

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensiv-
medizin

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vorhersage und Erkennung von nozizeptiv-bedingter Reagibili-
tät bei Intensivpatient*innen mittels Elektroenzephalographie

Prediction and detection of nociception-induced responsiveness
in critical care patients using electroencephalography

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Viktor Karl Bublitz

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
ZUSAMMENFASSUNG	4
ABSTRACT	5
1. EINLEITUNG	7
1.1. THEMATIK	7
1.2. FORSCHUNGSSTAND	8
1.3. STUDIENZIEL	9
2. METHODIK	11
2.1. STUDIENDESIGN UND POPULATION	11
2.2. ABLAUF DER MESSUNGEN	11
2.3. EEG-AUFNAHMEN	13
2.4. EEG-ANALYSE	13
2.5. DATENANALYSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	14
3. ERGEBNISSE	17
3.1. STUDIENPOPULATION	17
3.2. NORMALISIERTE SPEKTRALE LEISTUNGSDICHTE	18
3.3. NORMALISIERTE UND ABSOLUTE BANDLEISTUNG	20
3.4. TIEFERGEHENDE UNTERSUCHUNG MÖGLICHER PRÄDIKTIVER BÄNDER	26
3.5. EEG-BASIERTE INDEX-PARAMETER	27
4. DISKUSSION	29
4.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	29
4.2. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	29

4.2.1. VORHERSAGE VON VERHALTENSREAKTIONEN AUF NOZIZEPTIVE REIZE	29
4.2.2. DETEKTION NOZIZEPTIVER REIZE	31
4.3. STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE	32
4.4. IMPLIKATIONEN FÜR PRAXIS UND ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG	33
4.5. SCHLUSSFOLGERUNGEN	33
LITERATURVERZEICHNIS	34
<hr/>	
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	40
<hr/>	
ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	41
<hr/>	
DRUCKEXEMPLAR DER PUBLIKATION	42
<hr/>	
LEBENS LAUF	55
<hr/>	
KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE	56
<hr/>	
DANKSAGUNG	57

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: BEHAVIORAL PAIN SCALE	12
TABELLE 2: CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION	18
TABELLE 3: VERSCHIEDENE KRITERIEN FÜR DIE GRUPPENTEILUNG	26

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: CONSORT-DIAGRAM	17
ABBILDUNG 2: VERGLEICH DER SPEKTREN UND SPEKTROGRAMME	19
ABBILDUNG 3: VERLAUF NORMALISierter BANDLEISTUNGEN	21
ABBILDUNG 4: VERLAUF ABSOLUTER BANDLEISTUNGEN	22
ABBILDUNG 5: BOX-WHISKER-PLOTS AUSGEWÄHLTER EEG-MAßE	23
ABBILDUNG 6: HEATMAPS UND P_K -STATISTIKEN NORMALISierter BANDLEISTUNGEN	24
ABBILDUNG 7: KORRELATION VON BANDLEISTUNG UND VERHALTEN	25
ABBILDUNG 8: KORRELATION VON BANDLEISTUNG UND HÄMODYNAMIK	27
ABBILDUNG 9: VERLAUF WEITERER EEG-MAßE	28

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Erfassung von Schmerzen und Nozizeption bei Intensivpatienten, die nicht in der Lage sind ihre Schmerzen selbst mitzuteilen, kann eine Herausforderung darstellen, da klinische Beobachtungsinstrumente durch die Effekte der Sedierung beeinflusst werden. Potenziell könnte die Elektroenzephalografie (EEG) als technisches Verfahren bei der Einschätzung von Schmerzen und Nozizeption unterstützen. Ziel dieser Studie war es daher, nozizeptions-spezifische Merkmale im EEG zu identifizieren, die vor und nach einer nozizeptiven Stimulation auftreten und mit dem Ausmaß der Verhaltensreaktionen korrelieren.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden die frontalen EEG-Aufzeichnungen von 64 intubierten und beatmeten Intensivpatient*innen, die endotracheal abgesaugt wurden, analysiert. Das Spektrogramm, nozizeptions-assoziierte Frequenzbänder und weitere EEG-abgeleitete Maße wurden auf vor und nach der nozizeptiven Stimulation auftretende Korrelate von Verhaltensreaktionen untersucht. Zur statistischen Auswertung der untersuchten Maße wurden die Konfidenzintervalle des Integrals der Receiver Operating Curve und der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Im Sinne des hypothesengenerierenden Ziels dieser Studie wurden die statistischen Tests als Mittel zur Beschreibung der erhobenen Daten und nicht zur Hypothesenprüfung verwandt.

Ergebnisse: Zeitlich vor starken Verhaltensreaktionen (Behavioral Pain Scale ≥ 7) waren eine höhere normalisierte Leistung im 2,5-5 Hz-Band (+17,13%; $P < .001$), eine niedrigere normalisierte Leistung im 0,1-1,5 Hz-Band (-10,51%; $P = .029$) und eine höhere Betaratio (+0.65; $P = .014$) festzustellen. Während und kurz nach der nozizeptiven Stimulation fielen starke Verhaltensreaktionen mit einer höheren normalisierten EEG-Leistung im 2,5-5 Hz-Band (+16,59%; $P = .021$), einer niedrigeren normalisierten Leistung im 8-12 Hz-Band (-51,24%; $P = .037$) und einer höheren Betaratio (+0.90; $P = .005$) zusammen.

Schlussfolgerungen: In dieser Studie wurden EEG-Bandleistungen und ein EEG-Parameter identifiziert, die mit dem Ausmaß der Verhaltensreaktionen auf nozizeptive Stimulation korrelieren. Die erhöhte Leistung im 2,5-5-Hz-Band und die verringerte Leistung im 8-12-Hz-Band können auf der Grundlage der aktuellen Literatur als Ausdruck stattfindender Nozizeption interpretiert werden. Die verminderte Leistung im 0,1-1,5-Hz-Band und die erhöhte Betaratio, sind dagegen vermutlich eher ein Korrelat verminderter Sedierungstiefe. Potenziell könnten diese Merkmale helfen Nozizeption auf der Intensivstation

zu erkennen und vorherzusagen und so zu einer Optimierung der Analgesie bei Intensivpatient*innen beitragen.

Abstract

Background: The assessment of pain and nociception in ICU patients who are unable to self-report their pain can be challenging with observational tools being confounded by the effects of sedation. Potentially, electroencephalography (EEG) could be used as a technical aid for the assessment of pain and nociception. The aim of this study was therefore to identify nociception-specific features in the EEG that occur before and after nociceptive stimulation and correlate with the extent of behavioral responses.

Methods: The EEG recordings of 64 intubated and ventilated ICU patients undergoing endotracheal suctioning were analyzed in this retrospective study. The Spectrogram, nociception-associated frequency bands, and further EEG-derived measures were investigated for preceding or coinciding correlates of behavioral responses to nociceptive stimulation. Boot-strapped confidence intervals of the area under the receiver operating characteristics curve and Mann-Whitney U tests were used for statistical evaluation of the investigated measures. In line with the hypothesis-generating focus of this study, statistical tests were used as a means of description rather than reliable hypothesis testing.

Results: Strong behavioral responses (Behavioral Pain Scale ≥ 7) were preceded by higher normalized power in the 2.5-5 Hz band (+17.13%; $P < .001$), lower normalized power in the 0.1-1.5 Hz band (-10.51%; $P = .029$) and a higher beta ratio (+0.65; $P = .014$). During and shortly after the nociceptive stimulation, strong behavioral responses coincided with higher normalized EEG power in the 2.5-5 Hz band (+16.59%; $P = .021$), lower normalized power in the 8-12 Hz band (-51.24%; $P = .037$) and a higher beta ratio (+0.90; $P = .005$).

Conclusions: This study identified certain EEG frequency bands and an EEG-derived measure that correlated with the extent of behavioral responses to nociceptive stimulation. The increased power in the 2.5-5 Hz band and the decreased power in the 8-12 Hz

band can be interpreted as correlates of ongoing nociception based on current literature. In contrast, the reduced power in the 0.1-1.5 Hz band and the increased beta ratio are more likely correlates of reduced sedation depth. Potentially, these indicators could help to predict and detect nociception in the ICU and thus help to optimize analgesia for these patients.

1. Einleitung

1.1. Thematik

Schmerz ist laut der in 2020 überarbeiteten Definition der IASP (International Association for the Study of Pain) "Ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung einhergeht oder einer solchen ähnelt."(1). Nozizeption bezeichnet hingegen „den neuronalen Prozess der Encodierung und Verarbeitung schädigender Stimuli.“(2) Während sich also Schmerz essentiell über das bewusste Erlebnis definiert, umfasst die Nozizeption auch die unbewusst ablaufenden Anteile der neuronalen Verarbeitung schädigender Stimuli, die im bewussten Zustand als schmerzhaft empfundenen werden können.

Auch wenn Patient*innen ohne Bewusstsein nicht in der Lage sein sollten Schmerz nach IASP-Definition zu erleben, so wurde doch gezeigt, dass Nozizeption auch unter sehr tiefer Propofol-Sedierung noch u.a. in Rückenmark und Hirn stattfindet. (3,4) Dieser Umstand deutet auf die Relevanz einer angemessenen Analgesie auch unter Sedierung hin. Eine präzise Analgesie ist bei Patient*innen mit einem eingeschränkten Bewusstsein auf Grund von Sedierung oder etwaiger schwerer Krankheit jedoch entscheidend erschwert, da die Fähigkeit zur Schmerzäußerung beeinträchtigt ist.(5) Das Fehlen klinischer Zeichen für Schmerzen zeigt jedoch nicht zwangsläufig die Abwesenheit schädigender Reize und eine ausreichende analgetische Behandlung an.(6) Und über die Erkennung von schädigenden Reizen und eine Unterdosierung von Schmerzmitteln hinaus ist die Erkennung einer Überdosierung mangels klinisch sensibler und spezifischer Hinweise besonders diffizil. Die Vermeidung beider Zustände ist jedoch elementar, da beide zu unerwünschten Nebenwirkungen führen und Langzeitfolgen nach sich ziehen können.(7,8) Um diesen vorzubeugen und die beiden Zustände bereits bei deren Auftreten zu erkennen, wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl an technischen Verfahren entwickelt.(9)

1.2. Forschungsstand

Die meisten Methoden zur Messung der Nozizeption nutzen dafür dessen enge Beziehung mit dem autonomen Nervensystem (ANS), indem sie die Aktivität der Effektor-Organen des ANS quantifizieren. Hierbei wird eine Vielzahl an Verfahren genutzt, um zum Beispiel aus Signalen der Blutdruckkurve, der Plethysmographie oder der Hautleitfähigkeit Werte wie die Pulsfrequenz, die Pulsvariabilität und die Veränderungen der Hautleitfähigkeit abzuleiten.(9) Diese werden anschließend, häufig in dimensionslosen Skalen, als Index für stattfindende Nozizeption ausgegeben. Solche Nozizeptions-Indizes nutzen dabei häufig proprietäre Algorithmen zur Verarbeitung eines oder mehrerer Signale zu dem finalen Index. Da die jeweilige Effektor-Organaktivität des autonomen Nervensystems jedoch auch durch nicht-nozizeptive Reize oder andere klinische Umstände beeinflusst werden kann vermindert dies zwangsläufig die Spezifität der darauf basierenden Verfahren.(10–12) Ein Beispiel hierfür sind kardiovaskuläre Medikationen und Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Herzfrequenz haben und so Nozizeptions-Indizes, welche die Herzfrequenz miteinbeziehen, verfälschen können.(12) Aufwändiger in der klinischen Anwendung, zugleich aber spezifischer für die Erkennung von stattfindender Nozizeption, sind hingegen die Messung des pupillaren Dilatations-Reflexes(13) oder des Nozizeptions-Flexion-Reflexes(14), da diese die Aktivität von Effektor-Organen nutzen, die enger mit der Verarbeitung von nozizeptiven Reizen zusammenhängen.

