrund von Analgosedierung oder quantitativer oder qualitativer Bewusstseinsstörung nicht in der Lage zur bewussten Mitteilung von Schmerzen waren und bei denen eine potenziell schmerzhaft diagnostische, therapeutische oder pflegerische Maßnahme durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien gab es für diese Studie keine.

Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelte, bei der lediglich die Daten der in der klinischen Routine durchgeführten Maßnahmen ausgewertet wurden und keine Maßnahmen an den Patienten vorgenommen wurden, die über die klinische Routine hinausgingen, war auch keine Aufklärung oder Einwilligung der Patienten erforderlich.

#### **3.2 Ablauf der Studie**

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten ein Analgesie- und Siedierungsmanagement entsprechend der Standard-Operating-Procedures (SOP) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Mitte und Virchow-Klinikum). Bei Patienten mit eingeschränkter Fähigkeit zur Kommunikation erfolgt hier zur Einschätzung des Analgesieniveaus die Messung der Schwelle des Nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) mithilfe des zu diesem Zweck zugelassenen Geräts „Paintracker“ (Dolosys GmbH, Berlin, Deutschland) (detaillierte Beschreibung in Abschnitt 3.4).

Im Rahmen dieser Studie wurde nun ausgewertet, ob die vor den potenziell schmerzhaften klinischen Routinemaßnahmen endotracheales Absaugen und Wechsel der Lagerungsposition bestimmten NFR-Schwellenwerte eine Vorhersage von während der Maßnahmen auftretenden schmerzassoziierten klinischen Reaktionen erlauben.

### 3.3 Klinische Scores

Die Sedierung der Intensivpatienten wird gemäß den an der Klinik gültigen Standards regelmäßig anhand der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) erfasst (Ely et al., 2003). Zur Einschätzung von Schmerzen und Nozizeption als Folge routinemäßig durchgeführter potenziell schmerzhafter Maßnahmen erfolgt sowohl vor als auch während solcher Maßnahmen die Beobachtung und Erfassung von Bewegungen von Gesicht, Körper und Extremitäten, sowie von physiologischen Parametern wie Herzfrequenz, Blutdruck und dem Verhalten am Beatmungsgerät zur Bewertung anhand standardisierter Scores wie der Behavior Pain Scale (BPS) (Gélinas et al., 2006).

Die Behavioral Pain Scale ist ein für beatmete Intensivpatienten validierter Score zur Fremdbeurteilung von Schmerzen (Young et al., 2006). Hierbei werden in 3 verschiedenen Untergruppen jeweils Punkte von 1 (keine Reaktion) bis 4 (maximale Reaktion) vergeben. Der Summenscore nimmt dann Werte von 3 (keine Schmerzen) bis 12 (sehr starke Schmerzen) an.

	<b>Erklärung</b>	<b>Punkte</b>
<b>Gesichts- ausdruck</b>	Entspannt	1
	teilweise angespannt z.B. heruntergezogene Augenbraue	2
	stark angespannt z.B. geschlossene Augenlider	3
	Grimassieren	4
<b>Bewegung der oberen Extremität</b>	keine Bewegung	1
	leichtes Beugen	2
	komplettes Beugen mit Flexion der Finger	3
	angezogene Extremitäten, wehrt sich gegen Maßnahme	4
<b>Adaptation an das Beat- mungsgerät</b>	toleriert Beatmung	1
	hustet, aber toleriert Beatmung die meiste Zeit	2
	kämpft gegen Beatmungsgerät, Beatmung zeitweise möglich	3
	kontrollierte Beatmung nicht möglich	4
<b>Summe</b>		<b>3-12</b>

*Tabelle 1: Behavioral Pain Scale (Payen et al., 2001)*

### **3.4 NFR-Messungen**

#### **3.4.1 Vorbereitung der NFR-Messungen**

Für die NFR-Messungen wurden die Patienten auf den Rücken gelagert, mit einer Oberkörperhochlagerung von ca. 30° und gestreckten Beinen. War eine Rücken-Lagerung klinisch nicht möglich, beispielsweise weil Patienten zur Verbesserung ihrer Beatmungssituation auf einer Seite gelagert werden mussten, wurden die Messungen in der vorher bestehenden Lagerung der Patienten durchgeführt.

Die Stimulationselektroden (Duo-Trode, Silber-Silber Chlorid, bi-polare Elektroden, Myotronics Inc., Kent, USA) wurden im retromalleolären Verlauf des Nervus suralis im Bereich des Sulcus malleolaris mit einem Abstand von ca. 2cm zueinander angebracht. Für die Ableitungselektroden (Duo-Trode, Silber-Silber Chlorid, bi-polare Elektroden, Myotronics Inc., Kent, USA) wurde der Bereich des Muskel-Sehnen-Übergangs des Caput brevis des Musculus biceps femoris proximal der Fossa poplitea aufgesucht. Die distale Ableitungselektrode wurde in diesem Bereich positioniert, die zweite Elektrode ca. 5cm proximal dieser Elektrode im Muskelverlauf. Als Erdungselektrode wurde eine auf der Intensivstation vorhandene EKG-Elektrode im Bereich des proximalen Unterschenkels zwischen Ableitungs- und Stimulationselektroden angebracht.

Die Stellen, an denen die Elektroden platziert werden sollten, wurden bei sehr starkem Haarwuchs zunächst rasiert und dann mit einem gängigen Hautdesinfektionsmittel entfettet. Daraufhin wurde der Hautwiderstand mit einer Abrasionspaste (Nuprep Skin Prep Gel, Weaver and Company, Aurora, USA) oder einem Abrasionsband (3M Red Dot Skin Prep Abrasionsband, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) reduziert. Nach nochmaliger Desinfektion wurden die Elektroden aufgeklebt und bei Bedarf zusätzlich mit Kompressen und Klebepflastern fixiert. Die Präparation der Haut wurde so lange wiederholt, bis eine Impedanz von weniger als 2,5kΩ erreicht wurde.

#### **3.4.2 Durchführung der NFR-Messungen**

Alle im Folgenden noch genauer beschriebenen Messschritte wurden im automatischen Schwellentracking-Modus des Schmerzmonitors „Paintracker“ (Dolosys GmbH, Berlin, Deutschland) durchgeführt.

Nach elektrischer Stimulation des Nervus suralis wurden die am Bein ausgelösten Reflexe als Oberflächen-EMG abgeleitet, die Signale verarbeitet und automatisch danach ausgewertet, ob ein Reflex aufgetreten war oder nicht. Gemäß einem definierten Algorithmus wurde dann über die nächsten Stimulationsstärken entschieden. Die individuellen Schwellen des Nozizeptiven Flexorenreflexes wurden während der Messungen kontinuierlich mithilfe eines automatischen Schwellen-Tracking-Algorithmus durch logistische Regression der letzten 7 Werte bestimmt (Dincklage et al., 2009). Als Reflexschwelle gilt dabei diejenige Stimulusintensität, bei der mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ein Reflex auftritt (Levitt, 1971). Einzelne Messungen wurden solange durchgeführt, bis über 100 Stimuli eine stabile Reflexschwelle dokumentiert war.

Der Nozizeptive Flexorenreflex wurde durch wiederholte Stimulationen des Nervus suralis ausgelöst. Ein Stimulus bestand aus 5 monopolaren Rechteckpulsen von 1ms Dauer und 4ms Interpulsabstand (200Hz), was als ein Stimulus wahrgenommen und auch als ein Reiz neuronal verarbeitet wird (Skljarevski & Ramadan, 2002). Die Stimuli wurden im Abstand von 6 Sekunden appliziert, wobei dieser Abstand bei jedem Stimulus um 20% randomisiert wurde, um Habituation zu vermeiden (von Dincklage et al., 2013).

Die Reflexantworten wurden als Oberflächen-Elektromyogramm am Oberschenkel abgeleitet. Die EMG-Signale wurden zunächst 10.000fach verstärkt und mithilfe eines Hoch- (3Hz) und Tiefpassfilters (800Hz) sowie eines Notchfilters (50Hz) auf den verwertbaren Frequenzbereich gefiltert. Dann erfolgte die Digitalisierung und Rektifizierung der Signale mit einer Abtastrate von 10kHz durch einen Analog-Digital-Wandler mit einer 16Bit-Auflösung.

Als positive Reflexantwort wurde ein Intervall-Peak-z-Score > 10,32 im Intervall von 90 bis 180ms nach Stimulation (Bouhassira et al., 2003) definiert. Der Intervall-Peak-z-Score ist die Differenz zwischen der maximalen Amplitude im Intervall und dem Mittelwert des Grundrauschens geteilt durch die Standardabweichung des Grundrauschens (Rhudy & France, 2007). Das Grundrauschen wurde im Intervall von 100 bis 10ms vor jeder Stimulation gemessen.

$$\text{Interval Peak Z Score} = \frac{\text{NFR interval peak} - \text{baseline mean}}{\text{baseline standard deviation}}$$

Abhängig davon, ob eine positive oder eine negative Reflexantwort aufgetreten war, wurde dann anhand eines automatischen Schwellen-Tracking-Algorithmus über die nächste Stimulationsintensität entschieden (Dincklage et al., 2009). Dabei wurde ausgehend von einer Stimulationsintensität von 10mA in Schritten von maximal 3 und minimal 1mA stimuliert (siehe Abbildung 1).

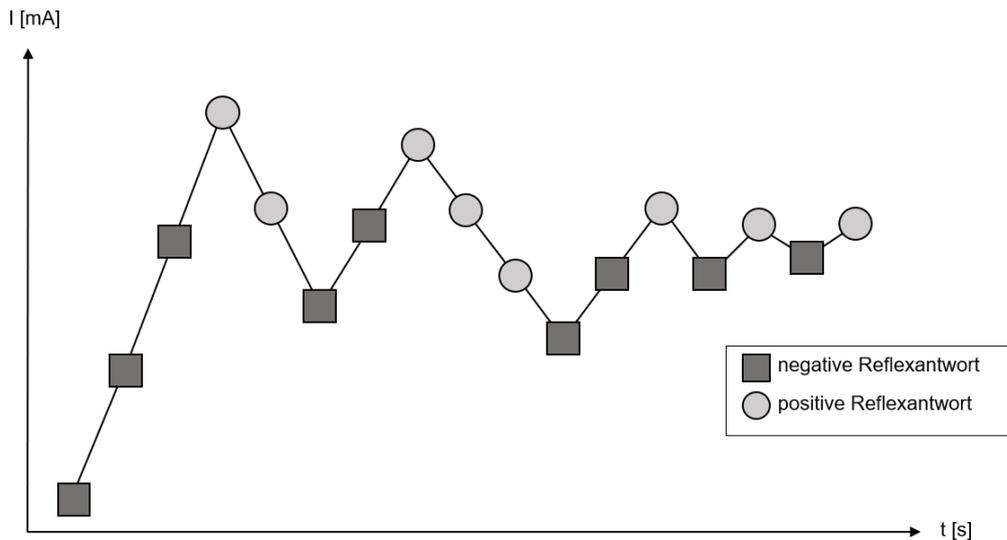


Abbildung 1: Automatischer Schwellentracking-Algorithmus des Paintrackers: bei einer negativen Reflexantwort wird die Stimulationsintensität erhöht, bei einer positiven Antwort reduziert

Bei einem Grundrauschen über  $5\mu\text{V}$  wurde so lange mit der aktuellen Intensität stimuliert, bis nicht verrauschte EMG-Signale abgeleitet werden konnten. War dies nicht möglich, wurden die Ableitungsbedingungen durch Angleichung der Impedanzen oder Neupositionierung von Bein oder Elektroden optimiert.

### 3.5 Datenauswertung und Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics 25 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY) genutzt. Die Auswertung wurde getrennt für die beiden potenziell schmerzhaften Maßnahmen (a) Lagerung und (b) endotracheales Absaugen durchgeführt.

Während oder unmittelbar nach diesen beiden potenziell schmerzhaften Maßnahmen auftretende Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz oder der klinischen Scores im Vergleich zu den Werten vor den Maßnahmen wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests getestet. Die Nullhypothesen für diese Tests waren jeweils, dass sich die Mediane von Blutdruck, Herzfrequenz und den klinischen Scores durch die potenziell schmerzhaften klinischen Maßnahmen nicht veränderten. Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner 0,05 gewertet.

Als schmerzassoziierte klinische Reaktionen auf die potenziell schmerzhaften Maßnahmen wurden Werte auf der Behavioral Pain Scale über 4 gewertet (Payen et al., 2007). Zur Untersuchung der Vorhersagegenauigkeit solcher Reaktionen wurden Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analysen für folgende Prädiktoren berechnet: (1) NFRT vor der Maßnahme, (2) BPS vor der Maßnahme, (3) RASS vor der Maßnahme, (4) Perfusor-Laufrate von Sufentanil vor der Maßnahme und (5) Perfusor-Laufrate von Propofol vor der Maßnahme. Die Vorhersagegenauigkeiten der einzelnen Prädiktoren ergeben sich dabei jeweils aus den Flächen unter den jeweiligen ROC-Kurven und werden somit als AUROC (Area under the Receiver Operating Characteristic) bezeichnet. Die ROC-Kurven selber stellen den Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität bei der Vorhersage durch die einzelnen Prädiktoren dar. Dabei entspricht eine ROC-Kurve exakt auf der Diagonalen einer AUROC von 0,5 und somit der Vorhersagegenauigkeit eines Zufallsprozesses, stellt also den von allen Möglichkeiten schlechtesten Wert dar. Eine AUROC von 1 entspräche einem zu 100% genauen Messinstrument.

Die Unterschiede in den individuellen Werten der fünf Prädiktoren jeweils zwischen den beiden Gruppen  $BPS \leq 4$  und  $BPS > 4$  wurden mithilfe von Mann-Whitney-U-Tests für nicht-parametrische, unverbundene Gruppen getestet. Die Nullhypothesen für diese Tests waren jeweils, dass zwischen den beiden Gruppen  $BPS \leq 4$  und  $BPS > 4$  kein Unterschied besteht. Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner 0,05 gewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Von den 130 Patienten, für welche Daten zu den beiden potenziell schmerzhaften Maßnahmen Lagerung und endotracheales Absaugen erfasst wurden, wurden 13 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen, da bei Ihnen die Bestimmung der NFRT nicht möglich war (siehe Abbildung 2). Somit konnten Reaktionen an 117 maschinell beatmeten Intensivpatienten, die aufgrund von Analgosedierung beziehungsweise quantitativer oder qualitativer Bewusstseinsstörung nicht in der Lage zur bewussten Mitteilung von Schmerzen waren, im Rahmen dieser Studie statistisch ausgewertet werden, wobei 12 Patienten sowohl in der Gruppe „Lagerung“ als auch in der Gruppe „Absaugen“ enthalten sind.