Während hierbei meist nur Marker für stattfindende Nozizeption gemessen werden, kann auch die Vorhersage des Auftretens von Nozizeption für einen zukünftigen Reiz zum Zweck einer präzisen Analgesie hilfreich sein. Eine solche Vorhersage ähnelt der Messung der Balance aus Nozizeption und Anti-Nozizeption. Die Messung dieser Balance kann anschließend benutzt werden, um zum einen auch ohne akut stattfindende Nozizeption eine angemessene Analgesie zu bemessen und zum anderen in Antizipation eines nozizeptiven Reizes eine passende Balance anzustreben.(6)

Ein möglicherweise vorteilhafter Surrogatparameter für Nozizeption könnte in nozizeptions-spezifischen Korrelaten des Elektroenzephalogramms (EEG) zu finden sein. Dieses ist weniger von Reaktionen des autonomen Systems abhängig und wird entsprechend weniger durch Faktoren, die zwar das ANS beeinflussen, jedoch nicht mit Nozizeption

assoziiert sind, bestimmt. Ein weiterer Vorteil ist, dass das EEG bei den in Frage kommenden Patient*innen bereits häufig für kontinuierliches Bewusstseins-Monitoring angewandt wird und somit im Gegensatz zu anderen Nozizeptions-Monitoren weniger zusätzlichen Aufwand mit sich bringt.(15) Aus diesen Gründen wurden bereits mehrere Ansätze für die EEG-basierte Nozizeptions-Messung entwickelt und untersucht. Die früheren Versuche zur Anwendbarkeit von sensorisch und akustisch evozierten Potentialen zeigten sich jedoch aufwendig mit teils fehlenden klinischen Vorteilen.(16,17) Aktuellere Entwicklungen nutzen stattdessen aus dem kontinuierlichen EEG abgeleitete Parameter wie die Differenz aus Response Entropy und State Entropy,(18) den Composite Variability Index(14,19,20) oder den auf einem trainierten Algorithmus basierenden qNOX.(21–23)

Diese Entwicklungen haben jedoch trotz ihrer kommerziellen Verfügbarkeit in der Klinik bisher nur wenig Anwendung gefunden, möglicherweise da keine dieser Anwendungen eine ausreichende Genauigkeit erzielt.(20) Ein Grund für die mangelnde Präzision der genutzten EEG-Parameter könnte in deren Fokussierung liegen. Die Parameter basieren unselektiv auf Mustern, die mit dem Auftreten von Nozizeption einhergehen, unabhängig davon, ob diese mit den neurophysiologischen Vorgängen der Nozizeption im zentralen Nervensystem direkt zusammenhängen. Die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse über solche Prozesse und ihre Korrelate im EEG könnten deshalb für eine spezifischere Erkennung von stattfindender Nozizeption und eine Abschätzung der Balance aus Nozizeption und Analgesie herangezogen werden.(24)

1.3. Studienziel

Mit dem Ziel die Korrelate dieser Prozesse in den Fokus zu stellen, haben wir das EEG anhand der folgenden zwei Fragestellung untersucht:

1. Gibt es Muster, die einem schmerzhaften Stimulus vorausgehen und die Prädiktion des Ausmaßes der Verhaltensreaktion auf diesen Stimulus erlauben?
2. Gibt es Muster, die nach Beginn des Stimulus auftreten und mit dem Ausmaß der Verhaltensreaktion korrelieren?

Um hierbei realistische klinische Umstände mit einzubeziehen, analysierten wir Daten von Messungen vor, während und nach endotrachealer Absaugung an beatmeten Intensivpatient*innen, die ihre Schmerzen nicht äußern konnten.

2. Methodik

2.1. Studiendesign und Population

In dieser Arbeit wurden retrospektiv EEG-Daten ausgewertet, die gemeinsam mit den Daten zweier Nozizeptions-Monitore und einem Sedierungs-Index erfasst wurden. Die Erfassung erfolgte im Rahmen einer größeren Beobachtungsstudie zur Validierung solcher Monitore während potenziell schmerzhafter Interventionen. Die hier ausgewerteten Daten stammen von Messungen zwischen August 2020 und September 2021 auf zwei Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte und wurden zwischen Oktober 2021 und April 2022 ausgewertet. Der Ethikantrag der Studie ist durch das Ethikkomitee der Charité bewilligt (Application-no.: EA1/151/16) und die Studie ist im Deutschen Register für klinische Studien registriert (Registernummer.: DRKS00011206; Universal-Trial-Number: U1111-1189-2772). Einschlusskriterien dieser Studie waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, eine invasive mechanische Beatmung und die Unfähigkeit Schmerzen zu äußern. Ausschlusskriterien für diese Analyse stellten bedeutende Artefakte während der EEG-Aufnahmen so wie das Auftreten von Burst-Suppression-Mustern dar, da beide durch ihren ungleich starken Einfluss auf das Frequenzspektrum des EEGs, nozizeptions-spezifische Muster in der spektralen Analyse überlagern würden. Die EEG-Aufnahmen wurden post-hoc visuell auf das Auftreten dieser Kriterien überprüft.

2.2. Ablauf der Messungen

Alle Patient*innen wurden entsprechend der im Krankenhaus gültigen Standardverfahren behandelt, dabei fand keinerlei Einfluss auf die Behandlung durch die Durchführung dieser Studie statt. Die klinischen Interventionen wurden studienunabhängig von Intensivpflegekräften durchgeführt. Zur Untersuchung der Vorhersagbarkeit des Ausmaßes der Schmerzreaktionen wurden für diese Studie EEG-Aufnahmen genutzt, die standardmäßig zur Überwachung der Sedierung aufgezeichnet werden. Diese Aufnahmen haben für

die hier untersuchten Fälle mindestens fünf Minuten vor Beginn des endotrachealen Absaugens begonnen und sind nach Beginn des Absaugens für mindestens weitere fünf Minuten fortgeführt worden. Auf diese Weise lassen sich zum einen Veränderungen, die durch den Stimulus ausgelöst werden im Vorher-Nachher-Vergleich untersuchen, als auch Korrelate zum Ausmaß der Schmerzreaktionen finden, die dem Stimulus vorausgehen oder gemeinsam mit diesem auftreten.

In beiden Zeitfenstern wurde außerdem das Verhalten mittels der Behavioral Pain Scale (BPS) (Tabelle 1(25)) und dem Critical Care Pain Observation Tool (CPOT)(26) erfasst und die physiologischen Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck aufgezeichnet. Um den Einfluss möglicher Störfaktoren zu untersuchen, wurde außerdem die Verabreichung analgetisch und anästhetisch wirksamer Medikamente, das Vorliegen eines klinischen Verdachts auf Hirnläsionen und die intensivmedizinischen Scores SAPS und APACHE mit aufgenommen.

Tabelle 1: Behavioral Pain Scale

Item	Erklärung	Score
Gesichtsausdruck	Entspannt	1
	Teilweise angespannt (z.B. heruntergezogene Augenbrauen)	2
	Stark angespannt (z.B. geschlossene Augenlider)	3
	Grimassieren	4
Bewegung der oberen Extremität	Keine Bewegung	1
	Leichtes Beugen	2
	Komplettes Beugen mit Flexion der Finger	3
	Angezogene Extremitäten	4
Adaptation an das Beatmungsgerät	Toleriert Beatmung	1
	Hustet aber toleriert Beatmung die meiste Zeit	2
	Kämpft gegen Beatmung, Beatmung zeitweise möglich	3
	Kontrollierte Beatmung nicht möglich	4

(Übersetzt nach Payen et al. „Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale“ Critical Care Medicine 2001(25), mit Erlaubnis durch die Society of Critical Care Medicine und Lippincott Williams & Wilkins)

2.3. EEG-Aufnahmen

Das frontale 4-Kanal EEG wurde mit dem kommerziell erhältlichen SedLine-Monitor (Masimo Corporation, Irvine, Kalifornien, USA) und der zugehörigen Einweg-Elektrodenanordnung aufgezeichnet und über eine Exportfunktion als EDF-Datei extrahiert. Die vier aufgenommenen Kanäle beziehen sich auf die Elektrodenpositionen Fp1, Fp2, F7 und F8. Die Erdungselektrode liegt bei Fpz und eine Referenzelektrode ca. 1 cm oberhalb von Fpz. Da neben der Abtastfrequenz, die Amplituden-Quantisierung und der Amplitudenausschnitt (eng. clipping) des exportierten EEGs direkt von den Display-Einstellungen des SedLine-Monitors abhängen, wurden diese Einstellungen stets bei einer Amplitudenauflösung von $5\mu\text{V}/\text{mm}$ und einer Vorschubgeschwindigkeit von $30\text{mm}/\text{s}$ belassen. Diese Angaben stimmen mit dem Vorschlag einer Veröffentlichung überein, welche das Auftreten dieses Problems im Detail untersucht hat.(27) Die Einstellungen resultierten in einer Abtastfrequenz von 178 Hz und einer Amplituden-Quantisierung von $0,83\ \mu\text{V}$.

2.4. EEG-Analyse

Die aufgenommenen EEG-Daten wurden in das Programm MATLAB 2021b (The MathWorks, Natick, USA) importiert, um diese dort zu sechsminütigen Episoden zuzuschneiden, die 2 min vor dem Start der Intervention beginnen und daran anschließend weitere 4 min nach dem Start der Intervention beinhalten. Alle resultierenden Episoden wurden daraufhin visuell auf das Auftreten von schweren Artefakten oder Burst-Suppression-Mustern hin untersucht, entsprechende Episoden wurden ausgeschlossen. Für jede*n Patient*in wurde maximal eine Episode für die weiteren Analysen verwandt.

Im Anschluss wurden für jede Episode ein Zeit-Frequenz-Diagramm (eng. density spectral array (DSA)) der spektralen Leistungsdichte (eng. power spectral density (PSD)) erstellt, um Analysen der Entwicklung der Leistung in einzelnen Frequenzen über die Zeit zu ermöglichen. Für diese Transformation der Rohdaten wurde eine veröffentlichte Multitaper-Funktion benutzt, die auf Grundlage einer Kurzzeit-Fourier-Transformation und einer Fensterung unter Zuhilfenahme mehrerer orthogonaler Slepian-Fenster (entspricht diskret-prolaten-sphäroidalen Sequenz-Fenstern) ein DSA errechnet.(28) Hierfür wurde eine Fensterlänge von drei Sekunden, ein Fenstervorschub von einer Sekunde sowie

eine Frequenzspanne von 0.1 Hz bis 41 Hz gewählt. Als Fensterfunktionen wurden angesichts der Anforderungen an die Zeit- und Frequenzauflösung je elf Slepian-Fenster bei einem Zeit-Halbbandbreite-Produkt von 6 gewählt. Diese Wahl resultierte in einer Zeitauflösung von einer Sekunde und einer Frequenzauflösung von 0.2 Hz. Aufgrund der inter-individuellen Heterogenität der absoluten Leistung im EEG und der Abhängigkeit dieser von möglichen Störfaktoren wie dem Alter,(29) wurde jedes DSA normalisiert, indem die zugrundeliegenden PSDs durch ihre Gesamtleistung dividiert wurden. Die Leistung wird zur besseren Darstellbarkeit in der Dezibel-Skala angegeben

Auf Grundlage der Analyse der Zeit-Frequenz-Diagramme haben wir drei Frequenzbänder ausgewählt, um deren Leistung in ihrer wie oben beschriebenen normalisierten Form und ihrer absoluten Form über die Zeit darzustellen. Außerdem haben wir folgende veröffentlichte Parameter, die als Subparameter in Anästhesie-Monitoring-Indizes einfließen, berechnet: Die Beta-Ratio,(30) die im Bispectral-Index (BIS) angewandt wird,(31) die Spektrale Entropie (SpEn),(32) welche im Entropy Module genutzt wird und die spektrale Eckfrequenz, unter welcher sich 95% der Leistung befinden. Letztere wird als Subparameter für diese Indices genutzt und von dem SedLine-Monitor neben dem proprietären Patient-State-Index angezeigt. Die Beta-Ratio wurde mit einem eigens adaptierten Algorithmus nur bis zu einer Frequenz von 41 Hz berechnet. Die spektrale Entropie wurde als Shannon-Entropie der spektralen Leistungsdichte von 0,1 Hz bis 41 Hz berechnet.(33) Dies entspricht in etwa den Frequenzgrenzen, die in der Literatur für die Response Entropie angegeben werden.(32) Außerdem wurde ein Algorithmus für die Kalkulation der Permutations-Entropie (PeEn) genutzt, welche als ein Maß für die Wirkung von Sedativa vorgeschlagen wurde.(34)

2.5. Datenanalyse und statistische Auswertung

Da die hier vorgestellten Analysen retrospektiver Natur sind und so Größe und Charakter der Studienpopulation vor allem durch die verfügbaren Patient*innen bestimmt sind, erfolgte im Vorhinein keine statistische Power-Analyse. Entsprechend liegt der Zweck dieser Studie in der Generierung von Hypothesen und nicht in deren Überprüfung .(35) Um im Sinne der Hypothesengenerierung den Fehler 1. und 2. Art zu balancieren, sind die p-Werte dieser Studie absichtlich nicht für Multiplizität korrigiert. Diese dürfen daher nicht

als verlässliche Maßzahlen zur Hypothesentestung, sondern nur als Hilfe zur statistischen Beschreibung und Interpretation der vorhandenen Daten genutzt werden. Folglich wird der Begriff statistischer „Signifikanz“ in dieser Arbeit nur zur Beschreibung statistischer Unterschiede herangezogen.

Da für die Messung der Nozizeption ein Goldstandard fehlt, wurde für die Analysen das Verhalten vor und in Reaktion auf den nozizeptiven Stimulus als Surrogat für Nozizeption herangezogen. Dieses Verhalten wurde anhand der auf Schmerzerkennung ausgerichteten und klinisch validierten BPS gemessen. Als Summe aus drei gleich-gewichteten Unterkategorien kann diese Skala Werte zwischen 3 und 12 annehmen (Tab. 1). Da die anschließenden Analysen mittels Receiver-Operating-Characteristics eine dichotome Kategorisierung voraussetzen, wurden die Patient*innen anhand ihrer BPS-Werte in Reaktion auf die Intervention in zwei Gruppen geteilt. Um dabei schwache und starke Verhaltensreaktionen zu vergleichen, wurden Patient*innen mit BPS-Werten ≤ 6 den schwach Reagierenden und solche mit BPS-Werten ≥ 7 den stark Reagierenden zugeordnet. Dies entspricht einer Grenze, die bereits in anderer einschlägiger Literatur für diese Unterscheidung gewählt wurde.(36–39) Diese Aufteilung führte zusätzlich zu einer balancierten Verteilung der Patient*innen in die beiden Gruppen. Da zum einen die Wahl dieser Grenze als auch die grundsätzliche Aufteilung in zwei Gruppen nicht unbestreitbar ist, haben wir unsere Ergebnisse der Vollständigkeit halber auch für die anderen möglichen Grenzen angegeben und mit der Vorhersage Wahrscheinlichkeit (englisch: prediction probability) (P_K) eine weitere statistische Methode genutzt, welche besser für den polytomen Charakter der BPS geeignet ist.

Die normalisierten DSAs der beiden Gruppen wurden mit Hilfe des Integrals der Receiver-Operating-Characteristics Kurve (englisch: area under the receiver operating characteristics curve) (AUROC) auf statistisch signifikante Unterschiedlichkeit getestet. AUROC- und P_K -Werte deren 95%-Konfidenzintervall (CI) 0,5 nicht beinhaltet wurden als signifikant anerkannt, da solche, die 0,5 enthalten, den reinen Zufall in seiner Trennschärfe nicht mit einer Wahrscheinlichkeit von $\geq 95\%$ übertreffen.(40) AUROC- und P_K -Werte die 0,5 übertreffen weisen im Falle der DSA-, PSD- und Frequenzbandabbildungen auf eine höhere Frequenzleistung der stark reagierenden Gruppe im Vergleich zur schwach reagierenden Gruppe hin, der Umkehrschluss gilt entsprechend. Um bei diesem Vorgehen für multiples Testen zu korrigieren, werden nur Häufungen signifikanter Werte

von einer Fläche, die 2 Hz * 3 Sekunden im Falle der DSAs und in anderen Fällen mehr als drei benachbarte Werte übersteigt, diskutiert. Zum Vergleich der errechneten Parameter zwischen den Gruppen nutzten wir die AUROC und die zugehörigen Konfidenzintervalle, die wir mit Hilfe der mes-Toolbox aus 10.000-fach wiederholten zufälligen Ziehungen errechneten.(40) Zur Verwendung der P_K -Statistik haben wir einen Algorithmus erstellt, der auf der ursprünglichen Beschreibung von Smith et al. basiert und wiederum die zugehörigen Konfidenzintervalle mit Hilfe von 10.000-fach wiederholten zufälligen Ziehungen errechnet.(41) Die positiven und negativen Vorhersagewerte (PPV und NPV) basieren auf einer durch den Youden-Index optimierten Grenze.

Um Merkmale auf die Detektion des Stimulus im zweizeitigen Vergleich zu testen, wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewandt. Der Mann-Whitney U Test wurde verwendet, um auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen jeweils vor und nach der Intervention zu testen. Für Korrelationsanalysen wurden Spearman's Rho und die entsprechenden p-Werte berechnet und die Stärke der Korrelation anhand veröffentlichter und allgemein anerkannter Grenzwerte beurteilt.(42)

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Von 102 den Einschlusskriterien entsprechenden Patient*innen wurden 38 ausgeschlossen, sodass 64 Patient*innen in die weiteren Analysen aufgenommen wurden (Abbildung 1 (43)). Unter diesen befanden sich 25 Frauen und 39 Männer mit einem mittleren Alter von 70 Jahren (min.-max.: 22-94 Jahre). Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation hatten die Patient*innen einen medianen SAPS-Score von 39 (Interquartil-Abstand (IQA): 35-50) und einen medianen APACHE-Score von 29 (IQA: 24-35). 22 (34 %) Patient*innen erhielten eine kontinuierliche Propofol-Sedierung und 43 (67 %) Patient*innen eine kontinuierliche Opioid-Analgesie während der Messungen.

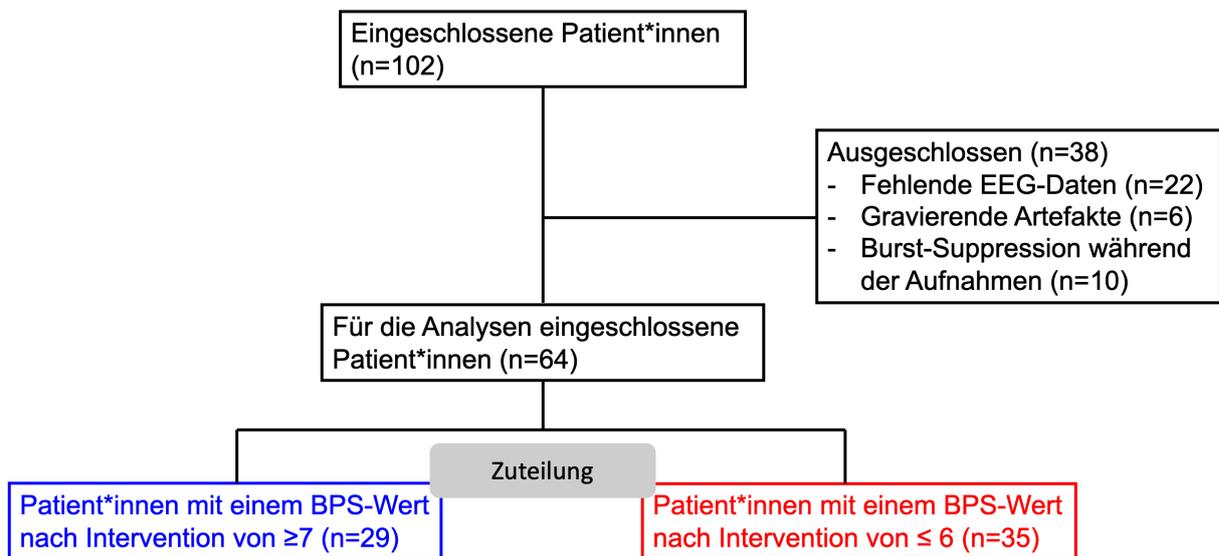


Abbildung 1: CONSORT-Diagramm (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

Von den 64 eingeschlossenen Patient*innen zeigten 29 (45 %) eine Verhaltensreaktion mit einem BPS ≥ 7 auf die Intervention. Die Gruppe der Patient*innen, bei der eine solche Verhaltensreaktion beobachtet wurde, unterschied sich nicht signifikant von den anderen Patient*innen in Bezug auf BMI, APACHE, SAPS, mittleren arteriellen Druck, Herzfrequenz oder die Rate der vermuteten Hirnschädigung (Tabelle 2 (43)). Hämodynamische Variablen und Verhaltensbeobachtungen reagierten konsistent auf die Intervention: Es zeigte sich eine mediane Zunahme des mittleren arteriellen Drucks um 6,64 (IQA: 0,50-11,50) mmHg und eine mediane Zunahme des BPS-Werts um 3 Punkte (IQA: 2-4).

Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation

	BPS \geq 7 (n=29)	BPS \leq 6 (n=35)
BMI	26,3 (23-28,5)	26 (23,4-32,1)
APACHE	28 (24-34)	31 (24-35)
SAPS	43 (35-53)	38.5 (35-45)
Mittlerer arterieller Druck	77 (69-84)	72 (67-82)
Herzfrequenz	84 (68-97)	78 (64-99)
Intrakranielle Läsion	0.52%	0.57%

Die Daten werden als Median mit Interquartilenabstand (25.; 75.) oder als Häufigkeit in Prozent angegeben (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

3.2. Normalisierte spektrale Leistungsdichte

Beim Vergleich der DSAs vor der Intervention fiel auf, dass die stark reagierende Gruppe Cluster mit signifikant verminderter Leistung in Frequenzen unter 1,5 Hz und signifikant höherer Leistung im Bereich von 2,5-5 Hz aufwies (Abbildung 2a-c (43)). Außerdem konnten fluktuierend Leistungssteigerungen in Frequenzen über 30 Hz beobachtet werden. Nach Beginn der Intervention zeigte sich bei der stark reagierenden Gruppe eine signifikant verringerte Leistung im Alpha-Band (8-12 Hz) und ein gleichzeitiger aber kürzer anhaltender Leistungsanstieg in höheren Frequenzbändern (>30 Hz). Diese Effekte verringerten sich in den Minuten nach dem Beginn der Intervention, während sich die vor der Intervention beobachteten Muster wieder einstellten. Die spektrale Leistungsdichte, gemittelt über ein Zeitfenster von 30 Sekunden vor und nach Beginn der Intervention, unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen (Abbildung 2d (43)).