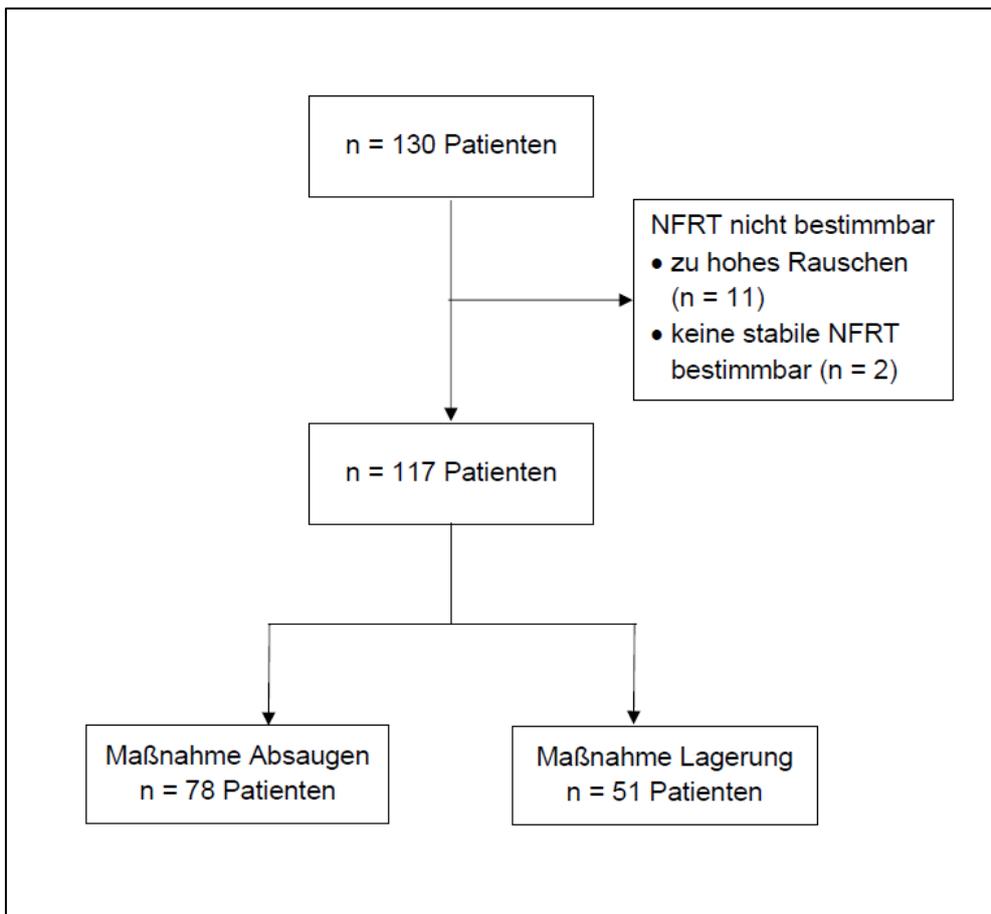


Abbildung 2: Ausschlüsse von Patienten aus der Datenauswertung

Die ausgewertete Population von 117 Patienten besteht aus 62 männlichen und 55 weiblichen Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren und einer mittelgradigen intensivmedizinischen Krankheitsschwere, was durch einen medianen SAPS II von 45 und einen medianen APACHE II von 21 abgebildet wird (siehe Tabelle 2). Die Patienten waren außerdem überwiegend tief sediert, ausgedrückt durch einen medianen RASS von -5 (Ely et al., 2003).

<b>Alter (Median, IQR)</b>	63 (50 - 72) Jahre
<b>Geschlecht (weiblich / männlich)</b>	55 / 62
<b>BMI (Median, IQR)</b>	25 (23 - 29) kg/m <sup>2</sup>
<b>RASS (Median, IQR)</b>	-5 (-5 - -4)
<b>Aufnahme-APACHE II (Median, IQR)</b>	21 (15 - 27)
<b>Aufnahme-SAPS II (Median, IQR)</b>	45 (31 - 58)

*Tabelle 2: Patientencharakteristika*

Die Analgesie erfolgte während der einzelnen Messungen bei den meisten Patienten (83 von 129 Messungen) mittels Sufentanil, mit einer medianen Laufrate von 0,25 µg/kg/h. Das zur Sedierung am häufigsten (56 von 129 Messungen) eingesetzte Medikament war Propofol mit einer Laufrate von im Median 2,25 mg/kg/h. Die Laufraten der bei mindestens 10 der eingeschlossenen Patienten eingesetzten Medikamente zur Analgosedierung sind in Tabelle 3 dargestellt. Eine geringe Anzahl von Patienten erhielt weitere Medikamente zur Analgosedierung, nämlich Morphin (2 Patienten), Remifentanil (2 Patienten), Lormetazepam (9 Patienten), Ketamin (8 Patienten) und Dexmedetomidin (8 Patienten).

	<b>Median (IQR)</b>	<b>Anzahl</b>
<b>Sufentanil (µg/kg/h)</b>	0,25 (0,10 - 0,50)	83
<b>Propofol (mg/kg/h)</b>	2,25 (2,00 - 4,00)	56
<b>Midazolam (µg/kg/h)</b>	0,20 (0,10 - 0,33)	22
<b>Clonidin (µg/h)</b>	60,00 (30,00 - 60,00)	25

*Tabelle 3: Laufrate von Medikamenten zur Analgosedierung, dargestellt als Mediane (mit Interquartilsabstand) für diejenigen Patienten, die diese Medikamente erhalten haben*

## 4.2 Veränderung der klin. Parameter durch die schmerzhafte Maßnahme

Die klinischen Parameter Herzfrequenz und Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAP), sowie der klinische Schmerzscore BPS veränderten sich im Vergleich zu ihren Werten in Ruhe im Median alle signifikant (jeweils  $p < 0,05$ ; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests) sowohl während der schmerzhaften Maßnahme Absaugen (siehe Tabelle 4) als auch während der Maßnahme Lagerung (siehe Tabelle 5), wobei die absolute mediane Veränderung während der Maßnahme Absaugen bei allen Parametern größer ausfiel.

	<b>in Ruhe</b>	<b>während Absaugen</b>	<b>p</b>
<b>NFRT (mA)</b>	21,9 (13,9 - 42,0)		
<b>Herzfrequenz</b>	76 (66 - 89)	85 (70 - 100)	$< 10^{-8}$
<b>MAP (mmHg)</b>	82 (74 - 94)	92 (78 - 99)	$< 10^{-5}$
<b>BPS</b>	3 (3 - 3)	5 (4 - 6)	$< 10^{-13}$

Tabelle 4: Veränderung der klinischen Parameter während des Absaugens als Mediane (IQR)

	<b>in Ruhe</b>	<b>während Lagerung</b>	<b>p</b>
<b>NFRT (mA)</b>	26,0 (12,0 - 59,1)		
<b>Herzfrequenz</b>	80 (69 - 102)	85 (75 - 100)	$< 10^{-3}$
<b>MAP (mmHg)</b>	83 (75 - 90)	90 (79 - 100)	$< 10^{-3}$
<b>BPS</b>	3 (3 - 3)	4 (3 - 5)	$< 10^{-4}$

Tabelle 5: Veränderung der klinischen Parameter während der Lagerung als Mediane (IQR)

## 4.3 Gruppenvergleich

Als schmerzhafte Reaktion auf die Maßnahmen wurde, wie in der Methodik beschrieben, ein während der klinischen Maßnahme erhobener BPS-Wert größer als 4 definiert. Abbildung 3 zeigt die Unterschiede der individuellen Werte der 5 untersuchten Prädiktoren zwischen den beiden Gruppen (1)  $BPS > 4$  und (2)  $BPS \leq 4$  während der klinischen Maßnahmen jeweils getrennt für die beiden Maßnahmen Absaugen und Lagerung. Die Unterschiede sind bei der klinischen Maßnahme Absaugen für alle Prädiktoren außer für die Propofol-Lauftrate statistisch signifikant, bei der Maßnahme Lagerung unterscheiden sich die beiden Gruppen für alle Prädiktoren außer der NFRT statistisch signifikant (jeweils  $p < 0,05$ ; Mann-Whitney-U-Tests).

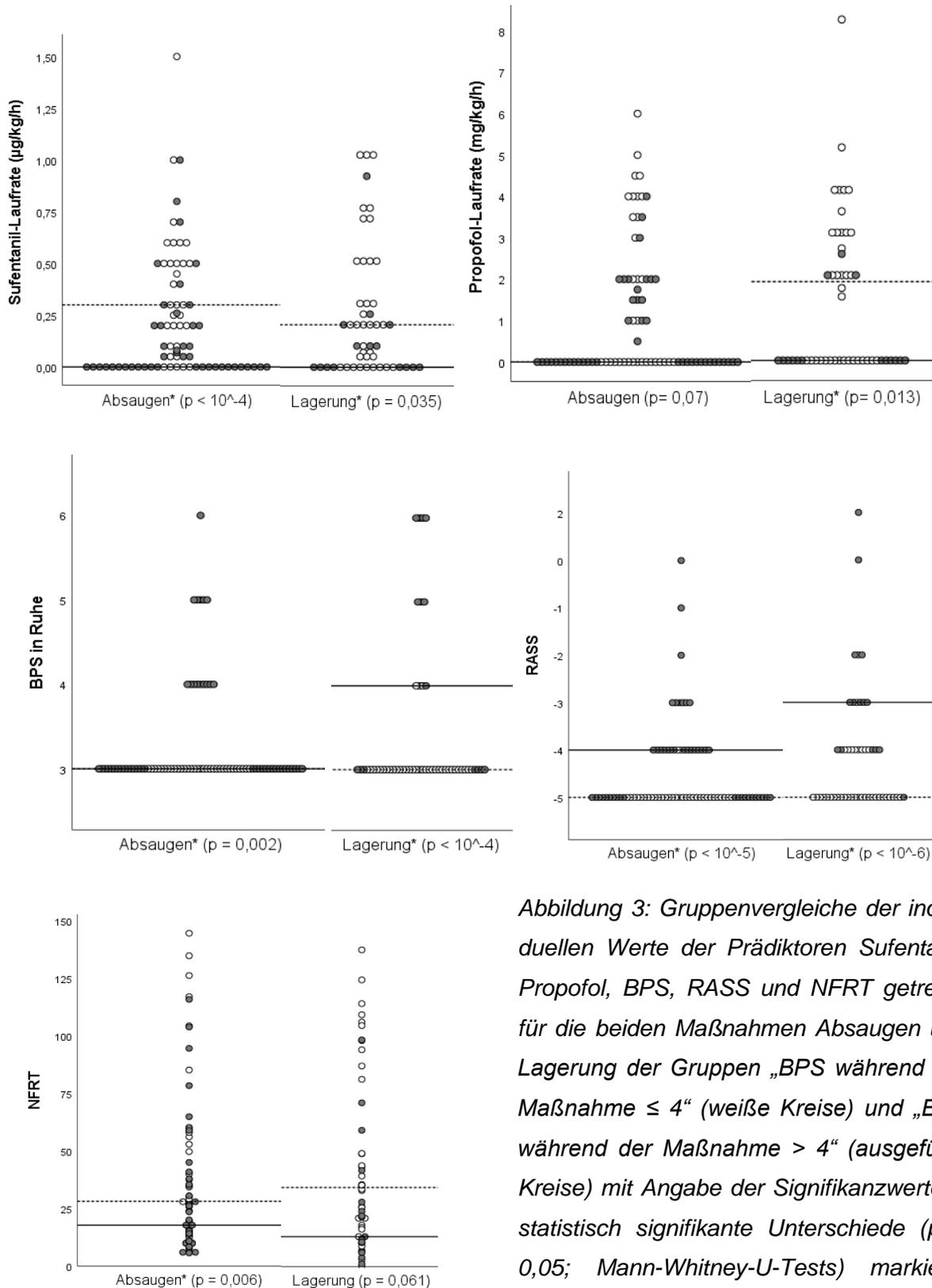


Abbildung 3: Gruppenvergleiche der individuellen Werte der Prädiktoren Sufentanil, Propofol, BPS, RASS und NFRT getrennt für die beiden Maßnahmen Absaugen und Lagerung der Gruppen „BPS während der Maßnahme ≤ 4“ (weiße Kreise) und „BPS während der Maßnahme > 4“ (ausgefüllte Kreise) mit Angabe der Signifikanzwerte (\* statistisch signifikante Unterschiede (p < 0,05; Mann-Whitney-U-Tests) markiert). Ebenfalls dargestellt sind die Mediane der Gruppen „BPS während der Maßnahme ≤ 4“ (gepunktete Linien) und „BPS während der Maßnahme > 4“ (durchgezogene Linien).

#### 4.4 Vorhersagewahrscheinlichkeiten

Bei der klinischen Routinemaßnahme Absaugen kann eine schmerzassoziierte Reaktion statistisch signifikant durch die Prädiktoren NFRT, Sufentanil, RASS und BPS vorhergesagt werden, wobei die Sufentanil-Laufrate die größte Vorhersagewahrscheinlichkeit mit einer AUROC von 0,75 aufweist (siehe Tabelle 6).

Bei der klinischen Routinemaßnahme Lagerung kann eine klinische Schmerzreaktion durch die Prädiktoren Sufentanil, Propofol, RASS und BPS statistisch signifikant vorhergesagt werden, wobei der RASS mit einer AUROC von 0,89 die mit Abstand beste Vorhersagewahrscheinlichkeit aufweist (siehe Tabelle 6).

Variable	AUROC (95% Konfidenzintervall)	
	Absaugen	Lagerung
NFRT	0,68 * (0,57 - 0,80)	0,67 (0,50 - 0,83)
Sufentanil	0,75 * (0,63 - 0,86)	0,69 * (0,53 - 0,84)
Propofol	0,61 (0,48 - 0,74)	0,70 * (0,56 - 0,85)
RASS	0,74 * (0,63 - 0,85)	0,89 * (0,78 - 0,99)
BPS	0,64 * (0,52 - 0,76)	0,74 * (0,57 - 0,92)

Tabelle 6: AUROC für eine BPS > 4 während Absaugen und Lagerung (\*signifikante AUROC markiert)

In den folgenden Abbildungen sind die ROC-Kurven der Prädiktoren NFRT, RASS, BPS sowie der Laufraten von Sufentanil und Propofol bezüglich der Vorhersage von schmerzassoziierten Reaktionen während Absaugen oder Lagerung dargestellt (siehe Abbildung 4).