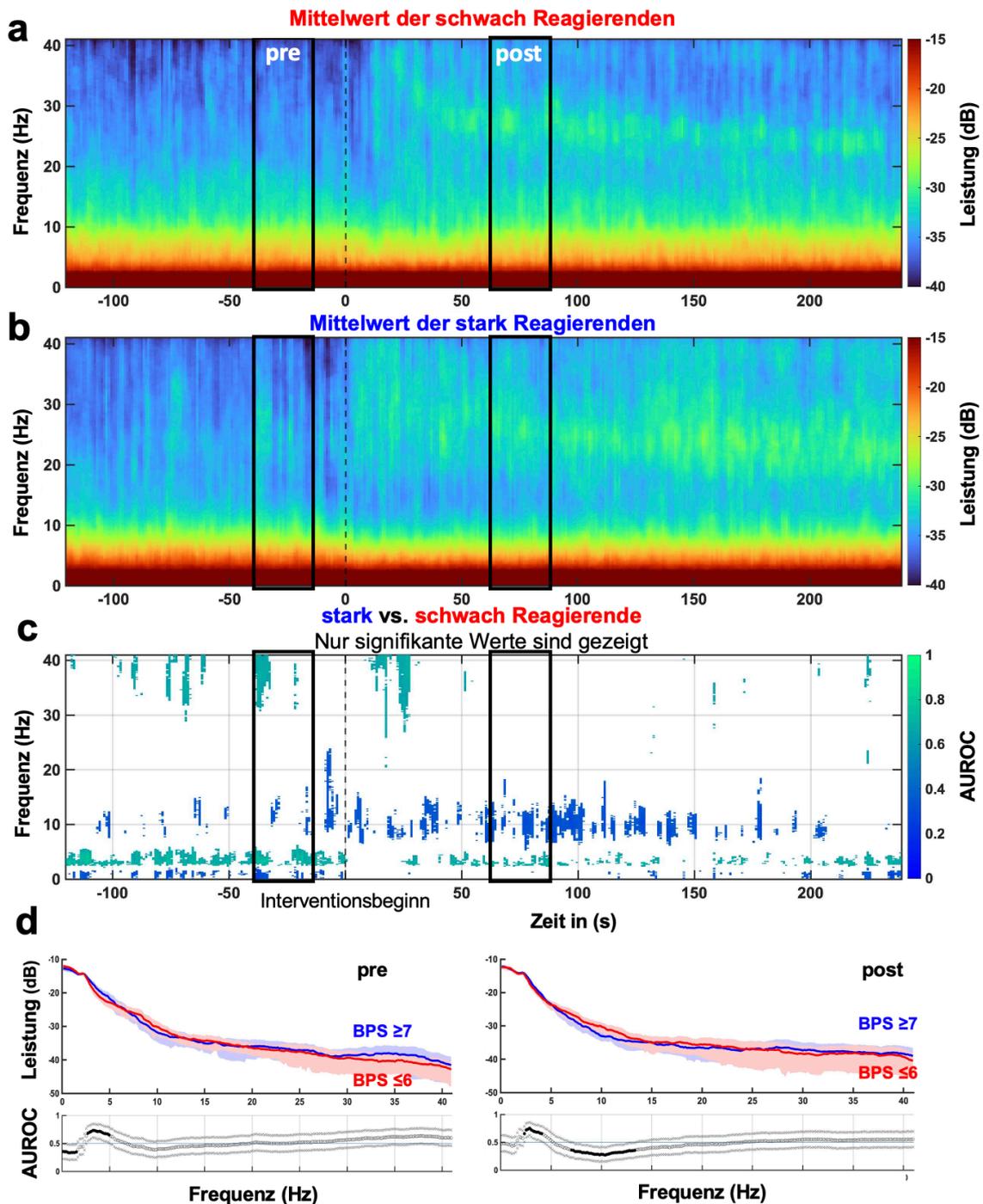


Abbildung 2: Vergleich der Spektren und Spektrogramme

Spektrogramme (DSA) der normalisierten spektralen Leistungsdichte (PSD) von Patient*innen während einer endotrachealen Absaugung, getrennt nach ihrer Reaktion auf die Intervention. Mittlere DSA für schwach Reagierende (BPS ≤ 6) (**a**) und stark Reagierende (BPS ≥ 7) (**b**). Die Darstellung (**c**) zeigt die Fläche unter der Receiver Operating Characteristics Curve (AUROC) für jede Sekunde und jedes Frequenzintervall zwischen stark und schwach Reagierenden. Es wer-

den nur AUROC-Werte angezeigt, deren zugehöriges 95%-Konfidenzintervall (CI), 0,5 nicht einschließt. **(d)** Oben: Median der PSD während zweier Zeitfenster vor und nach Beginn der Intervention, dargestellt durch die schwarzen Rahmen in **(a-c)**. Die schattierten Bereiche zeigen das Doppelte der mittleren absoluten Abweichung für jede Gruppe an. Unten: Die Punkte stellen die AUROC zwischen den beiden Gruppen für jede Frequenz dar. Schwarze Punkte zeigen signifikante Werte an, "x" die Grenzen des entsprechenden CIs. (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

3.3. Normalisierte und Absolute Bandleistung

Der Vergleich der Leistung der nun ausgewählten Frequenzbänder in der Zeit vor dem Stimulus zeigte bei den stark Reagierenden eine signifikante höhere Leistung des 2,5-5 Hz-Bandes (normalisierte Leistung: +17,13%, $P < .001$; absolute Leistung: +87,17%, $P = .003$) und eine signifikant verminderte normalisierte Leistung im 0,1-1,5 Hz Band (normalisierte Leistung: -10,51%, $P = .029$; absolute Leistung: -43,27%, $P = 0,318$) (Abbildung 3-6 (43)). Nach der Störung durch die Intervention zeigten die stark Reagierenden erneut eine höhere Leistung im 2,5-5 Hz Band (normalisierte Leistung: +16,59 %, $P = .021$; absolute Leistung: +193,00 %, $P = <.001$) und eine verminderte normalisierte Leistung im Alpha-Band (8-12 Hz) (normalisierte Leistung: -51,24 %, $P = .037$; absolute Leistung: +39,77 %, $P = .056$), welche bei den stark Reagierenden in den Minuten nach Beginn der Intervention länger und ausgeprägter unterdrückt wurde (Abbildung 3c (43)). Vor der Intervention zeigte sich in diesem Band kein signifikanter Unterschied. Zur detaillierteren Untersuchung der Dynamik in Reaktion auf die Intervention, wurden gemittelte Werte aus den Zeitfenstern vor und nach der Intervention für die analysierten Bandleistungen gebildet. Alle drei analysierten Bänder waren nach Beginn der Intervention bei den stark Reagierenden signifikant verändert. Bei den schwach Reagierenden zeigte nur das 8-12-Hz Band eine signifikante Veränderung (Abbildung 5 (43)). Darüber hinaus zeigte die Untersuchung der Korrelation zwischen den Frequenzbändern und der Stärke der nozizeptiven Verhaltensreaktionen eine mäßige Korrelation der Leistung des 2,5-5 Hz Bandes und eine inverse und weniger stark ausgeprägte Korrelation der Leistung des 0,1-1,5 Hz Bandes (Abbildung 7 (43)).

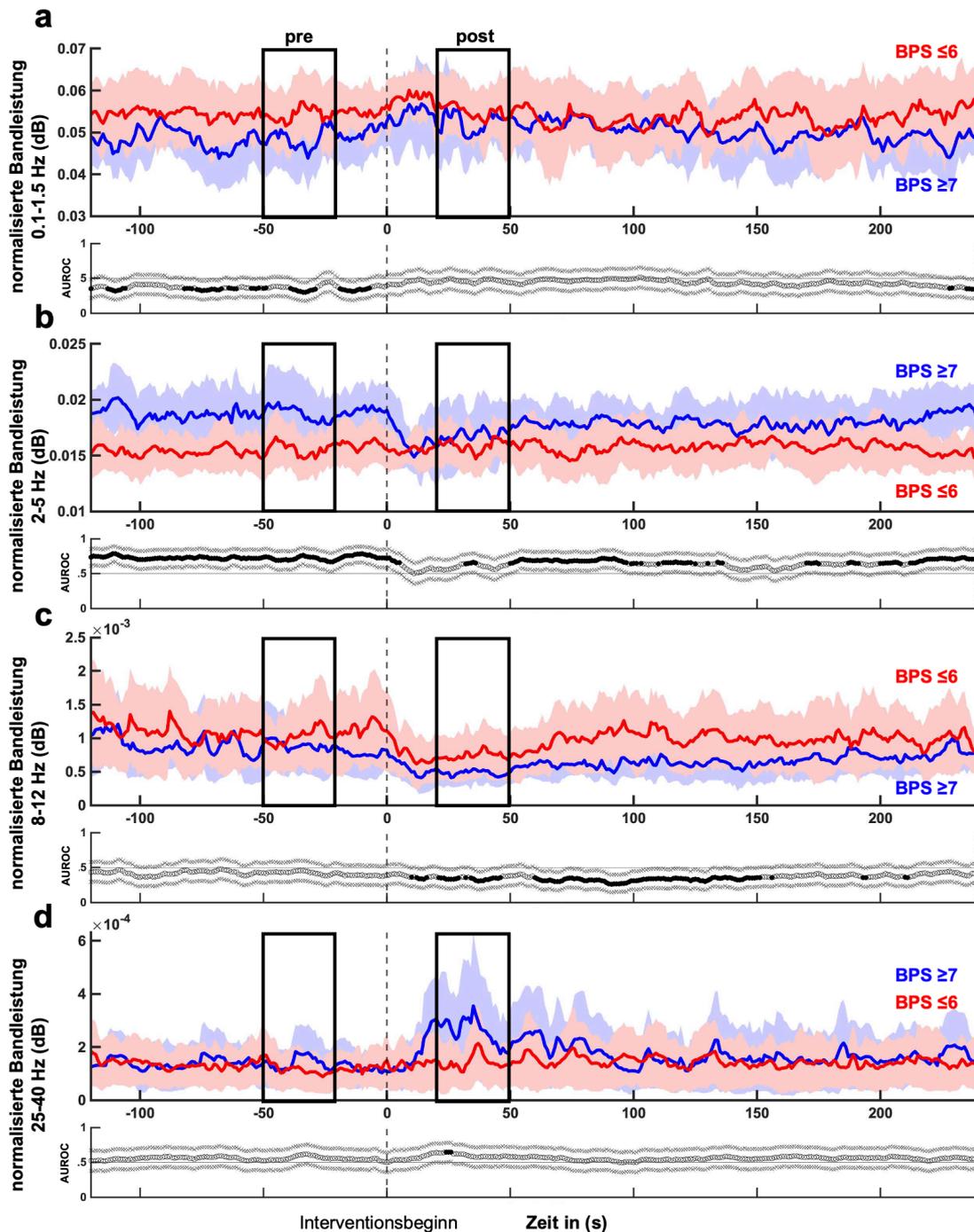


Abbildung 3: Verlauf normalisierter Bandleistungen

Die blauen und roten Graphen zeigen die medianen normalisierten Bandleistungen für schwach (rot, $BPS \leq 6$) und stark (blau, $BPS \geq 7$) Reagierende in dB. Die schattierten Bereiche zeigen das doppelte der mittleren absoluten Abweichung für jede Gruppe an. Darunter sind die Integrale der Receiver-Operating-Characteristics-Kurve (AUROC) dargestellt. Schwarze Punkte zeigen signifikante Werte an, "x" die Grenzen des entsprechenden 95%-Konfidenzintervalls. (modifiziert nach Publitz et al., 2023 (43))

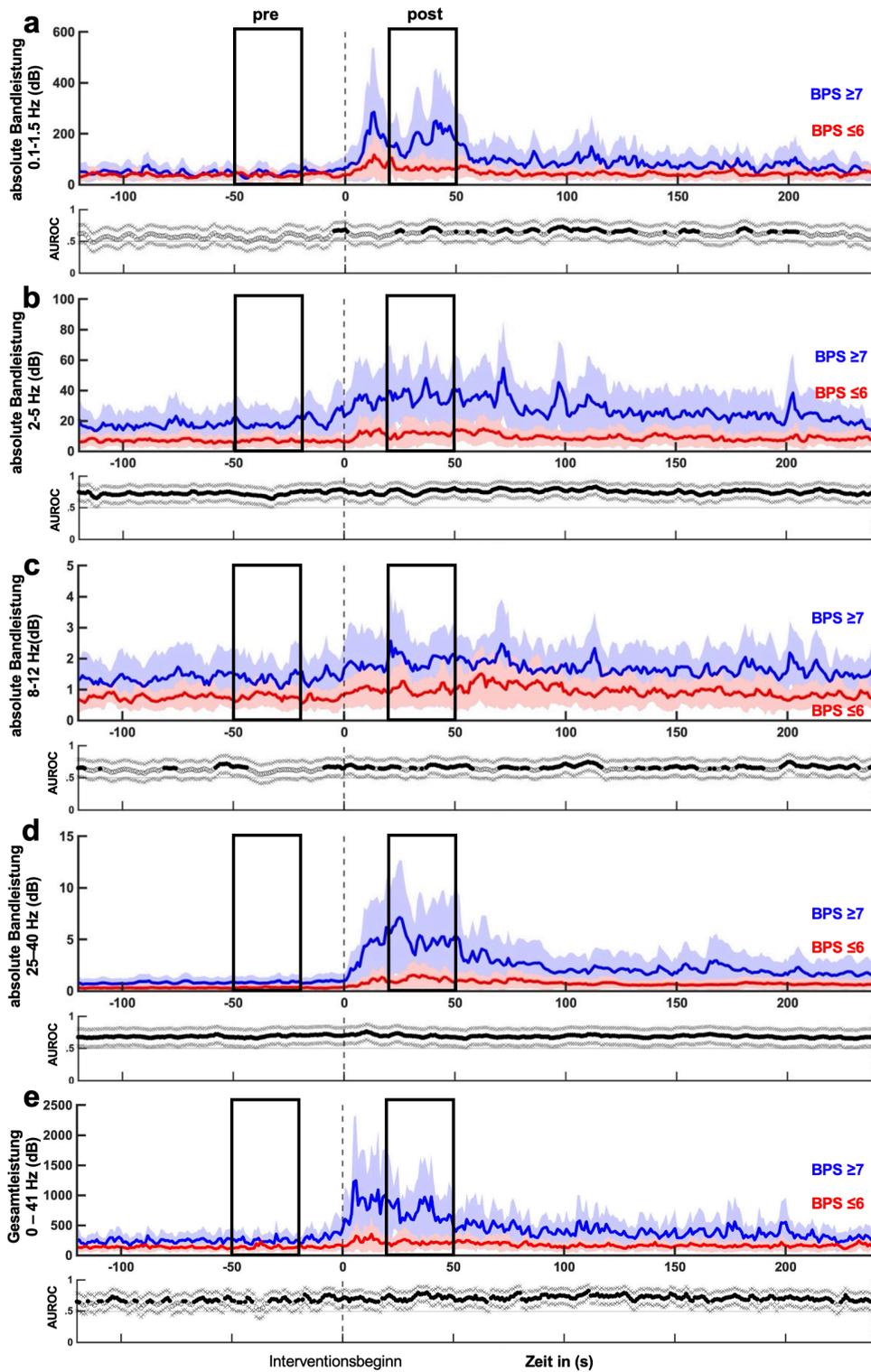


Abbildung 4: Verlauf absoluter Bandleistungen

Die blauen und roten Graphen zeigen die medianen absoluten Bandleistungen für schwach (rot, BPS ≤ 6) und stark (blau, BPS ≥ 7) Reagierende in dB. Die schattierten Bereiche zeigen das doppelte der mittleren absoluten Abweichung für jede Gruppe an. Darunter sind die Integrale der

Receiver-Operating-Characteristics-Kurve (AUROC) dargestellt. Schwarze Punkte zeigen signifikante Werte an, "x" die Grenzen des entsprechenden 95%-Konfidenzintervalls. (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

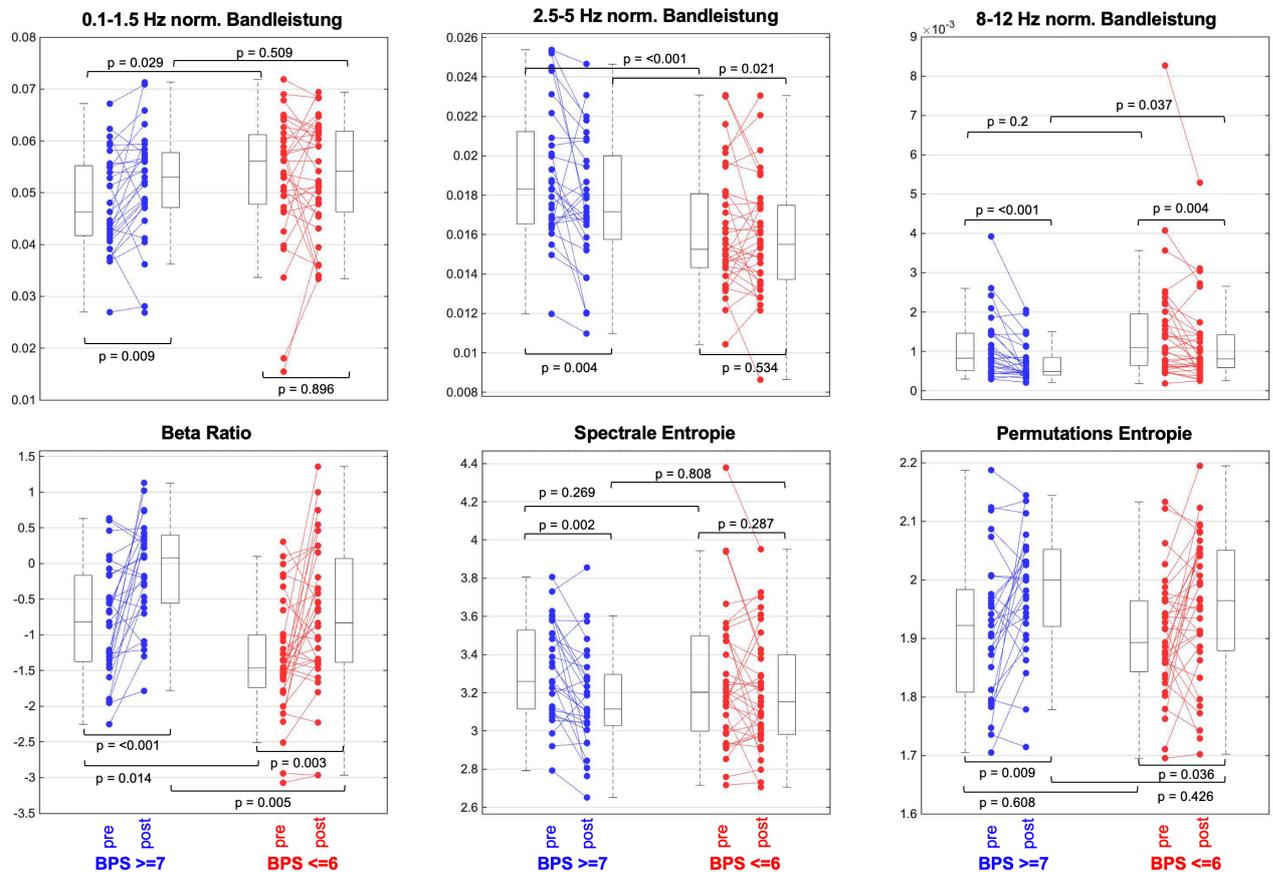


Abbildung 5: Box-Whisker-Plots ausgewählter EEG-Maße

Die EEG-Maße für alle Patient*innen in beiden Gruppen wurden über ein 30-Sekunden-Fenster vor und nach der Intervention gemittelt (schwarzen Rahmen in den Abbildungen 2-4). Es werden Vergleiche zwischen den Gruppen für beide Zeitfenster und innerhalb der Gruppen zwischen den Zeitfenstern gezogen und entsprechend auf signifikante Unterschiede getestet. (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

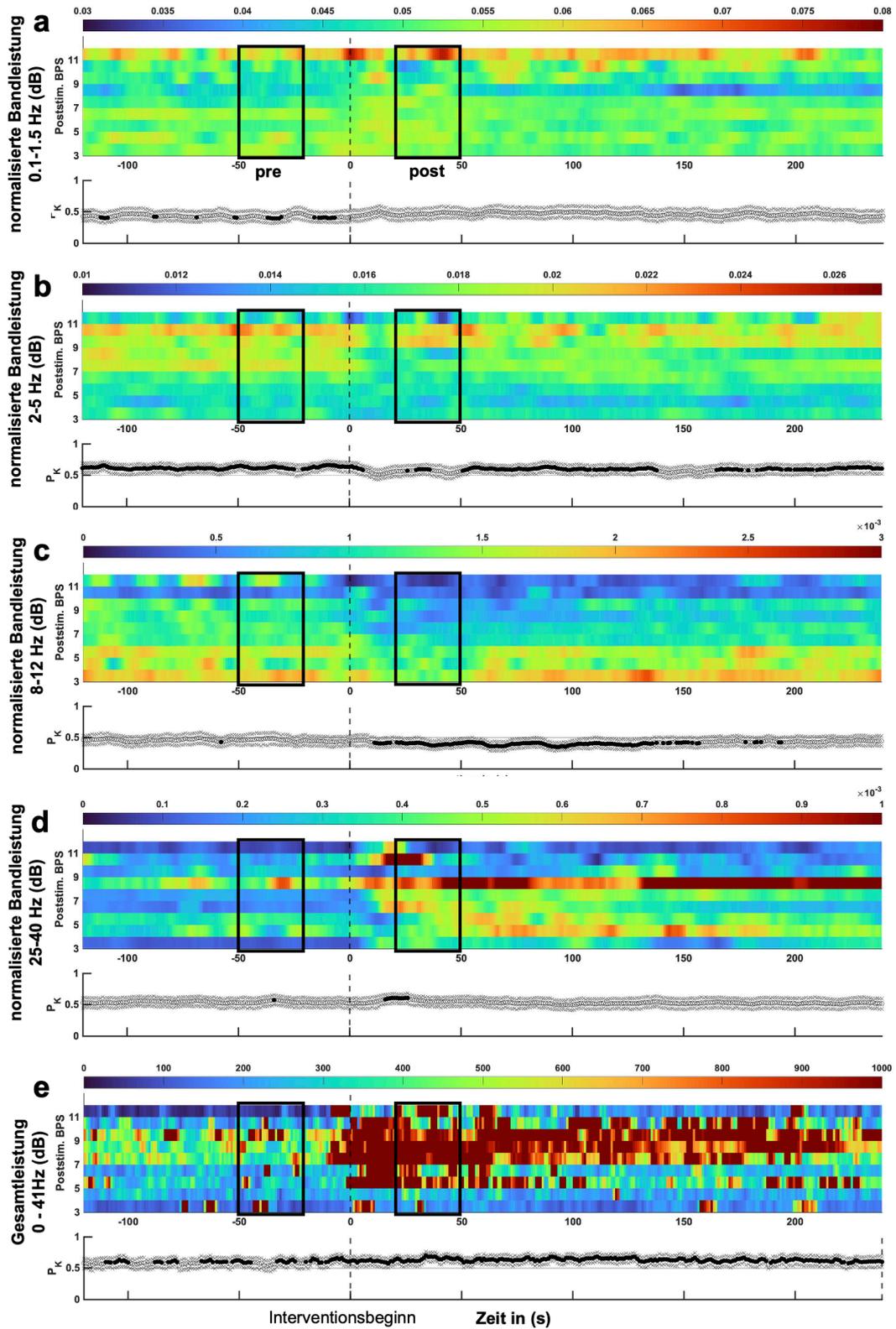


Abbildung 6: Heatmaps und P_K -Statistiken normalisierter Bandleistungen

Heatmaps zeigen die mittleren normalisierten Bandleistungen und die mittlere Gesamtleistung für jede BPS-Wert-Gruppe. Schwarzen Punkte markieren signifikante Werte und "x" die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls. Darunter ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit (P_K) dargestellt.

Schwarze Punkte zeigen signifikante Werte an, "x" die Grenzen des entsprechenden 95%-Konfidenzintervalls. (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

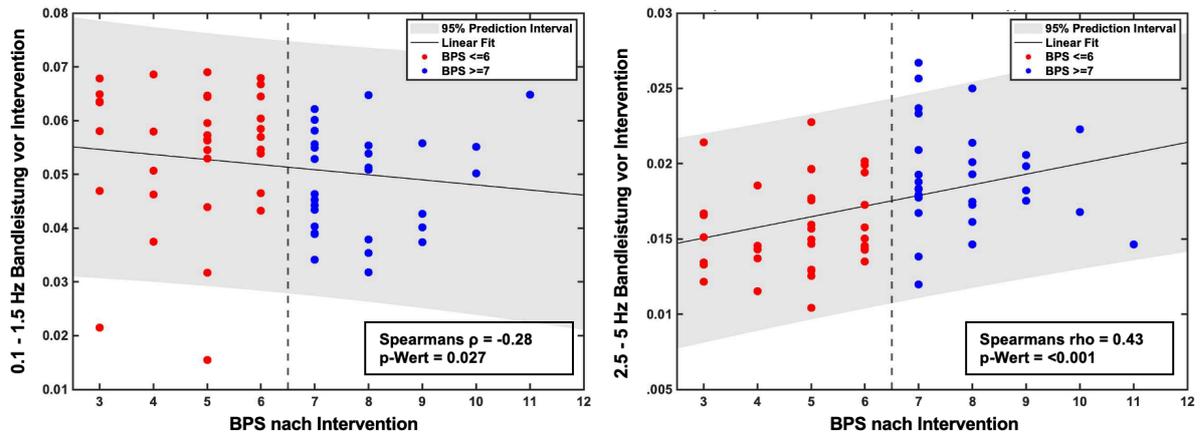


Abbildung 7: Korrelation von Bandleistung und Verhalten

Spearman's Rangkorrelation zwischen der normalisierten Bandleistung vor Intervention und dem Wert auf der Behavioral Pain Scale (BPS) nach Intervention. (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

3.4. Tiefergehende Untersuchung möglicher prädiktiver Bänder

Die genauere Untersuchung möglicher prädiktiver Fähigkeiten der normalisierten Leistung ausgewählter Frequenzbänder über die Zeit vor dem Stimulus zeigt eine prädiktive Fähigkeit des 2,5-5 Hz-Bandes (positiver prädiktiver Wert (PPV) = 0,62; negativer prädiktiver Wert (NPV) = 0,86; PK = 0,63, CI: 0,55-0,70) und eine prädiktive Tendenz des 0,1-1,5 Hz Bandes (PPV = 0,65; NPV = 0,66, PK = 0,42, CI: 0,34-0,50) (Abbildung 6a, b (43)). Um den Einfluss der Gruppenteilung genauer zu ermitteln, sind in der Tabelle 3(43) die Ergebnisse der AUROC-Statistik für die normalisierten Bänder 0,1-1,5 Hz und 2,5-5 Hz für alle anwendbaren Grenzen aufgeführt. Zudem untersuchten wir die Korrelation der normalisierten Bänder mit der Herzfrequenz und dem systolischen arteriellen Druck vor und nach der Intervention, um mögliche Abhängigkeiten dieser Ergebnisse von anderen Parametern zu beleuchten. Unter den acht untersuchten Kombinationen korrelierte nur die normalisierte Leistung im 8-12 Hz Band mäßig mit der Herzfrequenz nach dem Eingriff (Abbildung 8 (43)).

Tabelle 3: Verschiedene Kriterien für die Gruppenteilung

BPS-Werte zur Gruppenauftei- lung	Anzahl		Integral der Receiver Operating Characteristics Kurve (AUROC)	
	stark reagierende Patient*innen	schwach	0.1 - 1.5 Hz normali- sierte Bandleistung	2.5-5 Hz normalisierte Bandleistung
≥4 ≤3	57	7	0.33 (0.10 - 0.56)	0.67 (0.48 - 0.86)
≥5 ≤4	52	12	0.40 (0.21 - 0.58)	0.73 (0.59 - 0.87)
≥6 ≤5	39	25	0.39 (0.24 - 0.53)	0.73 (0.61 - 0.86)
≥7 ≤6	29	35	0.30 (0.17 - 0.43)	0.76 (0.64 - 0.88)
≥8 ≤7	15	49	0.36 (0.21 - 0.51)	0.67 (0.51 - 0.84)
≥9 ≤8	7	57	0.40 (0.19 - 0.61)	0.65 (0.42 - 0.88)

AUROC-Werte werden mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben

(modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

Korrelationen - kardiovaskuläre Parameter und Bandleistungen

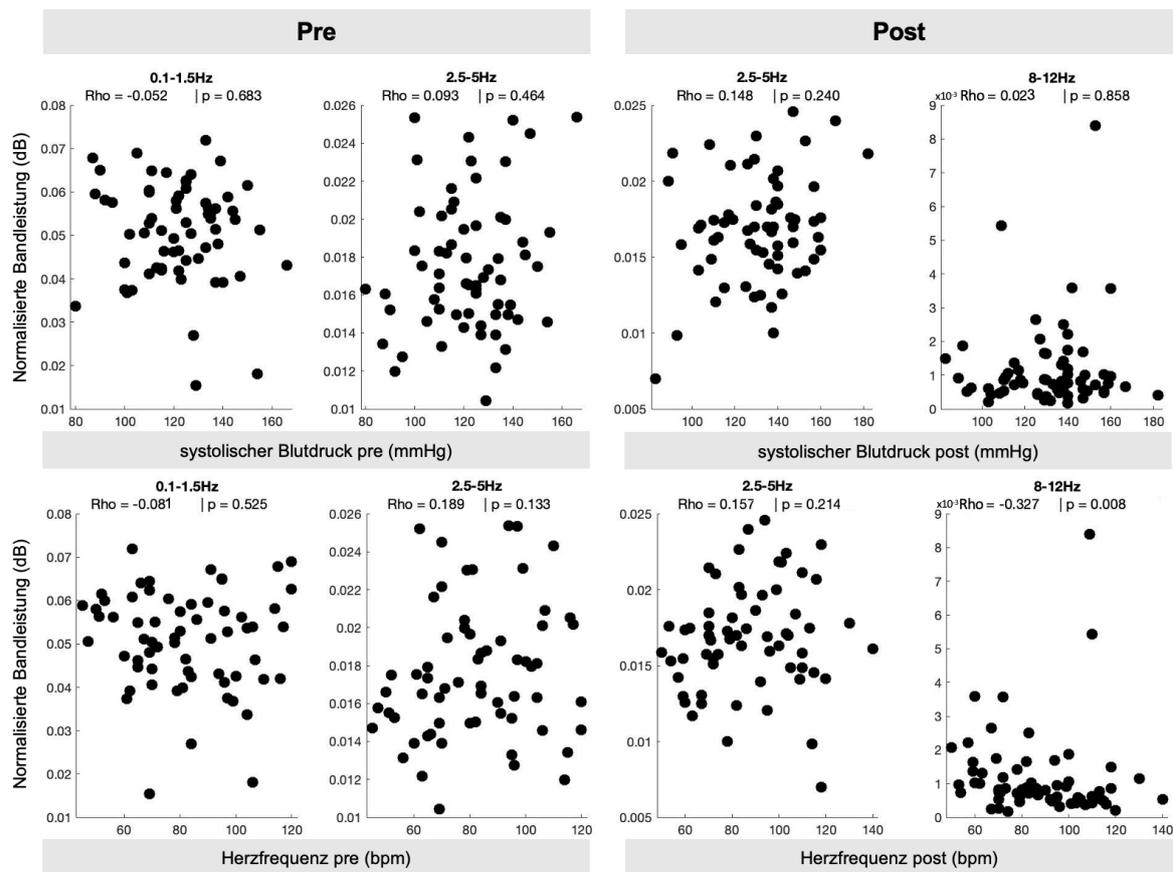


Abbildung 8: Korrelation von Bandleistung und Hämodynamik

Spearman's Rangkorrelation zwischen den kardiovaskulären Parametern und der normalisierten Bandleistung vor (pre) und nach (post) Intervention. (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

3.5. EEG-basierte Index-Parameter

Unter den berechneten EEG-Parametern zeigte einzig die Beta-Ratio eine signifikante Reaktion auf die Intervention in beiden Gruppen und einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen vor und nach der Intervention (Abbildung 5 (43)). Die Parameter SpEn und PeEn reagierten tendenziell auf die Intervention, insbesondere bei den stark Reagierenden, zeigten aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen vor oder nach der Intervention, sodass hier keine eindeutigen Hinweise auf die Fähigkeit zu Vorhersage nozizeptiver Verhaltensreaktionen vorliegen. Die Entwicklung dieser Parameter im Zeitverlauf wird in Abbildung 9 (43) aufgezeigt.

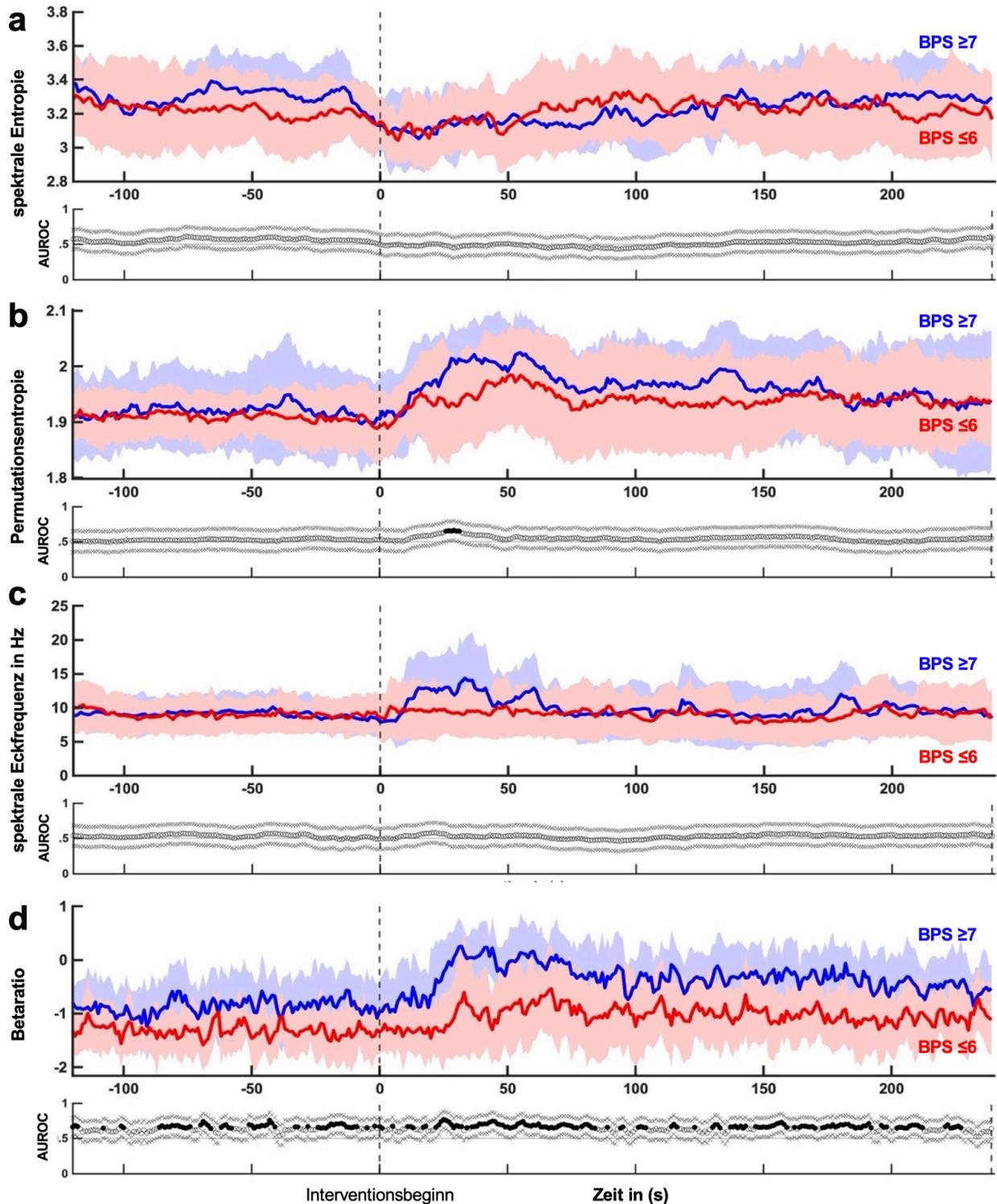


Abbildung 9: Verlauf weiterer EEG-Maße

Die blauen und roten Graphen zeigen dem Median für schwach (rot, $BPS \leq 6$) und stark (blau, $BPS \geq 7$) Reagierende in dB. Die schattierten Bereiche zeigen das doppelte der mittleren absoluten Abweichung für jede Gruppe an. Darunter sind die Integrale der Receiver Operating Characteristics Kurve (AUROC) dargestellt. Schwarze Punkte zeigen signifikante Werte an, "x" die Grenzen des entsprechenden 95%-Konfidenzintervalls. (modifiziert nach Bublitz et al., 2023 (43))

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen Veränderungen in bestimmten EEG-Frequenzbändern, die einem nozizeptivem Stimulus vorausgehen und mit dem Ausmaß der anschließenden Verhaltensreaktion korrelieren. Die höchste Vorhersagegenauigkeit für nozizeptive Verhaltensreaktionen auf endotracheales Absaugen lässt sich in der erhöhten normalisierten Leistung des 2,5-5 Hz Bandes feststellen. Darüber hinaus zeigen wir, dass einer ausgeprägteren nozizeptiven Verhaltensreaktionen auf das endotracheale Absaugen auch eine verminderte Leistung im normalisierten 0,1-1,5 Hz Band vorausgeht.

Des Weiteren zeigen unsere Ergebnisse Veränderungen, die zeitgleich mit dem nozizeptivem Stimulus auftreten und mit dem Ausmaß der Verhaltensreaktion korrelieren. Hierbei zeigen die ansteigende Beta-Ratio und die abnehmende normalisierte Leistung des 8-12 Hz Bandes die höchste Genauigkeit. Diese beiden Parameter sowie die normalisierte Leistung des 2,5-5 Hz Bandes unterscheiden sich erheblich zwischen schwach und stark Reagierenden und spiegeln somit auch das Ausmaß der evozierten Verhaltensreaktion wider.

4.2. Interpretation der Ergebnisse

4.2.1. Vorhersage von Verhaltensreaktionen auf Nozizeptive Reize

Unseres Wissens ist diese Studie die erste Untersuchung, die den Nutzen der normalisierten Leistung im 2,5-5 Hz Band vor einem Reiz zur Vorhersage von nozizeptiven Verhaltensreaktionen auf diesen Reiz nahelegt. Vorherige Studien haben jedoch bereits die Untersuchung eines vergleichbaren Frequenzbereichs zur Titration der Analgesie angeregt. (44) Patient*innen, die eine Anästhesie und unzureichende Analgesie erhalten, zeigen bei nozizeptiven Reizen eine Leistungszunahme im höheren Delta-Bereich (2-4 Hz), welche als "Delta-Arousal" bezeichnet wird. (44–46). Diese Delta-Erregung kann auch in unserer Population nach der Stimulation beobachtet werden (siehe Abbildung 4c).

Eine plausible Erklärung für die Vorhersagefähigkeit des 2,5-5 Hz Bandes könnte also darin bestehen, dass die erhöhte Leistung in diesem Band auf das Vorhandensein von

Nozizeption bereits vor dem angewandten Stimulus zurückzuführen ist. Eine solche vorbestehende tonische Nozizeption könnte zum Beispiel durch eine zugrunde liegende kritische Erkrankung oder durch eine kontinuierliche Stimulation aufgrund von Geräten wie dem Trachealtubus oder Verfahren wie der mechanischen Beatmung verursacht werden. Diese könnten ein kontinuierliches Delta-Arousal hervorrufen, das insbesondere bei Patient*innen, bei denen die individuelle Analgetika-Dosierung und Analgetika-Empfindlichkeit gering ist, auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Verhaltensreaktionen auf nozizeptive Reizung hinweist.(6,47)

Auf einen tatsächlichen Zusammenhang zwischen dem Frequenzbereich von 2,5-5 Hz und der Nozizeption und nicht etwa der Erweckung aufgrund von Nozizeption weisen Studien zur Schmerzwahrnehmung bei bewussten Teilnehmern hin: Es wurde gezeigt, dass die Leistung im Theta-Band (4-7 Hz) die variierende Schmerzwahrnehmung nach wiederholter nozizeptiver Stimulation konstanter Stärke vorhersagt.(48) Weitere Studien setzten Theta-Oszillationen (3-8 Hz) mit interindividuellen Variationen in Beziehung und interpretierten sie als konstante physiologische und psychologische Merkmale im Gegensatz zu Gamma-Oszillationen (76-86 Hz), die einer kurzfristigen Modulation des individuellen Zustands zugeordnet wurden. (49,50)

Auch bezüglich des normalisierten 0,1-1,5 Hz Bandes ist unsere Studie unseres Wissens die erste Untersuchung, die dessen Nutzen vor einem nozizeptiven Stimulus zur Vorhersage von Verhaltensreaktionen auf diesen Stimulus nahelegt. Im Gegensatz zur Delta-Erregung scheint dieses Sub-Delta-Band jedoch eher mit dem Grad der Sedierung als mit der Verarbeitung von Nozizeption zusammenzuhängen, da dieses Frequenzband in seiner normalisierten Form deutlich durch die Steilheit des Leistungsabfalls im Spektrum beeinflusst wird. Diese Steilheit des Leistungsabfalls, der in seiner Form dem 1/f-Rauschen ähnelt, wird seltener direkt als Marker und häufiger indirekt in EEG-basierten Parametern zur Einschätzung der Sedierungstiefe eingesetzt.(51,52) In dem Fall des normalisierten 0,1-1,5 Hz Bandes führt die Normalisierung bei diesen tiefen Frequenzen zu folgender Dynamik: Ein stärkerer Abfall – als Zeichen für stärkere Sedierung – spiegelt sich als höhere Leistung in diesen Frequenzen wider, eine flachere Kurve – als Zeichen der Wachheit – als niedrigere Leistung. Selbes gilt invers auch für die höheren Frequenzbänder, zeigt sich aber wegen der breiteren Verteilung auf mehr Frequenzen nicht so auffällig. Auf einen tatsächlichen Unterschied der Sedierungstiefe weist in unserer Studie zudem die Beta-Ratio hin, die auch von der Steilheit des Leistungsabfalls abhängt und

im BIS-Index als Subparameter zur Quantifizierung der Sedierungstiefe verwandt wird.(31) Entsprechend prädiziert diese in den hier vorliegenden Daten die Reaktion auf nozizeptive Stimulation vergleichbar gut (Abbildung 5 + 9).

Interessanterweise stimmen diese Ergebnisse außerdem mit Berichten über das Auftreten von „slow wave activity“ – Aktivität in Bändern um 1 Hz – überein. Die Saturierung dieser „slow wave activity“ dient als Indikator für die Isolation des thalamokortikalen Systems von sensorischen Reizen, die zum Verlust von Verhaltensreaktionen auf nicht-nozizeptive Reize führt.(53) Darüber hinaus zeigen in einer älteren Studie Patient*innen mit unzureichender Analgesie, die auf nozizeptive Stimulationen reagieren, eine gleichzeitige Abnahme im nicht normalisierten Sub-Delta-Bereich (0,05-2 Hz).(54)

4.2.2. Detektion nozizeptiver Reize

Die in unseren Analysen gezeigte Reaktion der Beta-Ratio auf den Reiz geht mit dem sogenannten "Beta-Arousal" einher, ein Muster über dessen Auftreten bei stattfindender Nozizeption bei Patient*innen, die eine niedrigere Anästhesiedosis und keine Analgesie erhielten, berichtet wird.(55) Es wurde jedoch postuliert, dass dieser Anstieg im Beta-Band eine erhöhte kortikale Aktivierung während der ausgelösten Erweckung widerspiegelt.(24) Entsprechend wird die präzise Abgrenzung der Nozizeption im Gegensatz zu nicht-nozizeptiver Erregung erschwert. Diese Abgrenzung ist bei der Interpretation der gleichzeitig abnehmenden Leistung im 8-12 Hz Band weniger diffizil. Die Abnahme spiegelt vermutlich ein Phänomen wieder, das auch als "Alpha-Drop-Out" bekannt ist und mit dem Auftreten von Nozizeption korreliert.(56) Zwei Studien konnten dieses Phänomen durch präventive und nachträgliche Opioid Verabreichung verhindern beziehungsweise unterdrücken - ein Hinweis darauf, dass es sich hierbei um ein engeres Surrogat der Nozizeption handeln könnte.(57,58) Der Unterschied in der normalisierte Leistung des 2,5-5 Hz Bands spiegelt das "Delta-Arousal" im seinem ursprünglichen Kontext, als Reaktion auf den Stimulus wider.(44–46) Dieser Effekt ist in der absoluten Leistung des 2,5-5 Hz Bands noch ausgeprägter (s. Abbildung 4b)

Das Fehlen einer signifikanten Korrelation der meisten EEG-Bänder mit den kardiovaskulären Parametern könnte darauf hinweisen, dass die kardiovaskulären Parameter Nozizeption nur zum Teil abbilden können und durch das EEG darüberhinausgehende Ein-

blicke gewonnen werden können. Ein solcher Vorteil wurde bereits in Studien angedeutet, die simultan Aufnahmen kardiovaskulärer Parameter, des EEGs und der funktionellen Magnetresonanztomographie auf ihre Sensitivität gegenüber Nozizeption untersuchten.(4,59)

4.3. Stärken und Schwächen der Studie

Die in dieser Studie aufgezeichneten EEG-Daten stammen von Patient*innen mit unterschiedlichem Gesundheitszustand, die verschiedene Sedierungs- und Analgesie-Schemata erhielten. Diese Heterogenität der Studienpopulation führt zu einer erheblichen Variabilität sowie zu potenziell störenden Einflüssen. Die resultierende Variabilität ist im Kontext einer solchen klinischen Studie jedoch nicht unerwartet und mag zum Teil sogar als Vorteil in Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Kontexte gewertet werden. Zum einen ist die Variabilität typisch für ein intensiv-medizinisches Setting und wäre auch in anderen möglichen Anwendungsfällen wieder zu finden, zum anderen erschwert die gesteigerte Variabilität eher das Auffinden signifikanter Muster, als dass es dies erleichtert. Das solche Muster hier aber dennoch aufzufinden sind spricht für deren Resilienz gegenüber Störfaktoren.

Die EEG-Datenerhebung fand mit einem klinischen EEG-Monitor statt, der nur frontale Ableitungen mit einer maximalen Abtastrate von 178 Hz erhebt und daher keine Aussagen über Prozesse in anderen Hirnarealen und höheren Frequenzen treffen kann. Diese einfach anwendbare Art der EEG-Erhebung könnte aber besonders wegen ihrer klinischen Praktikabilität nicht nur für das Monitoring der Sedierungstiefe, sondern auch für die Messung der Nozizeption nützlich sein und ist daher die gewählte Methode dieser Studie.

Abschließend ist es wichtig das der Schmerzforschung bei bewusstlosen Probanden inhärente Problem eines fehlenden Goldstandards zur Erkennung von Nozizeption zu betonen. Der bei bewussten Probanden genutzte Standard der berichteten Schmerzwahrnehmung entfällt. Alternativ bleiben nur Surrogate, die weniger eindeutig und weniger spezifisch auf Schmerzen zurückführbar sind. Wir haben daher einen Verhaltensscore als Surrogat verwendet, der so konzipiert ist, dass anhand des Verhaltens die Nozizeption möglichst spezifisch widergespiegelt wird. Durch die Art der Erhebung und den Fokus

auf das Verhalten ist dieser jedoch grundsätzlich anfällig für Erregung durch Reize, die nicht mit Nozizeption zusammenhängen.

4.4. Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Wegen des hypothesen-generierenden Charakters dieser Studie ist zuerst eine weitere Validierung der Ergebnisse nötig. Grundsätzlich könnten diese Muster aber für zweierlei Anwendungen genutzt werden: Zum einen erlaubt eine Vorhersage und Erkennung der Nozizeption ein effizienteres und schonenderes Analgesie-Management in der intensivmedizinischen Behandlung - sowohl kontinuierlich als auch in Antizipation kommender Schmerzreize. Zum anderen könnte die Verknüpfung von EEG-abgeleiteten Nozizeptions-Parametern mit Sedierungstiefe-Parametern eine genauere und effizientere Titration analgetisch und anästhetisch wirksamer Substanzen ermöglichen. So könnten Patient*innen präziser zwischen Unter- und Überdosierung balanciert und das Auftreten der Nachteile beider Extreme minimiert werden. Beides ließe sich außerdem möglicherweise auf Situationen intraoperativer Anästhesie übertragen.

4.5. Schlussfolgerungen

In dieser Studie haben wir mehrere frontale EEG-Frequenzbänder identifiziert, die zur Vorhersage und Erkennung von Verhaltensreaktionen auf schädliche Stimulationen verwendet werden können. Im Kontext der Aussagen anderer Studien, könnten die hier berichteten Frequenzbänder mit Nozizeption, Erregung und Sedierungseffekten in Verbindung stehen. Möglicherweise sind solche Frequenzbänder, die enger mit der Nozizeption verbunden sind, zur Verbesserung der Überwachung von Nozizeption und zur Optimierung des Analgetika-Managements bei Intensivpatient*innen geeignet.

Literaturverzeichnis

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Jeffrey S, Mogil, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. September 2020;161(9):1976–82.
2. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 31. Juli 2008;137(3):473–7.
3. Lichtner G, Auksztulewicz R, Velten H, Mavrodis D, Scheel M, Blankenburg F, von Dincklage F. Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. Juli 2018;121(1):291–302.
4. Lichtner G, Auksztulewicz R, Velten H, Mavrodis D, Scheel M, Blankenburg F, von Dincklage F. Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *Br J Anaesth*. Juli 2018;121(1):291–302.
5. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. März 2006;20(1):161–80.
6. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception–anti-nociception balance. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Juni 2013;27(2):235–47.
7. Steyaert A, De Kock M. Chronic postsurgical pain. *Current Opinion in Anaesthesiology*. Oktober 2012;25(5):584–8.
8. Finley MJ, Happel CM, Kaminsky DE, Rogers TJ. Opioid and nociceptin receptors regulate cytokine and cytokine receptor expression. *Cellular Immunology*. 2008;252(1–2):146–54.
9. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*. August 2019;123(2):e312–21.
10. Westerink JHDM, Rajae-Joordens RJE, Ouwerkerk M, van Dooren M, Jelfs S, Denissen AJM, Penning de Vries E, van Ee R. Deriving a Cortisol-Related Stress Indicator From Wearable Skin Conductance Measurements: Quantitative Model & Experimental Validation. *Frontiers in Computer Science [Internet]*. 2020 [zitiert 7. April 2023];2. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcomp.2020.00039>
11. Navea RF, Buenvenida PJ, Cruz CD. Stress Detection using Galvanic Skin Response: An Android Application. *J Phys: Conf Ser*. 1. November 2019;1372(1):012001.
12. Choo EK, Magruder W, Montgomery CJ, Lim J, Brant R, Ansermino JM. Skin Conductance Fluctuations Correlate Poorly with Postoperative Self-report Pain Measures

in School-aged Children. *Anesthesiology*. 1. Juli 2010;113(1):175–82.

13. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care*. 24. Juli 2013;17(4):R161.

14. von Dincklage F, Correll C, Schneider MHN, Rehberg B, Baars JH. Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia*. August 2012;67(8):899–905.

15. Chan MTV, Hedrick TL, Egan TD, García PS, Koch S, Purdon PL, Ramsay MA, Miller TE, McEvoy MD, Gan TJ. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on the Role of Neuromonitoring in Perioperative Outcomes: Electroencephalography. *Anesthesia & Analgesia*. Mai 2020;130(5):1278–91.

16. Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Vach W, Ording H. Efficacy of A-line™ AEP Monitor as a tool for predicting acceptable tracheal intubation conditions during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. Mai 2005;94(5):601–6.

17. Kochs E, Treede RD, Schulte am Esch J, Bromm B. Modulation of pain-related somatosensory evoked potentials by general anesthesia. *Anesth Analg*. September 1990;71(3):225–30.

18. Weil G, Passot S, Servin F, Billard V. Does Spectral Entropy Reflect the Response to Intubation or Incision During Propofol-Remifentanil Anesthesia? *Anesthesia & Analgesia*. Januar 2008;106(1):152–9.

19. Ellerkmann RK, Grass A, Hoefl A, Soehle M. The Response of the Composite Variability Index to a Standardized Noxious Stimulus During Propofol-Remifentanil Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. März 2013;116(3):580–8.

20. Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, Heeremans EH, De Smet T, Seshagiri CV, Absalom AR, Vereecke HEM, Struys MMRF. Accuracy of the Composite Variability Index as a Measure of the Balance Between Nociception and Antinociception During Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. August 2014;119(2):288–301.

21. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Agustí M, Ramos Y, Serra R, Jospin M, Pineda P, Gambus P. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. September 2014;58(8):933–41.

22. Melia U, Gabarron E, Agustí M, Souto N, Pineda P, Fontanet J, Vallverdu M, Jensen EW, Gambus P. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput*. Dezember 2017;31(6):1273–81.
23. Melia U, Vallverdú M, Borrat X, Valencia JF, Jospin M, Jensen EW, Gambus P, Caminal P. Prediction of Nociceptive Responses during Sedation by Linear and Non-Linear Measures of EEG Signals in High Frequencies. *Marinazzo D, Herausgeber. PLoS ONE*. 22. April 2015;10(4):e0123464.
24. García PS, Kreuzer M, Hight D, Sleight JW. Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: a narrative review and approach to analgesic titration. *British Journal of Anaesthesia*. Februar 2021;126(2):445–57.
25. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. Dezember 2001;29(12):2258–63.
26. Gélinas C, Fortier M, Viens C, Fillion L, Puntillo K. Pain assessment and management in critically ill intubated patients: a retrospective study. *Am J Crit Care*. März 2004;13(2):126–35.
27. von Dincklage F, Jurth C, Schneider G, S García P, Kreuzer M. Technical considerations when using the EEG export of the SEDLine Root device. *J Clin Monit Comput*. 19. August 2020;
28. Prerau MJ, Brown RE, Bianchi MT, Ellenbogen JM, Purdon PL. Sleep Neurophysiological Dynamics Through the Lens of Multitaper Spectral Analysis. *Physiology*. Januar 2017;32(1):60–92.
29. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, Zhou DW, Solt K, Brown EN. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. Juli 2015;115:i46–57.
30. Rampil IJ. A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology*. 1. Oktober 1998;89(4):980–1002.
31. Kreuzer M. EEG Based Monitoring of General Anesthesia: Taking the Next Steps. *Front Comput Neurosci*. 22. Juni 2017;11:56.
32. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Merilainen P. Description of the Entropytm algorithm

as applied in the Datex-Ohmeda S/5tm Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. Februar 2004;48(2):154–61.

33. Shannon CE. *A Mathematical Theory of Communication*. Januar 1999;55.

34. Bandt C, Pompe B. Permutation Entropy: A Natural Complexity Measure for Time Series. *Phys Rev Lett*. 11. April 2002;88(17):174102.

35. Hollenbeck JR, Wright PM. Harking, Sharking, and Tharking: Making the Case for Post Hoc Analysis of Scientific Data. *Journal of Management*. Januar 2017;43(1):5–18.

36. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BRH, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R, American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. Januar 2013;41(1):263–306.

37. Severgnini P, Pelosi P, Contino E, Serafinelli E, Novario R, Chiaranda M. Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool and Behavioral Pain Scale to assess pain in critically ill conscious and unconscious patients: prospective, observational study. *J Intensive Care*. 7. November 2016;4:68.

38. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, Mann C, Lefrant JY, Eledjam JJ. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. Juni 2006;34(6):1691–9.

39. Liu Y, Li L, Herr K. Evaluation of Two Observational Pain Assessment Tools in Chinese Critically Ill Patients. *Pain Med*. August 2015;16(8):1622–8.

40. Hentschke H, Stüttgen MC. Computation of measures of effect size for neuroscience data sets: Effect size toolbox. *European Journal of Neuroscience*. Dezember 2011;34(12):1887–94.

41. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. A measure of association for assessing prediction accuracy that is a generalization of non-parametric ROC area. *Stat Med*. 15. Juni 1996;15(11):1199–215.

42. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. Aufl. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

43. Bublitz V, Jurth C, Kreuzer M, Lichtner G, Dincklage F von. Electroencephalogram-based prediction and detection of responsiveness to noxious stimulation in critical care patients: a retrospective single-centre analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 1. Februar 2023;130(2):e339–50.

44. Sleight JW, Leslie K, Voss L. The effect of skin incision on the electroencephalogram during general anesthesia maintained with propofol or desflurane. *J Clin Monit Comput.* August 2010;24(4):307–18.
45. Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, am Esch JS. Surgical Stimulation Induces Changes in Brain Electrical Activity during Isoflurane/Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology.* 1. Mai 1994;80(5):1026–34.
46. Kiyama S, Takeda J. Effect of extradural analgesia on the paradoxical arousal response of the electroencephalogram. *British Journal of Anaesthesia.* Dezember 1997;79(6):750–3.
47. von Dincklage F. [Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia: Relevance, current scientific status, and clinical practice]. *Anaesthesist.* Oktober 2015;64(10):758–64.
48. Taesler P, Rose M. Prestimulus Theta Oscillations and Connectivity Modulate Pain Perception. *J Neurosci.* 4. Mai 2016;36(18):5026–33.
49. Schulz E, Tiemann L, Schuster T, Gross J, Ploner M. Neurophysiological Coding of Traits and States in the Perception of Pain. *Cerebral Cortex.* Oktober 2011;21(10):2408–14.
50. Taesler P, Rose M. Multivariate prediction of pain perception based on pre-stimulus activity. *Sci Rep.* Dezember 2022;12(1):3199.
51. Obert DP, Hight D, Sleight J, Kaiser H, García PS, Schneider G, Kreuzer M. The First Derivative of the Electroencephalogram Facilitates Tracking of Electroencephalographic Alpha Band Activity During General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia.* 2021;
52. Donoghue T, Haller M, Peterson EJ, Varma P, Sebastian P, Gao R, Noto T, Lara AH, Wallis JD, Knight RT, Shestyuk A, Voytek B. Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nat Neurosci.* Dezember 2020;23(12):1655–65.
53. Ní Mhuircheartaigh R, Warnaby C, Rogers R, Jbabdi S, Tracey I. Slow-Wave Activity Saturation and Thalamocortical Isolation During Propofol Anesthesia in Humans. *Sci Transl Med [Internet].* 23. Oktober 2013 [zitiert 14. April 2022];5(208). Verfügbar unter: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3006007>
54. Litscher G, Schwarz G. Is There Paradoxical Arousal Reaction in the EEG Subdelta Range in Patients During Anesthesia? *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* Januar 1999;11(1):46–8.
55. Rundshagen I, Schröder T, Heinze J, Prichep L, John ER, Kox WJ. Topographie des Elektroenzephalogramms: Endotracheale Intubation unter Narkose mit Propofol und

Fentanyl: EEG-Mapping während Intubation unter Propofol-/Fentanyl-Narkose. *Anesthesiol Intensivmed Notfal*. November 2005;40(11):633–9.

56. Gaskell A, Sanders RD, Sleight J. Using EEG markers to titrate anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. Juli 2018;121(1):327–9.

57. Hight DF, Gaskell AL, Kreuzer M, Voss LJ, García PS, Sleight JW. Transient electroencephalographic alpha power loss during maintenance of general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. Mai 2019;122(5):635–42.

58. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Ueyama H, Mashimo T. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1. April 2004;100(4):818–25.

59. Lichtner G, Auksztulewicz R, Kirilina E, Velten H, Mavrodis D, Scheel M, Blankenburg F, von Dincklage F. Effects of propofol anesthesia on the processing of noxious stimuli in the spinal cord and the brain. *Neuroimage*. 15. Mai 2018;172:642–53.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Viktor Karl Bublitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vorhersage und Erkennung von nozizeptiv-bedingter Reagibilität bei Intensivpatient*innen mittels Elektroenzephalographie“ / “Prediction and detection of nociception-induced responsiveness in critical care patients using electroencephalography” 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/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) 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

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Viktor Bublitz hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

- Publikation: Viktor Karl Bublitz, Carlo Jurth, Matthias Kreuzer, Gregor Lichtner, Falk von Dincklage. Electroencephalogram-based prediction and detection of responsiveness to noxious stimulation in critical care patients: a retrospective single-centre analysis, *British Journal of Anaesthesia*, 2023 Feb; 130(2):e339-e350. doi: 10.1016/j.bja.2022.09.031. PMID: 36411130. Epub 2022 Nov 19.

Beitrag im Einzelnen:

Die Erhebung der Daten mit Beobachtung und Aufzeichnung der klinischen Parameter während der Interventionen habe ich eigenständig und federführend absolviert sowie auf die regelrechte Einstellung und Anwendung der Monitore geachtet. Ich habe mich eigenständig und federführend um die Aufbereitung der klinischen Daten, die Verarbeitung, Analyse und Darstellung der EEG-Daten sowie die statistische Auswertung gekümmert. Alle Abbildungen und Tabellen aus Publikation und Manteltext habe ich selbst angefertigt. Die Auswertung, die Literaturrecherche und das Schreiben der Publikation, sowie die Umsetzung und die Beantwortung der Kommentare der Reviewer habe ich eigenständig und federführend in Rücksprache mit unserer Arbeitsgruppe und insbesondere meinem Erstbetreuer vollzogen.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation

<https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.09.031>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

- Jurth C, Zimmermann V, Schaaf L, Lezius F, Bublitz VK, Lichtner G, von Dincklage F. **Investigation of Behavioural Pain Scale, Critical Care Pain Observation Tool, nociceptive flexion reflex and pupillary dilatation reflex as predictors of behavioural reactions to nociceptive procedures in critically ill patients unable to self-report pain.** Eur J Pain. 2022 Nov;26(10):2074-2082. doi: 10.1002/ejp.2019. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35959740.
- Bublitz V, Jurth C, Kreuzer M, Lichtner G, von Dincklage F. **Electroencephalogram-based prediction and detection of responsiveness to noxious stimulation in critical care patients: a retrospective single-centre analysis.** Br J Anaesth. 2023 Feb;130(2):e339-e350. doi: 10.1016/j.bja.2022.09.031. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36411130.
- Leroy S, Major S, Bublitz V, Dreier JP, Koch S. **Unveiling age-independent spectral markers of propofol-induced loss of consciousness by decomposing the electroencephalographic spectrum into its periodic and aperiodic components.** Front Aging Neurosci. 2023 Jan 18;14:1076393. doi: 10.3389/fnagi.2022.1076393. PMID: 36742202; PMCID: PMC9889977.

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Falk von Dinklage für seine scharfsinnige und immer konstruktive Kritik bedanken, bei Carlo Jurth für seine unmittelbare Unterstützung und bei Matthias Kreuzer für ein spannendes und inspirierendes Praktikum, das mein Interesse für EEG-Auswertung und Neurowissenschaft nachhaltig geweckt hat. Außerdem bin ich meiner Wohngemeinschaft, Seher Ünlü und meinen Eltern für andauernde und ermutigende Unterstützung dankbar.