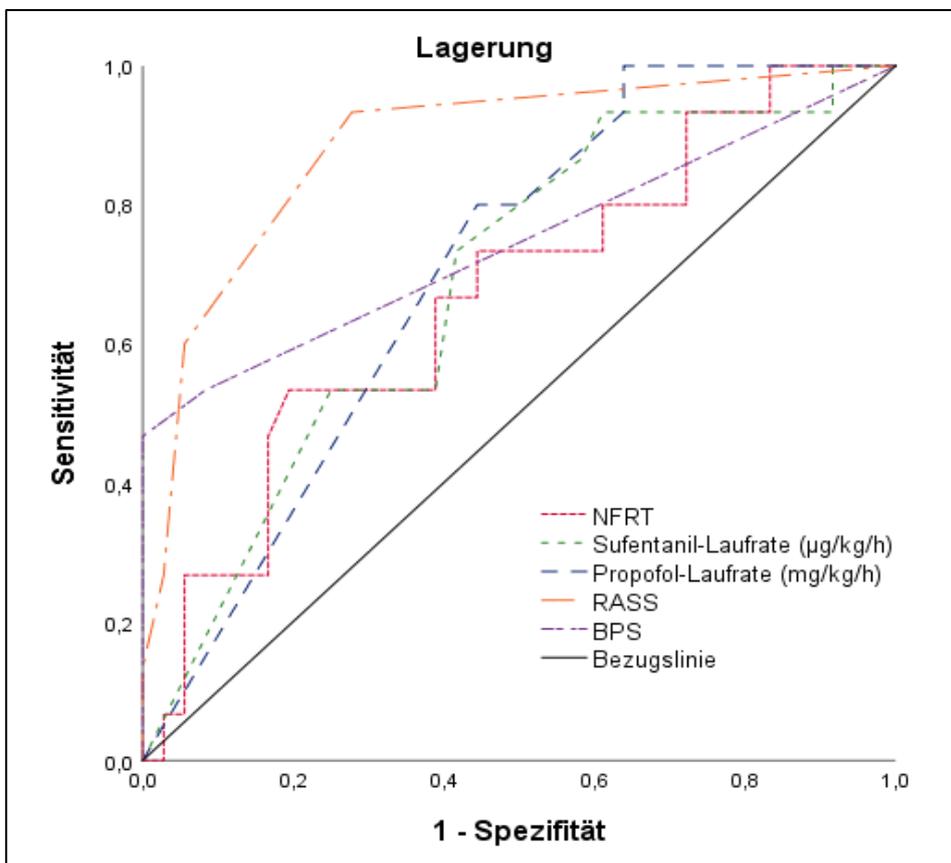
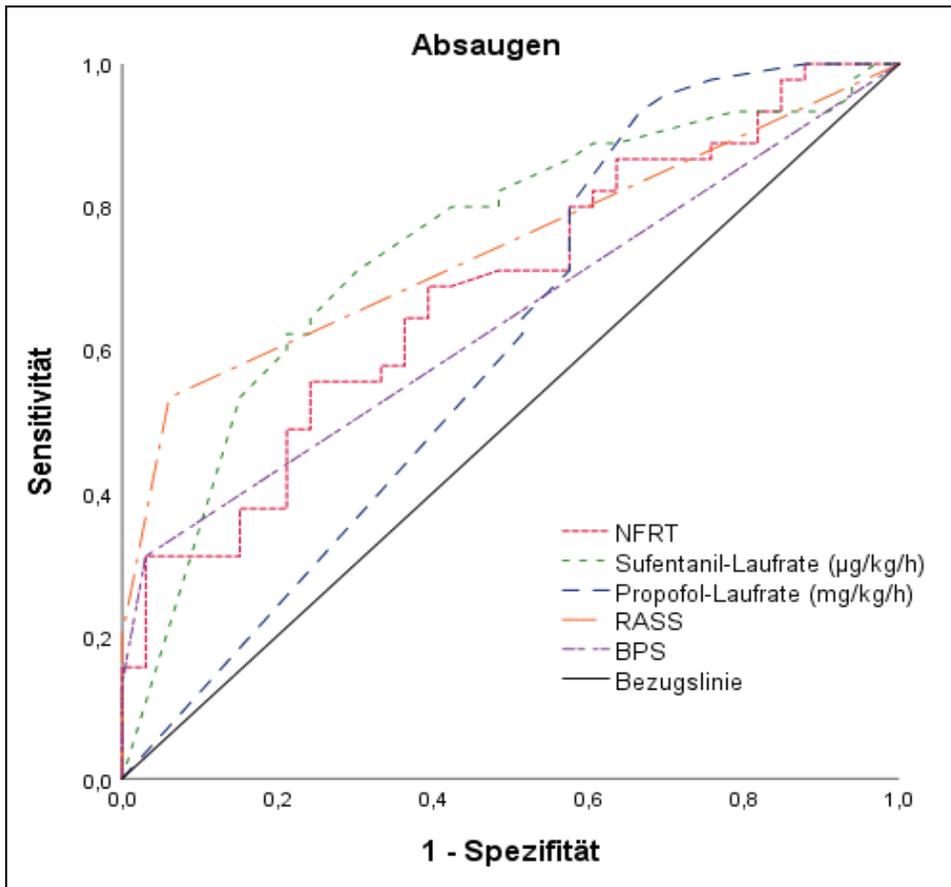


Abbildung 4: Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen während Absaugen und Lagerung

## **5 Diskussion**

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass es bei beatmeten Intensivpatienten, die nicht in der Lage zur bewussten Mitteilung von Schmerzen sind, möglich ist, schmerzassoziierte Reaktionen auf die potenziell schmerzhaften klinischen Reize endotracheales Absaugen und Wechsel der Lagerungsposition anhand verschiedener Prädiktoren vorherzusagen. Schmerzassoziierte Reaktionen während endotrachealem Absaugen können durch die vor der Maßnahme erhobenen Prädiktoren NFRT, RASS, BPS sowie durch die Laufrate des Analgetikums Sufentanil vorhergesagt werden, wobei die Sufentanil-Laufrate die höchste Vorhersagegenauigkeit dieser Prädiktoren aufweist. Dagegen können schmerzassoziierte Reaktionen während des routinemäßig durchgeführten Wechsels der Lagerungsposition anhand der Prädiktoren RASS, BPS sowie der Laufraten von Propofol und Sufentanil vorhergesagt werden, wobei hier der RASS die höchste Vorhersagegenauigkeit aufweist.

### **5.1 Absaugen versus Lagerung**

In den Vorhersagewahrscheinlichkeiten für schmerzassoziierte Reaktionen der fünf untersuchten Prädiktoren zeigen sich in dieser Arbeit systematische Unterschiede zwischen den beiden klinischen Routinemaßnahmen Absaugen und Lagerung. Die eher mit der Nozizeptions-Analgesie-Balance assoziierten Prädiktoren NFRT und Sufentanil-Laufrate weisen eine höhere Vorhersagegenauigkeit beim Absaugen als bei der Lagerung auf, während die eher mit der reinen Sedierungstiefe assoziierten Prädiktoren RASS und Propofol-Laufrate eine höhere Vorhersagegenauigkeit für die Maßnahme Lagerung im Vergleich zum Absaugen aufweisen.

Dies könnte darauf hindeuten, dass die beiden Reize Absaugen und Lagerung in unterschiedlicher Stärke das nozizeptive System aktivieren und somit im Falle des Absaugens eine klinische Reaktion stärker durch den nozizeptiven Reizanteil getriggert wird, während im Falle der Lagerung eine klinische Reaktion eher durch einen weniger nozizeptiven Aufweckreiz ausgelöst wird.

Diese Hypothese kann neurophysiologisch durch die Innervation von Trachea und Haut beziehungsweise die Aktivierung dieser verschiedenen Nerventypen durch endotracheales Absaugen oder eine Änderung der Lagerungsposition erklärt werden. Bei der Umlagerung eines liegenden Patienten von einer auf die andere Seite durch eine oder mehrere Pflegekräfte werden durch die Berührung des Pflegepersonals vermutlich hauptsächlich die Mechanorezeptoren des Tastsinns in der Haut (Abraira & Ginty, 2013) sowie durch die Bewegung die Propriozeptoren in Muskeln und Sehnen aktiviert, welche Informationen über eine Bewegung beziehungsweise die Position des Körpers im Raum liefern (Jahn & Krewer, 2020; Proske & Gandevia, 2009). Die Trachea wiederum ist dicht innerviert durch sensorische Nervenfasern, deren Zellkörper in den vagalen Ganglien liegen (Taylor-Clark, 2016). Der Großteil dieser vagalen Afferenzen sind im Epithel endende unmyelinisierte C-Fasern (Canning, 2010), die analog zu den Nozizeptoren der Peripherie durch eine Vielzahl chemischer Reize, insbesondere Capsaicin, aktiviert werden können (Hoyes et al., 1982). Die glatte Muskulatur der Atemwege ist außerdem durch A $\delta$ -Fasern innerviert, die überwiegend auf mechanische Reizung reagieren (Taylor-Clark, 2016). Durch eine Aktivierung dieser Rezeptoren durch einen Fremdkörper in den Atemwegen wie beim endotrachealen Absaugen können zahlreiche Reflexe wie Husten, Bronchokonstriktion oder Apnoe ausgelöst werden, welche, analog zur Wegziehbewegung einer Extremität vom Schmerzreiz, eine Entfernung der Noxe zum Ziel haben (Mazzone & Udem, 2016).

Diese Unterschiede könnten auch dazu passen, dass in unserer Untersuchung generell stärkere klinische Reaktionen der Patienten auf den Reiz Absaugen im Vergleich zur Lagerung auftraten. So stiegen während der Maßnahme Absaugen nicht nur die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck stärker an als während der Lagerung, sondern auch die Fremdeinschätzung des Schmerzniveaus anhand standardisierter Schmerzeinschätzungsskalen. Ähnliche Ergebnisse, nämlich dass das endotracheale Absaugen eine schmerzhaftere Maßnahme ist und die Lagerung eher einen Aufweckreiz darstellt, wurden bereits in großen, multizentrischen Studien gefunden, in denen Absaugen ebenfalls zu stärkeren schmerzassoziierten klinischen Reaktionen als ein Wechsel der Lagerungsposition geführt hat (Gomarverdi et al., 2019; Puntillo et al., 2013). Allerdings existieren auch Studien, in denen kein Unterschied in der Schmerzintensität verschiedener klinischer Routinemaßnahmen (Damico et al., 2020) oder eine etwas höhere Schmerzintensität bei der Lagerung gefunden wurden (Al Sutari et al., 2014; S. Ayasrah, 2016).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse können dadurch begründet sein, dass diese Maßnahmen in der klinischen Routine durchgeführt wurden, also nicht in einer experimentellen, standardisierten Umgebung und sich deshalb zwischen verschiedenen Studien unterscheiden können. So kann die Maßnahme Lagerung beispielsweise von einer kleinen Lageveränderung bis zur kompletten Umlagerung von einer auf die andere Seite reichen oder bei chirurgischen Patienten aufgrund großer Wundflächen schmerzhafter sein als bei internistischen Patienten (Vázquez et al., 2011). Außerdem kann eine durch Training eingeübte korrektere Durchführung von Lagerungs- und Mobilisationsmanövern die Anzahl der Patienten mit Schmerzen währenddessen signifikant reduzieren (Ambrogi et al., 2015). Und auch das endotracheale Absaugen kann in unterschiedlicher Tiefe und Intensität sowie auf verschiedene Arten durchgeführt werden. So zeigten beispielsweise Khayer et. al, dass Absaugen mithilfe eines geschlossenen Systems zu weniger Schmerzen als offenes Absaugen führt (Khayer et al., 2020).

Für eine stärkere nozizeptive Beteiligung beim Absaugen im Vergleich zur Lagerung sprechen auch die bereits eingangs erwähnten Charakteristika der fünf in dieser Arbeit untersuchten Prädiktoren. So können durch den nozizeptiven Reflex NFR sowie die Analgetika-Laufrate in dieser Arbeit eher die mutmaßlich stärker schmerzassoziierten Reaktionen während des Absaugens vorhergesagt werden, als die mutmaßlich weniger schmerzassoziierten Reaktionen auf die Lagerung. Nun handelt es sich bei dem NFR um einen Reflex, der relativ spezifisch die spinale Komponente der Nozizeption widerspiegelt (Lichtner et al., 2018) und das Opioid Sufentanil hat neben einer schwach sedierenden eine überwiegend analgetische Wirkung (Ethuin et al., 2003). Dieses Ergebnis, dass genau diese beiden Prädiktoren eher dazu in der Lage sind, klinische Reaktionen auf endotracheales Absaugen als auf den Wechsel der Lagerungsposition vorherzusagen, spricht also ebenfalls dafür, dass die klinischen Reaktionen auf Absaugen überwiegend durch nozizeptive Reize ausgelöst werden.

Klinische Reaktionen während der Maßnahme Lagerung hingegen können in dieser Arbeit besser durch die eher mit der Sedierungstiefe assoziierten Prädiktoren RASS und Propofol-Laufrate vorhergesagt werden. Bei der RASS handelt es sich um einen Score zur Bewertung der Balance zwischen Erregung und medikamentöser Sedierung (Ely et al., 2003) und das Hypnotikum Propofol wird in der Intensivmedizin aufgrund seiner ausschließlich sedierenden Wirkung eingesetzt (Dinis-Oliveira, 2018). Die bessere Vorhersagbarkeit klinischer Reaktionen durch diese beiden Prädiktoren während

der Lagerung im Vergleich zum Absaugen deutet also darauf hin, dass ein Wechsel der Lagerungsposition möglicherweise zu einer vergleichsweise geringeren nozizeptiven Reaktion führt und die klinischen Reaktionen eher durch nicht-nozizeptive, unspezifische Aufweck- oder Stressreaktionen bedingt werden (Klein et al., 2018).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass auch der klinische Score BPS eine größere Vorhersagegenauigkeit von Reaktionen auf Lagerung zeigt als auf das Absaugen, also in seinem Vorhersageprofil eher dem RASS und der Propofol-Rate ähnelt als dem NFR und der Sufentanil-Laufrate. Dies ist insofern bemerkenswert, da es sich bei der BPS um einen Score handelt, der zur Fremdeinschätzung von Schmerzen entwickelt wurde und dessen Verwendung auch in der aktuellen Leitlinie als erste Wahl zur Einschätzung von Schmerzen bei nicht mitteilungsfähigen Intensivpatienten empfohlen wird (DAS-Leitlinie 2020). Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Komponenten der BPS zeigt sich jedoch, dass diese nicht zwingend spezifisch für Nozizeption sind, sondern genauso unspezifische Stressreaktionen widerspiegeln können (Rijkenberg et al., 2015). Bereits in der Entwicklung der BPS wurden nicht ausschließlich Nozizeptions-spezifische Parameter verwendet (Payen et al., 2001). So stammen beispielsweise die einzelnen Punkte der Untergruppen „Bewegung der oberen Extremität“ und „Adaptation an das Beatmungsgerät“ aus der Comfort-Skala zur Bewertung von Disstress bei intensivpflichtigen Kindern (Ambuel et al., 1992) sowie aus dem Harris-Score, einem inzwischen nicht mehr verwendeten Score zur Einschätzung der Sedierungstiefe (Riker et al., 1999). Auch in den häufig als Validierungsstudien der BPS verwendeten Studien wurde die Spezifität der BPS für Nozizeption nicht konkret untersucht. Die Validierung der BPS erfolgte in Ermangelung eines Goldstandards zur Einschätzung der Schmerzen bei beatmeten, nicht mitteilungsfähigen Intensivpatienten nur indirekt über einen Vergleich der BPS-Werte während potenziell schmerzhafter versus nicht-schmerzhafter Maßnahmen, wobei die BPS-Scores allerdings auch während der nicht-schmerzhaften Maßnahmen anstiegen (Payen et al., 2001; Rijkenberg et al., 2015, 2017). Dabei handelte es sich bei diesen nicht-schmerzhaften Maßnahmen um pflegerische Routinemaßnahmen wie Mund- oder Augenpflege, eine Veränderung der BPS-Werte könnte also durchaus auch als eine Reaktion auf Berührung beziehungsweise Manipulation und Stress erklärt werden (Young et al., 2006). Andere Studien verwendeten zur Validierung der BPS nur einen Vergleich der BPS-Werte bei Patienten in Ruhe im Vergleich zu den BPS-Scores während einer potenziell schmerzhaften Maßnahme ohne zum Vergleich die BPS-Werte während einer potenziell nicht-

schmerzhaften Maßnahme zu erheben (Aïssaoui et al., 2005). In keiner dieser Studien erfolgte die Datenerhebung verblindet, es war den Beobachtenden also immer bekannt, ob die Patienten gerade eine schmerzhaft oder nicht-schmerzhaft Maßnahme erlebten, was einen erheblichen Bias zur Folge haben könnte (S. J. G. M. Ahlers et al., 2010). Darüber hinaus fällt in vielen dieser Validierungsstudien eine Korrelation zwischen den Sedierungstiefen der Patienten und ihrer BPS-Werte auf, weshalb schon die Entwickler der BPS argumentieren, dass die BPS auch eher das Sedierungs- als das Nozizeptionslevel widerspiegeln könnte (Payen et al., 2001).

In der Gesamtschau der Daten scheinen sich also die beiden in der klinischen Routine häufig durchgeführten Maßnahmen Absaugen und Lagerung in ihrer Schmerzintensität tatsächlich zu unterscheiden, wobei es sich beim endotrachealen Absaugen um einen Reiz handelt, der stärker spezifisch das nozizeptive System aktiviert, während ein Wechsel der Lagerungsposition eher eine unspezifische Aufweck- oder Stressreaktion beim Patienten auslöst - unter der Einschränkung, dass hier mit dem Wechsel der Lagerungsposition eine typische Standardlagerung gemeint ist und kein besonders intensives Lagerungsmanöver wie eine Bauchlagerung oder eine Lagerung auf einer großen Wundfläche.

## 5.2 Schmerzprädiktion bei Intensivpatienten

Die primäre Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung, ob während einer potenziell schmerzhaften Maßnahme auftretende klinische Reaktionen bei Patienten, die nicht zu einer Selbsteinschätzung ihrer Schmerzen in der Lage sind, durch verschiedene Prädiktoren vorhergesagt werden können.

### 5.2.1 NFRT zur Schmerzprädiktion

Zunächst erfolgte ein Vergleich der medianen NFRT zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne schmerzassoziierte Reaktionen während der pflegerischen Routinemaßnahme Absaugen, um festzustellen, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen der NFRT und der klinischen Reaktion auf diese potenziell schmerzhafteste Maßnahme besteht. Die vor den Maßnahmen erhobene mediane NFRT ist in der Gruppe der Patienten, die während des Absaugens eine schmerzassoziierte Reaktion zeigten, statistisch signifikant niedriger als in der Gruppe derjenigen Patienten, bei denen während des Absaugens keine Schmerzen beobachtet wurden. Dieser Zusammenhang zwischen einer niedrigeren NFRT und einer niedrigeren individuellen Schmerzschwelle, also einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Schmerzen bzw. Nozizeption, konnte in anderen Studien bereits bei wachen Patienten gezeigt werden (Willer, 1977), sowie unter verschiedenen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien im experimentellen und intraoperativen Setting (Edwards et al., 2007; Sandrini et al., 2005; Willer, 1985). Dies ist jedoch die erste Arbeit, in der auch in einer Gruppe heterogener und tief analgosedierter Intensivpatienten ein Zusammenhang zwischen den individuellen Schmerzen bzw. der Nozizeption und der NFRT beobachtet wurde.

Darüber hinaus deutet eine Vorhersagewahrscheinlichkeit, die mit 0,68 (95% KI 0,57 - 0,80) besser als der Zufall ist, auf einen relativ starken Zusammenhang zwischen der NFRT und einer schmerzassoziierten klinischen Reaktion auf die Maßnahme endotracheales Absaugen hin. Eine Vorhersage anhand des Zufallsprinzips entspricht einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 0,5, weshalb die Vorhersagegenauigkeit der NFRT in dieser Studie allerdings nur wenig besser als der Zufall ist. Dies ist jedoch die erste Arbeit, in der diese Vorhersagefähigkeit überhaupt für erwachsene, invasiv beatmete Patienten auf einer Intensivstation gezeigt werden kann. In anderen Studien

außerhalb einer standardisierten experimentellen Umgebung wurde die Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen durch die NFRT nämlich bisher nur für das intraoperative Setting (Jakuscheit, Weth, et al., 2017; von Dincklage et al., 2012) sowie für invasiv beatmete Kinder unter Analgosedierung (Mauritz et al., 2021) untersucht.

Dieser Zusammenhang zwischen NFRT und individueller Schmerzschwelle beziehungsweise Analgesieniveau kann also zur Vorhersage von schmerzassozierten klinischen Reaktionen verwendet werden: Eine höhere NFRT deutet hierbei auf ein höheres Analgesieniveau hin, weshalb bei einem dann einsetzenden Schmerzreiz das Auftreten von schmerzassozierten Reaktionen weniger wahrscheinlich ist. Andererseits deutet eine niedrige NFRT auf ein niedriges Analgesieniveau hin, wobei ein Schmerzreiz dann eher zu einer schmerzassozierten Reaktion des Patienten führen würde. Deshalb kann durch eine niedrige NFRT eher das Vorhandensein, durch eine hohe NFRT eher die Abwesenheit einer schmerzassozierten Reaktion vorhergesagt werden.

Während der Maßnahme Lagerung kann kein statistisch signifikanter Unterschied in den Medianen der NFRT der Patienten mit und ohne schmerzassozierte Reaktionen gefunden werden und auch keine statistisch signifikante Vorhersagewahrscheinlichkeit. Hierfür kommen zwei potenzielle Erklärungen in Betracht. Zum einen wäre es denkbar, dass die Lagerung als Reiz nicht schmerzhaft genug für eine starke schmerzassozierte Reaktion ist. Hierbei würde also das nozizeptive System durch die Lagerungsmaßnahme nicht ausreichend stark aktiviert, dass sich eine niedrigere oder höhere NFRT auch in einer größeren oder kleineren schmerzassozierten Reaktion widerspiegelt (siehe Abschnitt 5.1). Zum anderen ist es möglich, dass die Patientenzahl in der Gruppe „Lagerung“ zu klein für ein statistisch signifikantes Ergebnis ist.

Insgesamt mussten nämlich 13 Patienten, was immerhin 10 % der initial ausgewählten Patienten entspricht, vor der Auswertung ausgeschlossen werden, da bei Ihnen eine Bestimmung der NFRT nicht möglich war. Bei 11 Patienten lag der Grund hierfür in zu hohem Rauschen, das trotz mehrfacher Optimierung der Stimulations- und Ableitungsbedingungen nicht eliminiert werden konnte. Zu hohe Rauschartefakte können zum einen unbeabsichtigt vom Patienten verursacht werden, beispielsweise durch Beinbewegungen während der Messung oder das sogenannte Shivering, ein unwillkürliches Muskelzittern und eine Erhöhung des Muskeltonus unter anderem aufgrund von Hypothermie während einer Analgosedierung (Schäfer & Kunitz, 2002). Zum anderen

kann der Ursprung der Rauschartefakte in der Umgebung des Patienten liegen, beispielsweise in elektrischen Geräten wie Hämodialyse-Maschinen oder extrakorporalen Lungenunterstützungsgeräten (Alvarez & Rossetti, 2015; Gaspard & Hirsch, 2013). Nun kann das Shivering medikamentös behandelt werden, aber andere, elektronische Störungsquellen sind auf einer Intensivstation schlecht eliminierbar. In einer anderen Studie, in der die Anwendung des NFR-Schwellentrackings auf einer Intensivstation untersucht wurde, war sogar bei 15% der untersuchten Patienten keine NFRT-Bestimmung möglich (Wildemeersch et al., 2018). Dies deutet darauf hin, dass die Verwendung des NFR auf einer Intensivstation schwieriger ist als seine Verwendung beispielsweise in einer experimentellen Umgebung oder selbst intraoperativ, da auf der Intensivstation dauerhaft eine größere Anzahl an endogenen und exogenen Störfaktoren für die Reflexmessung existieren.

Da noch andere potenzielle Prädiktoren für schmerzassoziierte Reaktionen bei Intensivpatienten, die ihre Schmerzen nicht selbst einschätzen können, vorhanden sind (siehe unten), erscheint der vergleichsweise hohe Aufwand für die NFRT-Bestimmung aktuell in der klinischen Routine nicht durch einen besonderen zusätzlichen Nutzen gerechtfertigt. Denn für die NFR-Schwellenbestimmung, insbesondere für die korrekte Elektrodenpositionierung, ist sowohl geschultes Personal als auch ein Zeitaufwand von ca. 20min erforderlich. Allerdings kann der Einsatz der NFRT auf der Intensivstation bei speziellen Fragestellungen oder aufgrund seiner spezifischen Reflektion der spinalen Nozizeption zur Validierung anderer Schmerzprädiktoren erwogen werden.

### 5.2.2 Laufrate von Sufentanil zur Schmerzprädiktion

In dieser Arbeit konnten zunächst statistisch signifikante Unterschiede in den medianen Sufentanil-Laufraten zwischen den Patienten mit und ohne schmerzassoziierte klinische Reaktionen während der beiden potenziell schmerzhaften Maßnahmen Absaugen und Lagerung gefunden werden. Patienten ohne schmerzassoziierte klinische Reaktion haben während der Maßnahmen eine deutlich höhere Sufentanil-Laufrate als die Patienten mit schmerzassoziierten Reaktionen. Dies entspricht dem zu erwartenden Ergebnis, dass Patienten, bei denen schmerzassoziierte Reaktionen auftreten, vor einer Maßnahme zu wenig Analgetika erhalten haben (S. M. Ayasrah, 2019; Young et al., 2006).

Anhand der Laufrate von Sufentanil ist darüber hinaus die Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen während der beiden potenziell schmerzhaften Maßnahmen Absaugen und Lagerung möglich. Während der Maßnahme Absaugen auftretende klinische Reaktionen können mit einer AUROC von 0,75 (95% KI 0,63 - 0,86) sogar mit der höchsten Wahrscheinlichkeit aller untersuchten Prädiktoren vorhergesagt werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein, in denen die intraoperative Vorhersage schmerzassoziierter klinischer Reaktionen durch Opioide untersucht wurde. In diesen Studien können schmerzassozierte Reaktionen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit durch die Konzentration des Opioids Remifentanil vorhergesagt werden (Guglielminotti et al., 2015; von Dincklage et al., 2012). Die Sufentanil-Laufrate scheint also eine gute und vor allem sehr einfache Möglichkeit zu sein, schmerzassozierte klinische Reaktionen bei Intensivpatienten vorherzusagen, die selbst zu einer Schmerzeinschätzung nicht in der Lage sind.

Allerdings haben in dieser Arbeit, wie auch in großen, nationalen und internationalen Studien (Martin et al., 2006; Soliman et al., 2001) nur ca. 65% der Patienten überhaupt Sufentanil zur Analgesie erhalten und seine Vorhersagefähigkeiten lassen sich, aufgrund zahlreicher Unterschiede in Pharmakokinetik und -dynamik zwischen den einzelnen Opioiden, nicht einfach auf andere Opioide übertragen (Drewes et al., 2013). Als Opioide werden alle natürlichen und synthetischen Substanzen bezeichnet, die an Opioid-Rezeptoren binden (Vallejo, 2011). Bei Opioid-Rezeptoren handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die sowohl in Gehirn und Rückenmark als auch an peripheren Nerven vorkommen und von denen 3 Subtypen bekannt sind:  $\mu$ - (mu),  $\kappa$ - (kappa) und  $\delta$ - (delta) Rezeptoren (Stein, 2018). Der analgetische Effekt der Opioide beruht vor allem auf ihrer Bindung an im ZNS und Dorsalhorn des Rückenmarks lokalisierten  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren und der daraufhin stattfindenden Signalkaskade, die unter anderem zu einer verminderten präsynaptischen Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter sowie zu einer postsynaptischen Hyperpolarisation und somit einer Inhibition der Weiterleitung peripherer nozizeptiver Aktionspotenziale führt (Vallejo, 2011). Bei Sufentanil handelt es sich um einen hochselektiven  $\mu$ -Rezeptor-Agonist (Porela-Tiihonen et al., 2020), wohingegen beispielsweise Buprenorphin auch mit  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren interagiert (Drewes et al., 2013). Darüber hinaus existieren 3 verschiedene Opioid-Klassen, die sich in ihrer chemischen Struktur und darauf basierend in Pharmakokinetik und -dynamik deutlich unterscheiden (Drewes et al., 2013). Sufentanil

beispielsweise gehört gemeinsam mit Alfentanil, Fentanyl und Remifentanyl zur Gruppe der synthetisch hergestellten Phenylpiperidine, die sich durch eine starke und schnelle Wirkung auszeichnen (Drewes et al., 2013). Die Unterschiede in der Potenz der verschiedenen Opioide beruhen auf Unterschieden im Opioid-Rezeptor-Bindungsverhalten aufgrund unterschiedlicher dreidimensionaler Strukturen der Substanzen sowie unterschiedlicher intrinsischer Aktivität, also verschieden starker Konformitätsänderung des Rezeptors nach Bindung der Substanzen (Vallejo, 2011). Sufentanil hat beispielsweise eine ca. 14-mal höhere Affinität zum  $\mu$ -Opioid-Rezeptor als Morphin und somit eine viel stärkere analgetische Potenz (Porela-Tiihonen et al., 2020). Die Unterschiede in der Wirkungsgeschwindigkeit können anhand der Pharmakokinetik erklärt werden. Sufentanil beispielsweise als sehr kleines, lipophiles Molekül kann nach parenteraler Applikation schnell zu seinem Wirkort gelangen und dann auch rasch hepatisch metabolisiert und renal eliminiert werden (Drewes et al., 2013), wohingegen Remifentanil über nicht-spezifische Gewebs-Esterasen metabolisiert und somit noch schneller und vor allem unabhängig von Leber- und Nierenfunktion eliminiert wird (Soltész et al., 2001). Die verschiedenen Opioide unterscheiden sich auch in ihrem Nebenwirkungsprofil. So hat beispielsweise Sufentanil ein größeres hypnotisches Potenzial als andere Opioide, wirkt also stärker sedierend (Ethuin et al., 2003; Soltész et al., 2001), was aber in der Analgosedierung beatmeter Intensivpatienten aufgrund eines dann geringeren Sedativa-Bedarfs als Vorteil genutzt werden kann (Soltész et al., 2001). Der genaue molekulare Mechanismus dieser Opioid-induzierten Sedierung ist noch nicht bekannt, präklinische und klinische Evidenz deutet aber darauf hin, dass eine  $\mu$ -Opioid-induzierte zentralnervöse Reduktion cholinergischer Aktivität eine zentrale Rolle spielt (Benyamin, 2008; McNicol, 2008; Slatkin et al., 2001). Die hier exemplarisch aufgeführten Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zeigen, dass experimentelle Erkenntnisse über einzelne Opioide wie Sufentanil nicht einmal auf eng verwandte Substanzen (wie Remifentanil oder Fentanyl) einfach übertragen werden dürfen.

Es existiert eine große Anzahl möglicher Medikamente, die zur Analgosedierung von Intensivpatienten eingesetzt werden können. Die Auswahl erfolgt auf den Intensivstationen anhand nationaler Leitlinien, klinikinterner Standards und entsprechend der individuellen Anforderungen und Komorbiditäten des einzelnen Patienten. Jedoch gibt es Medikamente, die aufgrund besserer pharmakologischer Eigenschaften häufiger als andere Substanzen verabreicht werden, in Deutschland sind dies insbesondere

Sufentanil und Propofol (Soliman et al., 2001). Auch in dieser Arbeit erhielten die meisten der eingeschlossenen Patienten zur Analgesie das hoch potente Opioid Sufentanil. Bei einigen wenigen Patienten wurden die Opioide Morphin oder Remifentanil eingesetzt. Dies entspricht den aktuellen Empfehlungen der deutschen Leitlinie zu „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“, die zur langfristigen Analgosedierung die Kombination eines Opioids mit einem Hypnotikum empfiehlt (DAS-Leitlinie 2020). Hierbei bietet sich der Einsatz von Sufentanil an, da es neben seiner analgetischen auch eine im Vergleich zu anderen Opioiden stärker sedierende Wirkung hat sowie eine sehr gute kardiovaskuläre Stabilität, rasche Verteilung und relativ kurze Eliminationshalbwertszeit (Ethuin et al., 2003).

Insgesamt stellt also die Sufentanil-Laufrate eine gute und vor allem einfache Möglichkeit dar, schmerzassoziierte klinische Reaktionen bei Intensivpatienten vorherzusagen, die selbst zu einer Schmerzeinschätzung nicht in der Lage sind. Da allerdings nicht alle Intensivpatienten kontinuierlich Sufentanil zur Analgesie erhalten, werden noch andere Methoden zur Prädiktion schmerzassoziierter Reaktionen gebraucht.

### 5.2.3 Laufrate von Propofol zur Schmerzprädiktion

In dieser Arbeit konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in den medianen Propofol-Laufraten der Patienten mit und ohne klinische Reaktion während der Maßnahme Lagerung gefunden werden. Diejenigen Patienten ohne schmerzassoziierte klinische Reaktion haben eine deutlich höhere mediane Propofol-Laufrate als die Patienten mit klinischer Schmerzreaktion. Dies entspricht den vorherigen Erwartungen, dass eine höhere Dosis Propofol schmerzassoziierte Reaktionen und Bewegungen bei Patienten stärker unterdrückt (S. M. Ayasrah, 2019). Darüber hinaus können durch die Propofol-Laufrate klinische Reaktionen während der Maßnahme Lagerung mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 0,70 (95% KI 0,56 - 0,85) vorhergesagt werden. Auf die Maßnahme Absaugen hin zeigte sich weder im Gruppenvergleich der Patienten mit und ohne schmerzassoziierte Reaktion ein statistisch signifikanter Unterschied der medianen Propofol-Laufraten, noch ist die Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen mithilfe der Propofol-Laufrate möglich. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Studien, in denen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Propofol-Laufrate zwischen Patienten mit und ohne klinische Bewegungsreaktion auf die Einlage einer Larynxmaske zeigen (Doi et al., 1999) sowie eine Vorsage von

Bewegungsreaktionen auf eine Larynxmaskeneinlage mithilfe der Propofol-Konzentration nicht möglich ist (von Dincklage et al., 2012). Im Gegensatz dazu konnten in einer anderen Studie klinische Bewegungsreaktionen auf endotracheales Absaugen durch die Propofol-Laufrate mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit knapp oberhalb der Zufallsgrenze vorhergesagt werden (Jakuscheit, Posch, et al., 2017), wobei die Patienten in dieser Studie ausschließlich Propofol zur Sedierung erhielten, der Bewegungshemmende Effekt von Propofol also wahrscheinlich eine größere Rolle spielte als die analgetische Wirkung der Opioide, die die Patienten der anderen beiden und auch unserer Studie außerdem erhalten haben.

Eine mögliche Begründung für die gute Vorhersagewahrscheinlichkeit von Propofol während der Lagerung und der Tatsache, dass im Gegensatz dazu keine signifikante Assoziation zwischen der Propofol-Laufrate und schmerzassoziierten Reaktionen während des Absaugens bestehen, nämlich dass es sich bei Propofol um ein Hypnotikum ohne analgetische und mit ausschließlich sedierender Wirkung handelt, wurde bereits in Abschnitt 5.1 angesprochen (McKeage & Perry, 2003). Propofol entfaltet seine Wirkung hauptsächlich, wie andere Allgemeinanästhetika auch, als Agonist inhibitorischer GABA-A-Rezeptoren im ZNS (R. W. Olsen & Li, 2011). Die Bindung von Propofol an die beta-Untereinheit der postsynaptischen GABA-A-Rezeptoren potenziert die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters GABA über eine Verlängerung des Chlorid-Ioneneinstroms, was zu einer Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran und somit zu einer Inhibierung der neuronalen Depolarisation führt (Dinis-Oliveira, 2018; Sahinovic et al., 2018; Walsh, 2018). Auf diese Weise bewirkt Propofol über eine generelle Hemmung neuronaler Transmissionen im Gehirn, vor allem in der Formatio reticularis im Hirnstamm, im Thalamus sowie im frontalen und posterior-parietalen Kortex einen Bewusstseinsverlust (Rudolph & Antkowiak, 2004; Sahinovic et al., 2018), und außerdem über eine Hemmung spinaler Neurone im Vorderhorn des Rückenmarks eine verminderte motoneuronale Erregbarkeit und somit auch eine Unterdrückung von Bewegungsreaktionen auf schmerzhafte Reize (Eckle et al., 2015; Kungys et al., 2009; Rudolph & Antkowiak, 2004). In seiner Wirkung ähnelt Propofol anderen Allgemeinanästhetika, aufgrund seiner hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften, insbesondere des sehr schnellen Wirkungseintritts und der kurzen Halbwertszeit (Dinis-Oliveira, 2018; Liu et al., 2017), wird in der aktuellen deutschen Leitlinie zu „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ aber bevorzugt der Einsatz von Propofol zur Langzeitsedierung empfohlen (DAS-Leitlinie

2020). Auch in unserer Studie erhielten die meisten Patienten zur Sedierung das Hypnotikum Propofol, eine geringere Anzahl die Benzodiazepine Midazolam oder Lorazepam oder das Anästhetikum Ketamin. Das entgegen der aktuellen Leitlinie, in der eine kontinuierliche Applikation von Midazolam aufgrund der Gefahr einer Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten (Garcia et al., 2021) explizit nicht mehr empfohlen wird (DAS-Leitlinie 2020), in dieser Arbeit immerhin noch 17% der eingeschlossenen Patienten kontinuierlich Midazolam erhielten, lässt sich damit erklären, dass die Datenerhebung für diese Arbeit in den Jahren 2017 bis 2020 stattfand, also vor dem Erscheinen der neuen Leitlinie.

Der Einsatz von Propofol wird jedoch auch in der aktuellen Leitlinie zur Analgosedierung von Intensivpatienten in Kombination mit einem Opioid empfohlen (DAS-Leitlinie 2020). Dies liegt daran, dass Propofol zwar zu einer Bewusstseinsreduzierung führt und auch zur Unterdrückung klinischer Reaktionen auf eher schwächere klinische Schmerz- oder Stressreize wie eine Umlagerung, jedoch keine explizit analgetische Komponente hat und somit auch klinische Reaktionen auf starke Schmerzreize wie endotracheales Absaugen nicht in Gänze unterdrückt (Nathan & Odin, 2007).

Somit kann mithilfe der Propofol-Laufrate eine klinische Reaktion auf den eher schwächeren Stressreiz Lagerung auch relativ gut vorhergesagt werden. Je höher die Propofol-Konzentration ist, desto weniger wahrscheinlich ist eine klinische Reaktion. Auf der anderen Seite lässt sich eine schmerzassoziierte klinische Reaktion auf den relativ starken nozizeptiven Reiz endotracheales Absaugen mithilfe der Propofol-Laufrate aber nicht vorhersagen. Da Propofol also eher eine unspezifische Erregungs- oder Aufweckreaktion vorherzusagen scheint, kommt sein Einsatz als spezifischer Prädiktor für Schmerzen bzw. Nozizeption weniger in Frage.

#### 5.2.4 RASS zur Schmerzprädiktion

Im Gruppenvergleich der Patienten mit und ohne schmerzassoziierte Reaktionen auf die beiden Maßnahmen Lagerung und endotracheales Absaugen zeigt sich in dieser Arbeit ein statistisch signifikanter Unterschied in der Sedierungstiefe der Patienten. Diejenigen Patienten, die auf die potenziell schmerzhaften Maßnahmen keine klinische Reaktion zeigten, waren mit einem medianen RASS von -5 deutlich tiefer sediert als die Patienten mit schmerzassoziierte Reaktion. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, in denen tiefer sedierte Patienten ebenfalls weniger Reaktionen

auf potenziell schmerzhafte Maßnahmen zeigen (S. J. G. M. Ahlers et al., 2010; Klein et al., 2018; Payen et al., 2001). Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei diesen Patienten auch keine Nozizeption stattfindet, sondern lediglich, dass unter tiefer Sedierung Bewegungen und die Reaktionen auf Schmerzreize unterdrückt sind (Devlin et al., 2018). Über diese Unterschiede in den Medianen hinaus ist die Vorhersage schmerzassoziierter klinischer Reaktionen durch die RASS während der Maßnahme Absaugen und mit einer besonders guten Vorhersagewahrscheinlichkeit von 0,89 (95% KI 0,78 - 0,99) auch während der Maßnahme Lagerung möglich. Eine potenzielle Erklärung hierfür wäre, dass die RASS eher die Balance zwischen Erregung und Sedierung widerspiegelt als das in dieser Arbeit eigentlich untersuchte Nozizeptions-Analgesie-Gleichgewicht und dass es sich bei der Lagerung wahrscheinlich um eine Maßnahme handelt, die eher eine allgemeine Aufweck- bzw. Stressreaktion bei den Patienten auslöst als eine spezifische Aktivierung des nozizeptiven Systems (vergleiche Abschnitt 5.1). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer früheren Studie, in der die Schmerzintensität von Intensivpatienten während pflegerischer Routinemaßnahmen ebenfalls durch den Sedierungsgrad (allerdings auf der Ramsay-Skala) vorhergesagt werden kann (S. M. Ayasrah, 2019).

Die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) ist heute der Goldstandard zur Evaluation der Sedierungstiefe auf deutschen Intensivstationen (DAS-Leitlinie 2020). Hierbei wird der Sedierungs- bzw. Erregungsgrad auf einer Zehnstufigen Skala von -5 (nicht erweckbar) über 0 (wach und ruhig) bis +4 (streitlustig, aggressiv) bewertet (Ely et al., 2003). Eine tiefe Sedierung, ausgedrückt durch einen RASS kleiner als -4, ist beispielsweise zur Reduktion des Sauerstoffverbrauches im Gehirn bei einem Schädelhirntrauma indiziert oder bei manchen Patienten zur Tolerierung einer invasiven Beatmung notwendig. Abgesehen von diesen spezifischen Indikationen für eine tiefe Sedierung ist das Ziel der modernen Intensivmedizin ein wacher, aufmerksamer, angstfreier Patient, was einem RASS von 0 bis -1 entspricht (DAS-Leitlinie 2020).

In der in dieser Arbeit untersuchten Patientenpopulation beträgt der mediane RASS -5. Dies entspricht einer sehr tiefen Sedierung, während der die Patienten keinerlei klinische Reaktionen auf Stimulationen wie namentliche Ansprache, Rütteln der Schulter und Reiben des Sternums zeigen (Sessler et al., 2002). Diese im Gegensatz zu den Leitlinienempfehlungen stehende vergleichsweise tiefe Sedierung der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten kann durch die Auswahlkriterien der zugrundeliegenden

Studie erklärt werden. Es wurden nämlich nur invasiv-beatmete Patienten, die nicht zu einer Selbsteinschätzung ihrer Schmerzen in der Lage waren, eingeschlossen. Wahrscheinlich erfüllten Patienten mit einem höheren RASS deutlich seltener diese Einschlusskriterien, weshalb die untersuchte Patientenpopulation überdurchschnittlich tief sediert erscheint.

Interessanterweise zeigten diese im Durchschnitt sehr tief sedierten Patienten trotzdem sowohl hämodynamische als auch klinische Reaktionen auf die klinischen Routinemaßnahmen Absaugen und Lagerung, ausgedrückt durch einen Anstieg der Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck sowie der klinischen Fremdeinschätzungsschmerzskalen BPS und CPOT. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass selbst Patienten mit einem RASS von -5, die also auf die Reize Schulterrütteln und Sternumreiben nicht reagieren (Barandun Schäfer et al., 2009), auf in der klinischen Routine durchgeführte Maßnahmen sehr wohl nozizeptionsassoziierte Reaktionen zeigen. Auch bei sehr tief sedierten Patienten sollte also auf eine adäquate Analgesie sowie eine regelmäßige Einschätzung von Nozizeption bzw. Analgesie geachtet werden.

#### 5.2.5 BPS in Ruhe zur Schmerzprädiktion

In dieser Arbeit unterscheiden sich die Mediane der BPS vor der klinischen Routinemaßnahme Lagerung statistisch signifikant. Patienten mit einer schmerzassoziierten Reaktion während der Lagerung haben schon vorher einen höheren BPS-Wert als Patienten ohne schmerzassoziierte Reaktionen. Dieser Unterschied besteht jedoch nicht für die Maßnahme Absaugen, wobei die BPS-Werte in Ruhe in beiden Gruppen im Median 3 Punkte betragen. Dieses zunächst überraschende Ergebnis lässt sich anhand der Eigenschaften des verwendeten statistischen Lagemaßes Median erklären. Dieser entspricht der 50. Perzentile der Werte des Datensatzes, also demjenigen Wert, der den Datensatz in genau zwei Hälften teilt. Weit über die Hälfte der Patienten in unserem Datensatz zeigt in Ruhe keinerlei schmerzassoziierte Verhaltensweisen, weshalb auch der Median der BPS in beiden Patientengruppen in Ruhe 3 beträgt. Trotzdem weisen in der Patientengruppe mit schmerzassoziierter Reaktion auf die Maßnahme mehr Patienten einen höheren BPS-Wert vor der Maßnahme auf als in der Patientengruppe ohne schmerzassoziierte Reaktionen. Denn wenn man sich ein anderes statistisches Lagemaß, den arithmetischen Mittelwert der BPS-Werte anschaut, wird deutlich, dass die Patienten ohne schmerzassoziierte Reaktionen während des

Absaugens in Ruhe einen statistisch signifikant niedrigeren Mittelwert (3 Punkte) ihrer BPS aufweisen als die Patienten, die während der schmerzhaften Maßnahme eine klinische Reaktion zeigten (3,5 Punkte). Diese Ergebnisse bestätigen die Vermutung, dass Patienten mit einer schmerzassoziierten Reaktion während einer klinischen Maßnahme schon vorher einen höheren BPS-Wert aufweisen, also schon vor der Maßnahme schmerzassoziierte Verhaltensweisen zeigen.

Darüber hinaus ist eine Vorhersage von Schmerzreaktionen während beider hier untersuchten klinischen Routinemaßnahmen durch die vor den Maßnahmen bestimmte BPS möglich. Die Vorhersagegenauigkeit ist für die Maßnahme Lagerung mit 0,74 (95% KI 0,57 - 0,92) besser als für die Maßnahme Absaugen, bei der die Vorhersagewahrscheinlichkeit mit 0,64 (95% KI 0,52 - 0,76) nur knapp besser als der Zufall ist. Eine Erklärung für diese unterschiedliche Leistung wird in Abschnitt 5.1 erläutert. Dass die Vorhersage von Schmerzreaktionen während einer in der klinischen Routine durchgeführten, potenziell schmerzhaften Maßnahme durch den vor dieser Maßnahme erhobenen BPS-Wert in Ruhe überhaupt möglich ist, ist aber als Ergebnis schon erstaunlich. Denn ursprünglich wurde die BPS dazu entwickelt und validiert, schmerzassoziierte Verhaltensweisen zu detektieren und nicht dazu, diese vorherzusagen (Payen et al., 2001). Trotzdem ist dies nicht die erste Arbeit, die einen Zusammenhang zwischen den Schmerzen von Intensivpatienten in Ruhe und während einer potenziell schmerzhaften pflegerischen Routinemaßnahme untersucht. In anderen Studien wurde bereits gezeigt, dass eine höhere Schmerzintensität vor einer Maßnahme einen unabhängigen Risikofaktor für eine höhere Schmerzintensität während der Maßnahme darstellt (Puntillo et al., 2013) und dass ein höherer Schmerzscore auf der BPS in Ruhe mit einem höheren Schmerzscore während einer potenziell schmerzhaften Maßnahme assoziiert ist (S. M. Ayasrah, 2019). Während es sich in diesen anderen Studien aber nur um Korrelationen ohne nachgewiesene Kausalität handelt, wurden in dieser Arbeit hier statistische Vorhersagewahrscheinlichkeiten als AUROC berechnet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit einer schmerzassoziierten Reaktion während einer klinischen Maßnahme schon vorher einen höheren BPS-Wert aufweisen, also schon vor der Maßnahme schmerzassoziierte Verhaltensweisen zeigen. Dies verdeutlicht noch einmal die Notwendigkeit, auch bei sehr tief sedierten Patienten regelmäßig, mindestens jedoch vor einer potenziell schmerzhaften Maßnahme, das Nozizeptionsniveau anhand eines standardisierten Fremdeinschätzungsinstruments zu erheben und gegebenenfalls anzupassen.

Immerhin zeigten die meisten der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten in Ruhe keine Schmerzen, was sich durch einen medianen BPS-Wert in Ruhe von 3 Punkten ausdrückt. Während der klinischen Routinemaßnahmen endotracheales Absaugen und Wechsel der Lagerungsposition stiegen die BPS-Werte dann statistisch hochsignifikant an. Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, dass beide Maßnahmen trotz der tiefen Sedierung der Patienten klinische Reaktionen hervorrufen können, da die BPS als Fremdeinschätzungs-Schmerzscore auch für tief sedierte Patienten validiert ist (Azevedo-Santos & DeSantana, 2018).

Insgesamt eignet sich die BPS also nicht nur zu ihrer ursprünglichen Funktion, der Fremdeinschätzung von Schmerzen bei Intensivpatienten, die dazu selbst nicht in der Lage sind, sondern auch zur Vorhersage schmerzassoziierter Verhaltensweisen während potenziell schmerzhafter klinischer Maßnahmen.

### 5.3 Limitationen

Bei den in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten handelt es sich um eine relativ kleine Patientenpopulation. Nach Aufteilung des Patientenkollektives anhand der beiden in der klinischen Routine am häufigsten durchgeführten potenziell schmerzhaften Maßnahmen „endotracheales Absaugen“ und „Änderung der Lagerungsposition“ verbleiben in jeder Gruppe nur noch 78 bzw. 51 Patienten. Trotz dieser verhältnismäßig kleinen Patientenzahlen konnten in dieser Arbeit jedoch statistisch signifikante Ergebnisse erzielt werden.

In dieser Arbeit wurden nur die Daten volljähriger, maschinell beatmeter Intensivpatienten eingeschlossen, die nicht in der Lage waren, ihre Schmerzen selbst einzuschätzen. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich deshalb auch nur auf diese Patienten übertragen, und nicht auf Patienten, die beispielsweise aufgrund eines Delirs oder einer Demenz nicht in der Lage sind, das potenzielle Auftreten von Schmerzen adäquat zu kommunizieren, aber keine invasive Beatmung benötigen. Trotzdem wurden in dieser Arbeit die Daten einer im Vergleich zu anderen Studien sehr heterogenen Patientenpopulation ausgewertet. Es wurden beispielsweise sowohl männliche als auch weibliche Patienten in verschiedenen Altersstufen zwischen 22 und 85 Jahren mit unter anderem internistischen, chirurgischen, neurologischen und neurochirurgischen Grunderkrankungen eingeschlossen. Allerdings waren die in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten mit einem medianen RASS von -5 alle sehr tief sediert, weshalb die Schmerzintensitäten während der potenziell schmerzhaften Maßnahmen möglicherweise unterschätzt wurden (Rijkenberg et al., 2017). Jedoch zeigten selbst diese sehr tief sedierten Patienten sowohl hämodynamische Reaktionen auf die potenziell schmerzhaften Maßnahmen Absaugen und Lagerung als auch eine Zunahme der Werte der validierten Fremdeinschätzungs-Schmerzskalen.

Als potenziell schmerzhafte Maßnahmen wurden in dieser Arbeit, wie in zahlreichen anderen Untersuchungen prozeduraler Schmerzen bei Intensivpatienten auch, die beiden in der klinischen Routine häufig durchgeführten Maßnahmen Absaugen und Lagerung ausgewählt (Chanques et al., 2017; Kiesewetter et al., 2019; Payen et al., 2001). Diese beiden Maßnahmen sind aber offensichtlich nicht in gleichem Maße schmerzhaft bzw. aktivieren das nozizeptive System nicht gleich stark (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem sind diese in der klinischen Routine durchgeführten Prozeduren nicht standardisiert, sondern unterliegen einer hohen Variabilität in ihrer Durchführung,

weshalb die anhand dieser Maßnahmen gewonnenen Erkenntnisse zwischen verschiedenen Studien nur schwer miteinander verglichen werden können (Klein et al., 2018). In zukünftigen klinischen Schmerzstudien sollte deshalb zusätzlich zu den klinischen Reizen ein standardisierter Schmerzreiz, beispielsweise durch die Verwendung eines Druckalgesimeters, eingesetzt werden (Stahl & Drewes, 2004).

Eine weitere Limitation dieser Arbeit liegt im Design der zugrundeliegenden Studie als Beobachtungsstudie der klinischen Routine. Die Analgesie und Sedierung der Patienten erfolgte durch das Personal der Intensivstationen nach klinikinternen Standards, weshalb die Patienten in dieser Studie keine einheitlichen Medikamentendosierungen erhielten, wie es beispielsweise in einem experimentellen Versuchsaufbau möglich wäre.

In dieser Arbeit konnte zwar für einige der untersuchten Prädiktoren gezeigt werden, dass sie schmerzassoziierte Reaktionen während potenziell schmerzhafter Maßnahmen vorhersagen können, jedoch sind diese Vorhersagewahrscheinlichkeiten alle relativ gering und teilweise nur knapp besser als der Zufall. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass es sich hierbei um die Vorhersage klinischer Reaktion bei sehr tief sedierten, also komatösen Patienten handelt, für die aktuell gar kein validiertes Instrument zur Schmerzprädiktion zur Verfügung steht.

## 5.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen bei beatmeten Intensivpatienten, die nicht zur Selbsteinschätzung ihrer Schmerzen in der Lage sind, durch verschiedene Prädiktoren möglich ist.

Die beste Vorhersagegenauigkeit erzielte die Sufentanil-Laufrate, mithilfe derer klinische Reaktionen sowohl während der schmerzhafteren Maßnahme Absaugen, als auch während der weniger schmerzhaften Maßnahme Lagerung vorhergesagt werden können. Die Sufentanil-Laufrate ist in der klinischen Routine durch einen Blick auf den Perfusor am Bett des Patienten einfach und schnell zu erheben.

Da sowohl in dieser als auch in größeren Studien nur ca. 60% der Intensivpatienten Sufentanil kontinuierlich zur Analgosedierung erhalten (Martin et al., 2006; Soliman et al., 2001), ist bei den übrigen Patienten eine andere Methode erforderlich, um schmerzassoziierte Reaktionen bereits vor ihrem Auftreten vorherzusagen zu können. Hierfür eignet sich der in Ruhe erhobene BPS-Wert, anhand dessen sich bereits das Auftreten von Schmerzen bei beatmeten Intensivpatienten detektieren lässt. Neu ist seine Einsatzmöglichkeit als Prädiktor, also bereits bevor die eventuell durch eine klinische Maßnahme ausgelösten stärkeren Schmerzen auftreten.

Bei spezifischen Fragestellungen kann außerdem die NFRT zur Untersuchung der Balance zwischen Nozizeption und Analgesie bei Intensivpatienten eingesetzt werden. Aufgrund des im Vergleich zur Sufentanil-Laufrate und der BPS verhältnismäßig großen zeitlichen und personellen Aufwandes kann ein regelmäßiger Einsatz des NFR in der intensivmedizinischen Routine jedoch aktuell nicht empfohlen werden.

Nachdem in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, welche Prädiktoren in der klinischen Routine einer Intensivstation eingesetzt werden können, um bei tief sedierten Patienten schmerzassoziierte Reaktionen vorherzusagen, wäre der nächste Schritt eine Studie zum tatsächlichen Einsatz dieser Prädiktoren im klinischen Alltag. Insbesondere sollte der Einfluss der regelmäßigen Erhebung des Nozizeptionsniveaus anhand dieser Prädiktoren sowie gegebenenfalls entsprechender Anpassung der Analgesie auf das kurz- und langfristige Outcome von Intensivpatienten untersucht werden.

## Literaturverzeichnis

- Abraira, V. E., & Ginty, D. D. (2013). The Sensory Neurons of Touch. *Neuron*, 79(4), 618–639. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.051>
- Ahlers, S. J. G. M., van der Veen, A. M., van Dijk, M., Tibboel, D., & Knibbe, C. A. J. (2010). The Use of the Behavioral Pain Scale to Assess Pain in Conscious Sedated Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 110(1), 127–133. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c3119e>
- Ahlers, S. J., van Gulik, L., van der Veen, A. M., van Dongen, H. P., Bruins, P., Belitser, S. V., de Boer, A., Tibboel, D., & Knibbe, C. A. (2008). Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Critical Care*, 12(1), R15. <https://doi.org/10.1186/cc6789>
- 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. *Anesthesia and Analgesia*, 101(5), 1470–1476. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000182331.68722.FF>
- Al Sutari, M. M., Abdalrahim, M. S., Hamdan-Mansour, A. M., & Ayasrah, S. M. (2014). Pain among mechanically ventilated patients in critical care units. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(8), 726–732.
- Alvarez, V., & Rossetti, A. O. (2015). Clinical Use of EEG in the ICU: Technical Setting. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 32(6), 481–485. <https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000194>
- Ambrogi, V., Tezenas du Montcel, S., Collin, E., Coutaux, A., Bourgeois, P., & Bourdillon, F. (2015). Care-related pain in hospitalized patients: Severity and patient perception of management. *European Journal of Pain*, 19(3), 313–321. <https://doi.org/10.1002/ejp.549>
- Ambuel, B., Hamlett, K. W., Marx, C. M., & Blumer, J. L. (1992). Assessing Distress in Pediatric Intensive Care Environments: The COMFORT Scale. *Journal of Pediatric Psychology*, 17(1), 95–109. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/17.1.95>
- Apfel, C. C., Heidrich, F. M., Jukar-Rao, S., Jalota, L., Hornuss, C., Whelan, R. P., Zhang, K., & Cakmakkaya, O. S. (2012). Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*, 109(5), 742–753. <https://doi.org/10.1093/bja/aes276>

- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9(4), 463–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Arbour, C., Choinière, M., Topolovec-Vranic, J., Loiselle, C. G., Puntillo, K., & Gélinas, C. (2014). Detecting Pain in Traumatic Brain-injured Patients With Different Levels of Consciousness During Common Procedures in the ICU: Typical or Atypical Behaviors? *The Clinical Journal of Pain*, 30(11), 960–969. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000061>
- Arroyo-Novoa, C. M., Figueroa-Ramos, M. I., & Puntillo, K. A. (2019). *Occurrence and Practices for Pain, Agitation, and Delirium in Intensive Care Unit Patients*. 15.
- Arroyo-Novoa, C. M., Figueroa-Ramos, M. I., Puntillo, K. A., Stanik-Hutt, J., Thompson, C. L., White, C., & Wild, L. R. (2008). Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: A descriptive study. *Intensive and Critical Care Nursing*, 24(1), 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2007.05.002>
- Ayasrah, S. (2016). Care-related Pain in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Anaesthesia and Intensive Care*, 44(4), 458–465. <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400412>
- Ayasrah, S. M. (2019). Pain among non-verbal critically ill mechanically ventilated patients: Prevalence, correlates and predictors. *Journal of Critical Care*, 49, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.10.002>
- Azevedo-Santos, I., & DeSantana, J. (2018). Pain measurement techniques: Spotlight on mechanically ventilated patients. *Journal of Pain Research, Volume 11*, 2969–2980. <https://doi.org/10.2147/JPR.S151169>
- Barandun Schäfer, U., Massarotto, P., Lehmann, A., Wehrmüller, C., Spirig, R., & Marsch, S. (2009). Übersetzungsverfahren eines klinischen Assessmentinstrumentes am Beispiel der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Pflege*, 22(1), 7–17. <https://doi.org/10.1024/1012-5302.22.1.7>
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 139(2), 267–284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- Baumgärtner, U. (2010). Nozizeptives System: Nozizeptoren, Fasertypen, spinale Bahnen und Projektionsareale. *Der Schmerz*, 24(2), 105–113. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0904-4>

- Ben-Israel, N., Kliger, M., Zuckerman, G., Katz, Y., & Edry, R. (2013). Monitoring the nociception level: A multi-parameter approach. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 27(6), 659–668. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9487-9>
- Benyamin, R. (2008). Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician*, 2s;11(3;2s), S105–S120. <https://doi.org/10.36076/ppj.2008/11/S105>
- Boitor, M., Fiola, J. L., & Gélinas, C. (2016). Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and Vital Signs in Relation to the Sensory and Affective Components of Pain During Mediastinal Tube Removal in Postoperative Cardiac Surgery Intensive Care Unit Adults. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 31(5), 425–432. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000250>
- Bouajram, R. H., Sebat, C. M., Love, D., Louie, E. L., Wilson, M. D., & Duby, J. J. (2020). Comparison of Self-Reported and Behavioral Pain Assessment Tools in Critically Ill Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(5), 453–460. <https://doi.org/10.1177/0885066618757450>
- Bouhassira, D., Danziger, N., Atta, N., & Guirimand, F. (2003). Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain*, 126(5), 1068–1078. <https://doi.org/10.1093/brain/awg106>
- Broucqsault-Dédrie, C., De Jonckheere, J., Jeanne, M., & Nseir, S. (2016). Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *PLOS ONE*, 11(1), e0147720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147720>
- Canning, B. J. (2010). Afferent Nerves Regulating the Cough Reflex: Mechanisms and Mediators of Cough in Disease. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.012>
- Chabal, C., Jacobson, L., & Little, J. (1989). Intrathecal fentanyl depresses nociceptive flexion reflexes in patients with chronic pain. *Anesthesiology*, 70(2), 226–229. <https://doi.org/10.1097/00000542-198902000-00008>
- Chanques, G., Jaber, S., Barbotte, E., Violet, S., Sebbane, M., Perrigault, P.-F., Mann, C., Lefrant, J.-Y., & Eledjam, J.-J. (2006). Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit\*: *Critical Care Medicine*, 34(6), 1691–1699. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218416.62457.56>
- Chanques, G., Sebbane, M., Barbotte, E., Viel, E., Eledjam, J.-J., & Jaber, S. (2007). A prospective study of pain at rest: Incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit

- patients. *Anesthesiology*, 107(5), 858–860. <https://doi.org/10.1097/01.a-nes.0000287211.98642.51>
- Chanques, G., Tarri, T., Ride, A., Prades, A., De Jong, A., Carr, J., Molinari, N., & Jaber, S. (2017). Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: A diagnostic accuracy study. *British Journal of Anaesthesia*, 119(4), 812–820. <https://doi.org/10.1093/bja/aex210>
- Damico, V., Macchi, G., & Murano, L. (2020). Incidence of pain at rest and during nursing procedures in ICU patients: A longitudinal observational study. *Annali Di Igiene Medicina Preventiva e Di Comunità*, 4, 407–408. <https://doi.org/10.7416/ai.2020.2364>
- DAS-Leitlinie 2020: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin, S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>; abgerufen am 20.09.2021
- Demir, Y., Korhan, E. A., Eser, I., & Khorshid, L. (2013). Factors affecting experiences of intensive care patients in Turkey: Patient outcomes in critical care setting. *J Pak Med Assoc*, 63(7), 5.
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., Watson, P. L., Weinhouse, G. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Balas, M. C., van den Boogaard, M., Bosma, K. J., Brummel, N. E., Chanques, G., Denehy, L., Drouot, X., Fraser, G. L., Harris, J. E., ... Alhazzani, W. (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU: *Critical Care Medicine*, 46(9), e825–e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
- Dincklage, F. von, Hackbarth, M., Schneider, M., Baars, J. H., & Rehberg, B. (2009). Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Research*, 1260, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.001>
- Dinis-Oliveira, R. J. (2018). Metabolic Profiles of Propofol and Fospropofol: Clinical and Forensic Interpretative Aspects. *BioMed Research International*, 2018, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2018/6852857>
- Doi, M., Gajraj, R. J., Mantzaridis, H., & Kenny, G. N. (1999). Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: Comparison of auditory evoked potential

- index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency. *British Journal of Anaesthesia*, 82(2), 203–207. <https://doi.org/10.1093/bja/82.2.203>
- Dowman, R. (2001). Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain. *Psychophysiology*, 38(3), 451–464.
- Drewes, A. M., Jensen, R. D., Nielsen, L. M., Droney, J., Christrup, L. L., Arendt-Nielsen, L., Riley, J., & Dahan, A. (2013). Differences between opioids: Pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives: Differences between opioids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(1), 60–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04317.x>
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3760–3772. <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
- Dunwoody, C. J., Krenzischek, D. A., Pasero, C., Rathmell, J. P., & Polomano, R. C. (2008). Assessment, Physiological Monitoring, and Consequences of Inadequately Treated Acute Pain. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 23(1), S15–S27. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2007.11.007>
- Eckle, V. S., Rudolph, U., Antkowiak, B., & Grasshoff, C. (2015). Propofol modulates phasic and tonic GABAergic currents in spinal ventral horn interneurons. *British Journal of Anaesthesia*, 114(3), 491–498. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu269>
- 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. *Biological Psychology*, 76(1–2), 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.06.005>
- Ely, E. W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J. W. W., Wheeler, A. P., Gordon, S., Francis, J., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Sessler, C. N., Dittus, R. S., & Bernard, G. R. (2003). Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*, 289(22), 2983. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983>
- Ertekin, C., Ertekin, N., & Karcioğlu, M. (1975). Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 38(10), 959–965. <https://doi.org/10.1136/jnnp.38.10.959>

- Ethuin, F., Boudaoud, S., Leblanc, I., Troje, C., Marie, O., Levron, J.-C., Le Moing, J.-P., Assoune, P., Eurin, B., & Jacob, L. (2003). Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients. *Intensive Care Medicine*, 29(11), 1916–1920. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1920-y>
- Garcia, R., Salluh, J. I. F., Andrade, T. R., Farah, D., da Silva, P. S. L., Bastos, D. F., & Fonseca, M. C. M. (2021). A systematic review and meta-analysis of propofol versus midazolam sedation in adult intensive care (ICU) patients. *Journal of Critical Care*, 64, 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.04.001>
- Gaspard, N., & Hirsch, L. J. (2013). Pitfalls in ictal EEG interpretation: Critical care and intracranial recordings. *Neurology*, 80(Issue 1, Supplement 1), S26–S42. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827974f8>
- Gélinas, C. (2007). Management of pain in cardiac surgery ICU patients: Have we improved over time? *Intensive and Critical Care Nursing*, 23(5), 298–303. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2007.03.002>
- Gélinas, C., Fillion, L., Puntillo, K. A., Viens, C., & Fortier, M. (2006). Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in Adult Patients. *American Journal of Critical Care*, 15(4), 420–427. <https://doi.org/10.4037/ajcc2006.15.4.420>
- Gélinas, C., & Johnston, C. (2007). Pain Assessment in the Critically Ill Ventilated Adult: Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and Physiologic Indicators. *Clin J Pain*, 23(6), 9.
- Gélinas, C., Tousignant-Laflamme, Y., Tanguay, A., & Bourgault, P. (2011). Exploring the validity of the bispectral index, the Critical-Care Pain Observation Tool and vital signs for the detection of pain in sedated and mechanically ventilated critically ill adults: A pilot study. *Intensive and Critical Care Nursing*, 27(1), 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2010.11.002>
- Gomarverdi, S., Sedighie, L., Seifrabiei, M., & Nikooseresht, M. (2019). Comparison of two pain scales: Behavioral pain scale and critical-care pain observation tool during invasive and noninvasive procedures in intensive care unit-admitted patients. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 24(2), 151. [https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR\\_47\\_18](https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR_47_18)
- Guglielminotti, J., Grillot, N., Paule, M., Mentré, F., Servin, F., Montravers, P., & Longrois, D. (2015). Prediction of Movement to Surgical Stimulation by the Pupillary Dilatation Reflex Amplitude Evoked by a Standardized Noxious Test. *Anesthesiology*, 122(5), 985–993. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000624>

- Hoyes, A. D., Barber, P., & Jagessar, H. (1982). Location in the nodose ganglion of the perikarya of neurons whose axons distribute in the epithelium of the rat trachea. *Journal of Anatomy*, 134(Pt 2), 265–271.
- Jahn, K., & Krewer, C. (2020). Propriozeption – Der „sechste Sinn“ und seine Störungen. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 145(25), 1855–1860. <https://doi.org/10.1055/a-1220-4840>
- Jakuscheit, A., Posch, M. J., Gkaitatzis, S., Neumark, L., Hackbarth, M., Schneider, M., Lichtner, G., Baars, J. H., & von Dincklage, F. (2017). Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia. *Somatosensory & Motor Research*, 34(2), 139–144. <https://doi.org/10.1080/08990220.2017.1343189>
- Jakuscheit, A., Weth, J., Lichtner, G., Jurth, C., Rehberg, B., & von Dincklage, F. (2017). Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology*, 34(5), 297–305. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000597>
- Kanji, S., MacPhee, H., Singh, A., Johanson, C., Fairbairn, J., Lloyd, T., MacLean, R., & Rosenberg, E. (2016). Validation of the Critical Care Pain Observation Tool in Critically Ill Patients With Delirium: A Prospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*, 44(5), 943–947. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001522>
- Kapoustina, O., Echegaray-Benites, C., & Gélinas, C. (2014). Fluctuations in vital signs and behavioural responses of brain surgery patients in the Intensive Care Unit: Are they valid indicators of pain? *Journal of Advanced Nursing*, 70(11), 2562–2576. <https://doi.org/10.1111/jan.12409>
- Kastrup, M., von Dossow, V., Seeling, M., Ahlborn, R., Tamarkin, A., Conroy, P., Boemke, W., Wernecke, K.-D., & Spies, C. (2009). Key Performance Indicators in Intensive Care Medicine. A Retrospective Matched Cohort Study. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1267–1284. <https://doi.org/10.1177/147323000903700502>
- Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet (London, England)*, 367(9522), 1618–1625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68700-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68700-X)
- Khayer, F., Ghafari, S., Saghaei, M., Yazdannik, A., & Atashi, V. (2020). Effects of open and closed tracheal suctioning on pain in mechanically ventilated patients.

- Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 25(5), 426.  
[https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR\\_135\\_18](https://doi.org/10.4103/ijnmr.IJNMR_135_18)
- Kiesewetter, I., Bartels, U., Bauer, A., Schneider, G., & Pilge, S. (2019). The German version of the Critical-Care Pain Observation Tool for critically ill adults: A prospective validation study. *Der Anaesthetist*, 68(12), 836–842.  
<https://doi.org/10.1007/s00101-019-00694-5>
- Klein, C., Caumo, W., Gélinas, C., Patines, V., Pilger, T., Lopes, A., Backes, F. N., Villas-Boas, D. F., & Vieira, S. R. R. (2018). Validation of Two Pain Assessment Tools Using a Standardized Nociceptive Stimulation in Critically Ill Adults. *Journal of Pain and Symptom Management*, 56(4), 594–601.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.06.014>
- Kröll, W., & List, W. F. (1992). [Is sufentanil suitable for long-term sedation of a critically ill patient?]. *Der Anaesthetist*, 41(5), 271–275.
- Kungys, G., Kim, J., Jinks, S. L., Atherley, R. J., & Antognini, J. F. (2009). Propofol Produces Immobility via Action in the Ventral Horn of the Spinal Cord by a GABAergic Mechanism. *Anesthesia & Analgesia*, 108(5), 1531–1537.  
<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819d9308>
- Ledowski, T. (2019). Objective monitoring of nociception: A review of current commercial solutions. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e312–e321.  
<https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.024>
- Ledowski, T., Ang, B., Schmarbeck, T., & Rhodes, J. (2009). Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: Skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia*, 64(7), 727–731. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05834.x>
- Levitt, H. (1971). Transformed Up-Down Methods in Psychoacoustics. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 49(2B), 467–477.  
<https://doi.org/10.1121/1.1912375>
- Lewis, K. S., Whipple, J. K., Michael, K. A., & Quebbeman, E. J. (1994). Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 51(12), 1539–1554.
- Lichtner, G., Aukstulewicz, R., Velten, H., Mavrodis, D., Scheel, M., Blankenburg, F., & von Dincklage, F. (2018). Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 121(1), 291–302. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.03.031>

- Liu, H., Ji, F., Peng, K., Applegate, R. L., & Fleming, N. (2017). Sedation After Cardiac Surgery: Is One Drug Better Than Another? *Anesthesia & Analgesia*, *124*(4), 1061–1070. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001588>
- Loeser, J. D., & Treede, R.-D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology ☆. *Pain*, *137*(3), 473–477. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>
- Luetz, A., Balzer, F., Radtke, F. M., Jones, C., Citerio, G., Walder, B., Weiss, B., Wernecke, K.-D., & Spies, C. (2014). Delirium, Sedation and Analgesia in the Intensive Care Unit: A Multinational, Two-Part Survey among Intensivists. *PLoS ONE*, *9*(11), e110935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110935>
- Macintyre, P. E., Loadsman, J. A., & Scott, D. A. (2011). Opioids, ventilation and acute pain management. *Anaesthesia and Intensive Care*, *39*(4), 545–558. <https://doi.org/10.1177/0310057X1103900405>
- Marik, P. E., & Raghavan, M. (2004). Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Medicine*, *30*(5), 748–756. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2167-y>
- Martin, J., Franck, M., Fischer, M., & Spies, C. (2006). Sedation and analgesia in German intensive care units: How is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Medicine*, *32*(8), 1137–1142. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0214-6>
- Mauritz, M. D., Uhlenberg, F., Bashir-Elahi, D., Werther, T., Gottschalk, U., Ebenebe, C. U., Bergers, M., Giordano, V., Vettorazzi, E., Singer, D., & Deindl, P. (2021). Prediction of Nociception in Children Using the Nociceptive Flexion Reflex Threshold and the Bispectral Index-A Prospective Exploratory Observational Study. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, *22*(9), e461–e470. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002701>
- Mazzone, S. B., & Udem, B. J. (2016). Vagal Afferent Innervation of the Airways in Health and Disease. *Physiological Reviews*, *96*(3), 975–1024. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2015>
- McKeage, K., & Perry, C. M. (2003). Propofol: A Review of its Use in Intensive Care Sedation of Adults. *CNS Drugs*, *17*(4), 235–272. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317040-00003>

- McNicol, E. (2008). Opioid Side Effects and Their Treatment in Patients with Chronic Cancer and Noncancer Pain. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 22(4), 270–281. <https://doi.org/10.1080/15360280802537225>
- Morandi, A., Piva, S., Ely, E. W., Myatra, S. N., Salluh, J. I. F., Amare, D., Azoulay, E., Bellelli, G., Csomos, A., Fan, E., Fagoni, N., Girard, T. D., Heras La Calle, G., Inoue, S., Lim, C.-M., Kaps, R., Kotfis, K., Koh, Y., Misango, D., ... Latronico, N. (2017). Worldwide Survey of the “Assessing Pain, Both Spontaneous Awakening and Breathing Trials, Choice of Drugs, Delirium Monitoring/Management, Early Exercise/Mobility, and Family Empowerment” (ABCDEF) Bundle: *Critical Care Medicine*, 45(11), e1111–e1122. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002640>
- Nathan, N., & Odin, I. (2007). Induction of Anaesthesia: A Guide to Drug Choice. *Drugs*, 67(5), 701–723. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767050-00005>
- Nitzschke, R., Fischer, M., & Funcke, S. (2021). Nozizeptionsmonitoring: Methode zur intraoperativen Opioidsteuerung? *Der Anaesthetist*, 70(9), 735–752. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-01022-6>
- Olsen, B. F., Valeberg, B. T., Jacobsen, M., Småstuen, M. C., Puntillo, K., & Rustøen, T. (2021). Pain in intensive care unit patients—A longitudinal study. *Nursing Open*, 8(1), 224–231. <https://doi.org/10.1002/nop2.621>
- Olsen, R. W., & Li, G.-D. (2011). GABAA receptors as molecular targets of general anesthetics: Identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d’anesthésie*, 58(2), 206–215. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9429-7>
- Paulus, J., Roquilly, A., Beloeil, H., Théraud, J., Asehnoune, K., & Lejus, C. (2013). Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Critical Care*, 17(4), R161. <https://doi.org/10.1186/cc12840>
- Payen, J.-F., Auriant, I., & Bosson, J.-L. (2007). *Current Practices in Sedation and Analgesia for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients*. 106(4), 9.
- Payen, J.-F., Bosson, J.-L., Chanques, G., Mantz, J., Labarere, J., & for the DOLOREA Investigators. (2009). Pain Assessment Is Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology*, 111(6), 1308–1316. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c0d4f0>

- Payen, J.-F., Bru, O., Bosson, J.-L., Lagrasta, A., Novel, E., Deschaux, I., Lavagne, P., & Jacquot, C. (2001). Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale: *Critical Care Medicine*, 29(12), 2258–2263. <https://doi.org/10.1097/00003246-200112000-00004>
- Porela-Tiihonen, S., Kokki, H., & Kokki, M. (2020). An up-to-date overview of sublingual sufentanil for the treatment of moderate to severe pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(12), 1407–1418. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1766025>
- Proske, U., & Gandevia, S. C. (2009). The kinaesthetic senses: The kinaesthetic senses. *The Journal of Physiology*, 587(17), 4139–4146. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.175372>
- Puntillo, K. A., Max, A., Timsit, J.-F., Vignoud, L., Chanques, G., Robleda, G., Roche-Campo, F., Mancebo, J., Divatia, J. V., Soares, M., Ionescu, D. C., Grintescu, I. M., Vasiliu, I. L., Maggiore, S. M., Rusinova, K., Owczuk, R., Egerod, I., Papatthanassoglou, E. D. E., Kyranou, M., ... Azoulay, E. (2013). Determinants of Procedural Pain Intensity in the Intensive Care Unit: The Europain Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 131126070246006. <https://doi.org/10.1164/rccm.201306-1174OC>
- Puntillo, K. A., Wild, L. R., Morris, A. B., Stanik-Hutt, J., Thompson, C. L., & White, C. (2002). Practices and Predictors of Analgesic Interventions for Adults Undergoing Painful Procedures. *American Journal of Critical Care*, 11(5), 415–429. <https://doi.org/10.4037/ajcc2002.11.5.415>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- 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(3), 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.024>
- Rijkenberg, S., Stilma, W., Bosman, R. J., van der Meer, N. J., & van der Voort, P. H. J. (2017). Pain Measurement in Mechanically Ventilated Patients After Cardiac Surgery: Comparison of the Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care

- Pain Observation Tool (CPOT). *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(4), 1227–1234. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.03.013>
- Rijkenberg, S., Stilma, W., Endeman, H., Bosman, R. J., & Oudemans-van Straaten, H. M. (2015). Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral Pain Scale versus Critical-Care Pain Observation Tool. *Journal of Critical Care*, 30(1), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.007>
- Riker, R. R., Picard, J. T., & Fraser, G. L. (1999). Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 27(7), 1325–1329. <https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00022>
- Rollins, M. D., Feiner, J. R., Lee, J. M., Shah, S., & Larson, M. (2014). Pupillary Effects of High-dose Opioid Quantified with Infrared Pupillometry. *Anesthesiology*, 121(5), 1037–1044. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000384>
- Rose, L., Smith, O., Gelinis, C., Haslam, L., Dale, C., Luk, E., Burry, L., McGillion, M., Mehta, S., & Watt-Watson, J. (2012). Critical Care Nurses' Pain Assessment and Management Practices: A Survey in Canada. *American Journal of Critical Care*, 21(4), 251–259. <https://doi.org/10.4037/ajcc2012611>
- Rosenfeld, B. A., Faraday, N., Campbell, D., Dise, K., Bell, W., & Goldschmidt, P. (1994). Hemostatic effects of stress hormone infusion. *Anesthesiology*, 81(5), 1116–1126. <https://doi.org/10.1097/00000542-199411000-00005>
- Rudolph, U., & Antkowiak, B. (2004). Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(9), 709–720. <https://doi.org/10.1038/nrn1496>
- Sabourdin, N., Meniolle, F., Chemam, S., Rigouzzo, A., Hamza, J., Louvet, N., & Constant, I. (2020). Effect of Different Concentrations of Propofol Used as a Sole Anesthetic on Pupillary Diameter: A Randomized Trial. *Anesthesia & Analgesia*, 131(2), 510–517. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004362>
- Sahinovic, M. M., Struys, M. M. R. F., & Absalom, A. R. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(12), 1539–1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>
- 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(1), 21–27. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1301021.x>

- Sandrini, G., Ruiz, L., Capararo, M., Garofoli, F., Beretta, A., & Nappi, G. (1992). Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, 12(4), 197–204.
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., & Willer, J. C. (2005). The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in Neurobiology*, 77(6), 353–395. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.11.003>
- Schäfer, M., & Kunitz, O. (2002). Postoperatives Shivering. *Der Anaesthetist*, 51(9), 768–783. <https://doi.org/10.1007/s00101-002-0381-y>
- 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(10), 1338–1344. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>
- Sherrington, C. S. (1910). Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *The Journal of Physiology*, 40(1–2), 28–121. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1910.sp001362>
- Siffleet, J., Young, J., Nikoletti, S., & Shaw, T. (2007). Patients’ self-report of procedural pain in the intensive care unit. *Journal of Clinical Nursing*, 16(11), 2142–2148. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01840.x>
- Skljarevski, V., & Ramadan, N. M. (2002). The nociceptive flexion reflex in humans – review article: *Pain*, 96(1), 3–8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00018-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00018-0)
- Slade, M. S., Greenberg, L. J., Yunis, E. J., & Simmons, R. L. (1974). Integrated immune response to standard major surgical trauma in normal patients. *Surgical Forum*, 25(0), 425–427.
- Slatkin, N. E., Rhiner, M., & Bolton, T. M. (2001). *Donepezil in the Treatment of Opioid-Induced Sedation: Report of Six Cases*. 21(5), 14.
- Soliman, H. M., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: The results of a European survey. *British Journal of Anaesthesia*, 87(2), 186–192. <https://doi.org/10.1093/bja/87.2.186>
- Soltész, S., Biedler, A., Silomon, M., SchoÖpflin, I., & Molter, G. P. (2001). Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 86(6), 763–768. <https://doi.org/10.1093/bja/86.6.763>

- Stahl, C., & Drewes, A. M. (2004). Experimental Human Pain Models: A Review of Standardised Methods for Preclinical Testing of Analgesics. *Pharmacology and Toxicology*, 95(3), 97–111. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2004.950301.x>
- Stein, C. (2018). New concepts in opioid analgesia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 27(10), 765–775. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1516204>
- Taylor-Clark, T. E. (2016). Role of reactive oxygen species and TRP channels in the cough reflex. *Cell Calcium*, 60(3), 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.03.007>
- Vallejo, R. (2011). Pharmacology of Opioids in the Treatment of Chronic Pain Syndromes. *Pain Physician*, 4;14(4;7), E343–E360. <https://doi.org/10.36076/ppj.2011/14/E343>
- Vázquez, M., Pardavila, M.-I., Lucia, M., Aguado, Y., Margall, M., & Asiain, M. C. (2011). Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nursing in Critical Care*, 16(4), 178–185. <https://doi.org/10.1111/j.1478-5153.2011.00436.x>
- von Dincklage, F. (2015). Monitoring von Schmerz, Nozizeption und Analgesie unter Allgemeinanästhesie: Relevanz, aktueller wissenschaftlicher Stand und klinische Praxis. *Der Anaesthetist*, 64(10), 758–764. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0080-0>
- von Dincklage, F. (2018). Schmerztherapie bei Intensivpatienten – setzen wir auch um, was wir können? *Der Anaesthetist*, 67(6), 397–398. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0457-y>
- 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: Utility of measures of nociception. *Anaesthesia*, 67(8), 899–905. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07187.x>
- von Dincklage, F., Olbrich, H., Baars, J. H., & Rehberg, B. (2013). Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(6), 848–850. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.07.013>
- Walsh, C. T. (2018). Propofol: Milk of Amnesia. *Cell*, 175(1), 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.031>

- Wiesenfeld-Hallin, Z., Hallin, R. G., & Persson, A. (1984). Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain Research*, 311(2), 375–379. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90104-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90104-5)
- Wildemeersch, D., Gios, J., Jorens, P. G., & Hans, G. H. (2018). Objective Nociceptive Assessment in Ventilated ICU Patients: A Feasibility Study Using Pupillometry and the Nociceptive Flexion Reflex. *Journal of Visualized Experiments*, 137, 57972. <https://doi.org/10.3791/57972>
- Willer, J. C. (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 3(1), 69–80. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(77\)90036-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(77)90036-7)
- Willer, J. C. (1985). Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Research*, 331(1), 105–114. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90719-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90719-x)
- Young, J., Siffleet, J., Nikoletti, S., & Shaw, T. (2006). Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive and Critical Care Nursing*, 22(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2005.04.004>

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Valerie Sturm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vorhersage schmerzassoziierter Reaktionen während Absaugen oder Lagerung bei beatmeten Intensivpatienten“ („Prediction of pain-associated reactions during suctioning or turning in ventilated intensive care patients“) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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 erfolgter Publikation

Valerie Sturm hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Jurth C., **Zimmermann V.**, Schaaf L., Lezius F., Bublitz V.K., Lichtner G., von Dincklage F. Utility of behavioral pain scale, critical care pain observation tool, nociceptive flexion reflex and pupillary dilatation reflex as predictors of behavioral reactions to procedural pain in critically ill patients unable to self-report pain. [eingereicht beim European Journal of Pain am 29.01.2022, aktuell in Peer-Review-Begutachtung]

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag zu Planung und Entwicklung der Studie
- Selbstständige Datenerhebung
- Selbstständige Datenbankerstellung und Datenverarbeitung
- Datenauswertung und statistische Auswertung unter Anleitung
- Beitrag zur Ausformulierung der Publikation

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

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

## **Publikationsliste**

Jurth C., **Zimmermann V.**, Schaaf L., Lezius F., Bublitz V.K., Lichtner G., von Dincklage F. Utility of behavioral pain scale, critical care pain observation tool, nociceptive flexion reflex and pupillary dilatation reflex as predictors of behavioral reactions to procedural pain in critically ill patients unable to self-report pain. [eingereicht beim European Journal of Pain am 29.01.2022, aktuell in Peer-Review-Begutachtung]

## **Danksagung**

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Falk von Dincklage für die Überlassung des Themas und vor allem für die exzellente Betreuung. Seine zuverlässige Unterstützung, Geduld und Motivation waren mir eine große Hilfe. Durch seine unermüdliche konstruktive Kritik hat er maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Zudem danke ich den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn Dr. med. Carlo Jurth und Frau Dr. med. Franziska Lezius, für ihre stete Bereitschaft zur wissenschaftlichen Diskussion und immer unkomplizierten Hilfe bei Problemen oder Fragen. Meiner Mitdotorandin Luisa Schaaf danke ich für ihren ausdauernden Einsatz in der Datenerhebung und die gegenseitige freundschaftliche Unterstützung.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitenden der Intensivstationen der Charité Campus Mitte und Virchow-Klinikum für die freundliche Zusammenarbeit.

Meinen Eltern und Schwestern danke ich für ihre aufmunternden Worte und für jede Stunde, die sie auf Elli aufgepasst haben, damit ich in Ruhe an dieser Arbeit schreiben konnte.

Mein größter Dank gilt meinem Ehemann Philip Sturm für seinen bedingungslosen Rückhalt und sein großes Vertrauen. Ohne seine liebevolle Unterstützung wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen.

# Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname: Zimmermann, Valerie**  
**Emailadresse: valerie.zimmermann@charite.de**  
**Matrikelnummer: 218590**  
**PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Falk von Dincklage**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Anästhesiologie mit**  
**Schwerpunkt operative Intensivmedizin | CCM | CVK**

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Valerie Zimmermann* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 04.10.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deutlicher machen wofür die Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests und Mann-Whitney-U-Tests verwendet wurden (Nullhypothesen, Angabe des Signifikanzniveaus)
- In 3.2 & 3.3 Signifikanzniveau und zugehörigen Test wiederholen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters/der Beraterin:



**CHARITÉ**  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie  
Dr. Jochen Kruppa  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel