

Aus der Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
- Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath -
- akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler -
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PERIOPERATIVES MONITORING VON
HAUTLEITFÄHIGKEIT UND SURGICAL STRESS INDEX ZUR
EINSCHÄTZUNG VON SCHMERZ UND NOZIZEPTION**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

TORBEN SCHMARBECK

aus **Eckernförde**

Kiel **2011**

1. Berichterstatter: Herr Priv.-Doz. Dr. Ledowski, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Stingele, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 27.02.2012

gez.: Herr Prof. Dr. Wasner, Klinik für Neurologie
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	1
1 Einleitung	2
1.1 Sympathiko-nozizeptive Kopplung	2
1.2 Perioperative Stressantwort	3
1.3 Messung der Tiefe der Analgesie.....	4
1.3.1 Skin Conductance Monitoring.....	4
1.3.2 Surgical Stress Index (SSI)	5
2 Materialien und Methoden	7
2.1 Skin Conductance Monitoring.....	7
2.1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen	7
2.1.2 Historischer Hintergrund.....	8
2.1.3 Physikalische Grundlagen	9
2.1.4 Bedeutung der elektrodermalen Aktivität in der Anästhesie	10
2.1.5 Messung der Skin Conductance Parameter.....	12
2.2 Surgical Stress Index (SSI)	13
2.2.1 Photoplethysmographie.....	14
2.2.2 Entwicklung des SSI.....	15
2.2.3 Normalisierung und Berechnung des SSI	16
2.3 Durchgeführte Studien.....	17
2.3.1 Studie 1.....	17
2.3.2 Studie 2.....	19
Hormonanalyse.....	20
3 Ergebnisse	23
3.1 Studie 1.....	23
3.2 Studie 2.....	25
4 Diskussion	29
5 Zusammenfassung	35
6 Literaturverzeichnis	36
Danksagung	41
Lebenslauf	42

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AFSC	Amplitude of Fluctuations in Skin Conductance
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CSSA	Clinical Signs-Stimulus-Antinociception
EDA	Elektrodermale Aktivität
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GSR	Galvanic Skin Response
HBI	Heart Beat Interval
HF	Herzfrequenz
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
LED	Licht emittierende Diode
MAD	Mittlerer Arterieller Blutdruck
NFSC	Number of Fluctuations in Skin Conductance
NRS	Numeric Rating Scale
PGR	Psychogalvanischer Reflex
PPGA	Photoplethysmographic Waveform Amplitude
RE	Response Entropy
RN	Response Index of Nociception
ROC	Receiver Operating Characteristics
SCR	Skin Conductance Response
SE	State Entropy
SSI	Surgical Stress Index
TSS	Total Surgical Stress
VAS	Visuelle Analog Skala

1 Einleitung

Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, welches mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist¹. Dieses Sinneserlebnis resultiert aus der Wahrnehmung und Interpretation nozizeptiver Signale durch das Gehirn. Nozizeption beschreibt die Erregung von nozizeptiven Rezeptoren im Gewebe durch eine Schädigung und die Weiterleitung dieser Erregung in das zentrale Nervensystem².

1.1 *Sympathiko-nozizeptive Kopplung*³

Bei den peripheren nozizeptiven Rezeptoren handelt es sich um freie Nervenenden, welche auf mechanische, thermische und chemische Reize reagieren und deren Signale in den afferenten Axonen nozizeptiver Neurone erster Ordnung fortgeleitet werden. Diese Neurone liegen in den Spinalganglien und stehen über die Hinterwurzeln des Rückenmarks zum einen mit Neuronen des vegetativen Nervensystems im Seitenhorn des Rückenmarks und zum anderen mit nozizeptiven Neuronen zweiter Ordnung im Hinterhorn des Rückenmarks in Verbindung. Die afferenten Axone der nozizeptiven Neurone zweiter Ordnung steigen kontralateral im Tractus spinothalamicus zum Thalamus auf. Im Hirnstamm bilden Äste dieser Axone Synapsen unter anderem mit Neuronen in der Formatio reticularis, im periaquäductalen Grau und im Nucleus raphe magnus aus. Diese Gebiete stehen unter anderem im Dienst der Modulation der Nozizeption und steuern weiterhin grundlegende vegetative Prozesse wie Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz. Im Thalamus enden die Axone der Neurone zweiter Ordnung und bilden Synapsen mit nozizeptiven Neuronen dritter Ordnung aus. Diese Neurone kommunizieren unter anderem mit dem sensorischen Kortex, dem limbischen System und dem Hypothalamus. Diese Areale stehen im Dienst der bewussten Wahrnehmung und Interpretation schmerzhafter Stimuli und beeinflussen ebenfalls das vegetative Nervensystem.

Sowohl Nozizeption während der Operation als auch die bewusste Schmerzwahrnehmung durch den wachen Patienten können zu einer reflektorischen Aktivierung vegetativer Neurone auf Rückenmarksebene, im Hirnstamm und im Großhirn führen. Hierbei werden vor allem Neurone des sympathischen Teils des vegetativen Nervensystems erregt.

1.2 Perioperative Stressantwort^{4,5}

Die Erhöhung des Sympathikotonus führt zur lokalen Ausschüttung von Noradrenalin aus Speichern in Nervenfasern im Gebiet der Gewebeverletzung und zur systemischen Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark sowie zur systemischen Freisetzung verschiedener Hormone aus dem Hypothalamus, aus der Hypophyse und der Nebennierenrinde (u.a. CRH, ACTH, Cortisol). Diese neuroendokrine Stressantwort beeinflusst nahezu jedes Organsystem. Sie ist bis zu einem gewissen Grad physiologisch und versetzt den Körper in die Lage auf Belastungen zu reagieren. Kommt es jedoch durch langanhaltende, intensive Stimuli (Nozizeption, Schmerzwahrnehmung) zu einer dauerhaften Erhöhung des Sympathikotonus und zu einer gesteigerten Freisetzung von Stresshormonen, treten pathophysiologische Effekte der Stressantwort in den Vordergrund. Zu diesen Effekten zählen u.a. eine erhöhte, dysrhythmische Herzfrequenz, ein erhöhter Blutdruck, eine Störung der Lungenventilation, eine Hemmung der Magen-Darm-Motilität, eine Verminderung der immunologischen Aktivität, eine erhöhte Blutgerinnungsneigung und ein erhöhter Katabolismus. Darüber hinaus führen erhöhte Katecholaminkonzentrationen (Noradrenalin, Adrenalin) im Gebiet der Gewebeverletzung zu einer Sensibilisierung der peripheren Nozizeptoren, so dass weitere Erregung in einer verstärkten Antwort dieser Rezeptoren resultiert und ein Teufelskreis aus Rezeptorerregung und Erhöhung des Sympathikotonus entstehen kann.

Das Ausmaß der operativen Stressantwort beeinflusst die Genesung nach einem chirurgischen Eingriff. Die Intensität der Stressantwort kann vor allem durch den Einsatz regionaler Anästhesieverfahren mit afferenter neuronaler Blockade reduziert werden⁶.

Rantanen et al.⁷ beschrieben einen Zusammenhang zwischen dem perioperativen Stressniveau des Patienten und der perioperativen Balance von Nozizeption und Anti-Nozizeption (Analgesie). Um die Tiefe der Analgesie und die Qualität der Anti-Nozizeption zu bewerten und die erforderlichen Medikamente richtig zu dosieren, ist es notwendig die Intensität der Nozizeption, bzw. das Stressniveau eines Patienten einschätzen zu können.

1.3 Messung der Tiefe der Analgesie

Bisher existiert kein Monitor zur intraoperativen Einschätzung der Tiefe der Analgesie, bzw. des Stressniveaus des narkotisierten Patienten. Diese beruht derzeit auf der Beobachtung klinischer Symptome wie Tachykardie, Hypertonie, Schwitzen und Tränenfluss als Zeichen sympathischer Aktivität⁸. Diese Symptome sind eher unspezifisch und ihre Interpretation variiert mit der klinischen Erfahrung des Anästhesisten. Zur Einschätzung der Schmerzintensität wacher Patienten existieren verschiedene Skalensysteme. Diese geben dem Patienten die Möglichkeit die Intensität seiner Schmerzen auf einer Numeric Rating Scale (NRS) als Ziffer zwischen 0 (keine Schmerzen) und 10 (schwerste vorstellbare Schmerzen) oder als Punkt auf einer Visuellen Analog Skala (VAS) anzugeben. Diese Verfahren sind abhängig von der Mitarbeit des Patienten und versagen bei bewusstlosen, verwirrten oder anderweitig unkooperativen Patienten. Aus diesen Gründen ist es wünschenswert ein Verfahren zur Verfügung zu haben, welches in der Lage ist, unabhängig von der Erfahrung des Anästhesisten und vom Bewusstseinszustand des Patienten die Tiefe der Analgesie bzw. die Schmerzintensität einzuschätzen.

1.3.1 Skin Conductance Monitoring

Wallin et al.⁹ beschrieben 1981 den Zusammenhang zwischen dem sympathischen Nervensystem und den elektrogalvanischen Eigenschaften der Haut. Ein erhöhter Sympathikotonus führt zu einer gesteigerten Entladungsrate sympathischer, postganglionärer cholinergischer Neurone. Die resultierende Aktivierung der Schweißdrüsen der Haut kann als Erhöhung der Hautleitfähigkeit (Skin Conductance) gemessen werden (siehe Materialien und Methoden). Storm et al.¹⁰ verglichen einen Parameter der Skin Conductance Messung, die Zahl der Fluktuationen der Skin Conductance (Number of Fluctuations in Skin Conductance, NFSC), mit einem fünf Punkte Stress Score zu unterschiedlichen Zeitpunkten von Operationen und konnten zeigen, dass die NFSC mit einer Sensitivität und Spezifität von 86% klinischen Stress während Operationen reflektiert. Ledowski et al.¹¹ untersuchten, ob sich die Messung der NFSC zur Einschätzung postoperativer Schmerzen von Patienten im Aufwachraum eignet. Zu diesem Zweck verglichen sie die zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation gemessenen NFSC Werte mit der subjektiven Einschätzung der Schmerzen auf der Numeric Rating Scale durch den Patienten. Sie beschrieben, dass die NFSC signifikant mit den NRS Werten

korrelierten und dass die NFSC Werte in den vier Patientengruppen (keine, milde, moderate, starke Schmerzen) signifikant verschieden waren. Eine nachfolgende Studie¹² ergab, dass ein cut-off Wert für die NFSC (0,1) mit einer Sensitivität von 88,5% und mit einer Spezifität von 67,7% zwischen NRS Werten ≤ 3 und >3 unterscheiden konnte.

1.3.2 Surgical Stress Index (SSI)

Ein weiterer Ansatz die Tiefe der Analgesie zu messen hat zur Entwicklung des Surgical Stress Index (SSI) geführt. Alle erforderlichen Informationen zur Berechnung dieses Parameters werden aus der Photoplethysmographie zur nichtinvasiven Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung extrahiert. Eine Software bestimmt das Herzschlagintervall (Heart Beat Interval, HBI) und die Amplitude der photoplethysmographischen Pulswelle (Photoplethysmographic Waveform Amplitude, PPGA) und summiert die normalisierten Daten zu einer Zahl zwischen null und 100 (siehe Materialien und Methoden). Ein SSI Wert von 100 deutet hierbei auf ein sehr hohes Stressniveau hin.

Huiku et al.¹³ konnten zeigen, dass der SSI auf nozizeptive Stimulation und die Gabe von analgetischen Medikamenten (Remifentanil) während der Operation reagiert. Sie beschrieben, dass hohe SSI Werte mit intensiver nozizeptiver Stimulation bei niedriger Remifentanil Konzentration und niedrige SSI Werte mit geringer Stimulation oder hohen Remifentanil Konzentrationen verbunden waren und schlugen vor, den SSI Monitor als einfache Methode zur Bestimmung des Stressniveaus eines Patienten während einer Narkose zu verwenden.

Struys et al.¹⁴ untersuchten mit welcher Genauigkeit verschiedene Parameter [SSI, State/Response Entropy (SE, RE), Herzfrequenz und PPGA] auf standardisierte nozizeptive Stimuli bei unterschiedlichen Konzentrationen von analgetischen (Remifentanil) und hypnotischen (Propofol) Medikamenten reagierten. Sie veröffentlichten, dass der SSI im Vergleich mit den anderen Parametern den nozizeptiven Stimulus am genauesten reflektierte und dabei mit den Remifentanil Konzentrationen aber nicht mit den Propofol Konzentrationen korrelierte. Sie schlussfolgerten, dass der SSI Monitor ein hilfreiches Instrument zur Einschätzung der Balance von Nozizeption und Anti-Nozizeption darstellte.

Dieses Ergebnis wurde von Chen et al.¹⁵ bestätigt. Sie untersuchten, ob sich der SSI Monitor zur Anleitung der Remifentanil Gabe während Propofol-Remifentanil

Narkosen eignet. Zu diesem Zweck wurden 80 Patienten in eine SSI geführte Gruppe und eine Kontrollgruppe (standardisiertes anästhesiologisches Vorgehen) randomisiert. In der SSI geführten Gruppe wurde der SSI Wert durch Remifentanyl Gaben zwischen 20 und 50 gehalten. In der Kontrollgruppe wurden die Remifentanyl Gaben nach Kriterien einer inadäquaten Analgesie gesteuert. Es zeigte sich, dass die SSI geführte Narkose zu einem geringeren Remifentanyl Verbrauch bei vergleichbarem postoperativem Verlauf führte.

Die NFSC sind vor allem als möglicher Parameter zur Einschätzung postoperativer Schmerzen beschrieben worden. Der SSI zeigte eine vielversprechende Korrelation mit intraoperativen Schmerzstimuli, ist bisher aber noch nicht bei wachen Patienten in der postoperativen Periode eingesetzt worden. Ziel der im Folgenden beschriebenen zwei Studien war es sowohl die Genauigkeit von SSI und NFSC bei der Einschätzung postoperativer Schmerzen, als auch den perioperativen Zusammenhang dieser Parameter mit den Stresshormon-Plasmakonzentrationen (Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, ACTH) zu untersuchen.

2 Materialien und Methoden

Beide Studien wurden am Royal Perth Hospital, Western Australia, durchgeführt. In beiden Studien wurden die NFSC als Skin Conductance Parameter und der SSI als Multiparameterwert mit den im Folgenden beschriebenen Materialien und Methoden bestimmt.

2.1 Skin Conductance Monitoring

Dieses Verfahren bezeichnet eine von vielen verschiedenen Möglichkeiten die elektrodermale Aktivität (EDA) zu messen. Venables und Christie fassten 1980¹⁶ die verschiedenen bis dato beschriebenen elektrodermalen Phänomene in einer systematischen Nomenklatur zusammen und prägten so unter anderem den Begriff der Skin Conductance Messung.

2.1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen¹⁷

Grundsätzlich lassen sich im menschlichen Körper apokrine von ekkrinen Schweißdrüsen unterscheiden. Die ekkrinen Schweißdrüsen stehen primär im Dienst der Thermoregulation und kommen ubiquitär in der Haut vor. Sie erreichen ihre größte Dichte in der Haut der Handinnenflächen und Fußsohlen und reagieren hier stärker auf emotionale als auf thermische Stimuli. Die sekretorischen Teile dieser Drüsen (Drüsenkörper) befinden sich im subkutanen Bindegewebe und sind mit den Ausführungsgängen der Drüsen in den oberen Hautschichten verbunden. Diese verlaufen relativ gerade durch die Dermis und die unteren Schichten der Epidermis, bevor sie spiralförmig durch das Stratum corneum der Epidermis (Hornschicht) verlaufen und sich als Poren auf der Hautoberfläche öffnen. Diese Ausführungsgänge können elektrophysikalisch als parallel geschaltete variable Widerstände betrachtet werden. Bei Aktivität der Drüsenkörper steigt Schweiß mit einem bestimmten Gehalt an Ionen in den Ausführungsgängen in das Stratum corneum auf. Je mehr Schweiß in das Stratum corneum aufsteigt und je mehr Drüsen aktiv sind, umso stärker wird der Widerstand des Stratum corneums verringert und die Leitfähigkeit erhöht. Die Aktivität der Drüsenkörper korreliert dabei direkt mit der Stärke des Sympathikotonus und der Aktivität der innervierenden sympathischen Nervenfasern. Diese Nervenfasern sind über muscarinerge cholinerge Synapsen mit den Drüsenkörpern verbunden und haben ihren Ursprung in sympathischen postganglionären Sudomotorneuronen, welche in den

paravertebralen sympathischen Ganglien liegen und mit präganglionären sympathischen Neuronen im Seitenhorn der grauen Substanz des Rückenmarks verbunden sind. Die Aktivität der prä- und postganglionären Sudomotorneurone wird auf Rückenmarksebene durch Interneurone und über absteigende Bahnen des Rückenmarks durch mehrere Zentren des Gehirns moduliert. Es wurde gezeigt, dass es sich hierbei um komplexe Prozesse handelt, die auf unterschiedlichen Ebenen des Gehirns 1. im Hypothalamus und im limbischen System, 2. im prämotorischen und frontalen Kortex und in den Basalganglien sowie 3. in der *Formatio reticularis* ablaufen.

2.1.2 Historischer Hintergrund¹⁸

Die elektrischen Eigenschaften der Haut stehen seit mehr als 100 Jahren im Interesse der Forschung auf den Gebieten der Psychologie, Psychiatrie, Psychophysiologie und Anästhesie und wurden von verschiedenen Autoren auf ihre Anwendbarkeit im Bezug auf Fragen der Informationsverarbeitung, der Aufmerksamkeit, der Emotion und des Verhaltens überprüft. Jean Charcot, ein französischer Neurologe und sein Kollege Vigouroux¹⁹ begannen 1879 damit die absoluten Hautwiderstände von Patienten zu messen und als diagnostischen Parameter in ihren Arbeiten über Hysterie und Hypnose einzusetzen. Im gleichen Labor erkannte Féré²⁰ 1888, dass sich die Leitfähigkeit der Haut als Reaktion auf verschiedene sensorische Reize erhöht, indem er elektrischen Strom zwischen zwei auf der Haut platzierten Elektroden fließen lies. Kurz danach berichtete der russische Physiologe Tarchanoff²¹ (1890), dass sich Veränderungen des Potentials zwischen zwei Elektroden auf der Haut auch ohne den Einsatz von elektrischem Strom messen ließen. Féré und Tarchanoff entdeckten so bereits früh die beiden grundlegenden Methoden die elektrischen Eigenschaften der Haut zu messen. Die von Féré veröffentlichte Methode zur Messung des Hautwiderstandes, bzw. der reziproken Hautleitfähigkeit mit Hilfe von elektrischem Strom wird als exosomatische Methode bezeichnet. Im Gegensatz dazu steht die von Tarchanoff verwendete endosomatische Methode, welche das Hautpotential ohne Verwendung elektrischen Stroms misst. Des Weiteren erkannten die Autoren, dass sich die elektrische Aktivität der Haut aus einer tonischen und einer phasischen Komponente zusammensetzt. Während der basale Widerstand der Haut als tonische Komponente bezeichnet wird, beschreibt die phasische Komponente die Veränderung der elektrischen Aktivität der

Haut als Reaktion auf einen bestimmten Stimulus. Dass stärkere Stimuli zu einer verstärkten Reaktion führen und dass die mehrfache Wiederholung eines Stimulus zur Habituation führt, war den Autoren ebenso bekannt wie die Tatsache, dass sich die elektrischen Eigenschaften der Haut individuell unterscheiden.

Die weitere Erforschung der EDA unter anderem durch Veraguth und Carl Jung in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts konzentrierte sich darauf, die neu entwickelten Messtechniken in verschiedenen Gebieten der Psychologie einzusetzen²². Niimi registrierte in seinem bibliographischen Review²³ von 1955 den großen Enthusiasmus, mit dem verschiedene Wissenschaftler diesen Ansatz aufgriffen und verweist auf 1200 Referenzen zu diesem Thema. Es wurden unterschiedliche Messmethoden zur psychologischen Diagnostik verwendet und eine Vielzahl von unterschiedlichen elektrodermalen Phänomenen, wie zum Beispiel der Psychogalvanische Reflex (PGR) oder die Galvanic Skin Response (GSR) beschrieben. Die Forschung ließ jedoch einige grundlegende physiologische und physikalische Mechanismen vollkommen außer Acht, so dass McCleary (1950) und Tursky und O'Connell (1966) sowohl die psychologische Relevanz als auch die Glaubwürdigkeit der vielen verschiedenen Parameter in Frage stellten¹⁶.

Mit ihrer Arbeit über standardisierte Methoden zur Messung der elektrodermalen Aktivität begründeten Lykken und Venables 1971 die moderne Ära der Forschung auf diesem Gebiet:

2.1.3 Physikalische Grundlagen²⁴

Lykken und Venables machten darauf aufmerksam, dass sich aus dem zugrundeliegenden Ohmschen Gesetz zwei physikalisch verschiedene Methoden zur Messung des Hautwiderstandes (Skin Resistance) und der reziproken Hautleitfähigkeit (Skin Conductance) ableiten ließen. Das Ohmsche Gesetz besagt, dass der Hautwiderstand (R) gleich dem Quotienten aus der Spannung (U) zwischen zwei auf der Haut platzierten Elektroden und dem durch die Haut fließenden Strom (I) ist. Bei konstantem Strom variiert die resultierende Spannung direkt mit dem Hautwiderstand. Wird alternativ die Spannung konstant gehalten variiert der messbare Strom direkt mit der Hautleitfähigkeit. Lykken und Venables favorisierten die Methode der konstanten Spannung, da die gemessene Hautleitfähigkeit linear mit der Zahl der aktivierten Schweißdrüsen korreliert. Sie argumentierten, dass es sich bei den Schweißdrüsen um parallel geschaltete variable Widerstände handelte.

Nach dem Kirchhoffschen Gesetz ist die Gesamtleitfähigkeit in einem Stromkreis parallel geschalteter Widerstände gleich der Summe der Einzelleitfähigkeiten der Widerstände. Der Gesamtwiderstand eines solchen Stromkreises errechnet sich hingegen aus einer komplexeren Funktion der Einzelwiderstände. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Erhöhung der Zahl der aktiven Schweißdrüsen um einen beliebigen Faktor zu einer Erhöhung der Skin Conductance um den gleichen Faktor führte und die Hautleitfähigkeit so direkt die Aktivität des Sympathikus reflektierte.

2.1.4 Bedeutung der elektrodermalen Aktivität in der Anästhesie

Nisbet et al.²⁵ erkannten 1967 die Bedeutung der EDA für die Anästhesie. Sie verwendeten die endosomatische Methode zur Messung des Skin Potentials als Indikator für die Tiefe der Sedierung von Patienten und beschrieben, dass Patienten, deren Sedierung als ausreichend eingeschätzt wurde, eine Erniedrigung der Frequenz der Skin Potential Response zeigten. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich durch Messung und Aufzeichnung der Veränderung des Skin Potentials kontinuierliche Informationen über die Sedierung eines Patienten gewinnen ließen. Dieser Ansatz wurde von Geddes et al.^{26,27} 1993/94 aufgegriffen. Sie bestimmten die Skin Conductance Response (SCR) von sedierten (verschiedene Medikamente) und nicht sedierten Patienten und untersuchten, wie die gemessenen SCR-Werte mit der subjektiven Einschätzung der Sedierung und Ängstlichkeit durch die Patienten in den verschiedenen Gruppen korrelierten und ob Unterschiede in den spezifischen SCR-Werten als Reaktion auf wiederholte auditorische Stimuli in den Gruppen erkennbar waren. Die Autoren beschrieben, dass 1. die gemessenen SCR-Werte mit der Einschätzung der Ängstlichkeit und Sedierung durch den Patienten korrelierten, dass sich 2. die SCR-Werte in den verschiedenen Medikationsgruppen unterschieden, obwohl die Patienten ihre Sedierung und Ängstlichkeit ähnlich einschätzten und dass 3. die Habituation der SCR an wiederholte auditorische Stimuli in der Gruppe der sedierten Patienten schneller einsetzte. Sie kamen zu dem Schluss, dass sich durch Messung der SCR die Ängstlichkeit und Sedierung eines Patienten zwar einschätzen ließe, aber keine Aussagen über die Güte des anxiolytischen Effektes im Vergleich verschiedener Medikamente gemacht werden könnte.

Goddard²⁸ schilderte 1982 eine weitere Möglichkeit die Bestimmung der elektrodermalen Aktivität in der Anästhesie einzusetzen. In einer Pilotstudie bestimmte er die Veränderung der Skin Conductance in zwei verschiedenen

Patientengruppen (unterschiedliche Anästhesieverfahren) während der Operation. Er beschrieb, dass sich die Skin Conductance während der Operation in der weniger tief anästhesierten Gruppe stärker veränderte als in der tiefer anästhesierten Gruppe und schlussfolgerte, dass die Bestimmung der Skin Conductance eine einfache Methode zur Einschätzung der sympathischen Aktivität während einer Operation darstellte.

In den letzten Jahren haben Hanne Storm et al. im Rahmen ihrer Forschung die Materialien und Methoden zur Messung der elektrodermalen Aktivität weiterentwickelt und den Einsatzbereich in der Anästhesie erweitert. Sie entwickelten eine Messeinheit und untersuchten, ob sich die Bestimmung der spontanen Skin Conductance Aktivität bei Frühgeborenen zur Einschätzung der Stressantwort auf einen bestimmten Schmerzreiz eignet und wie diese Stressantwort durch das Gestationsalter beeinflusst wird²⁹. Sie veröffentlichten, dass sich die Zahl der spontan auftretenden Fluktuationen in der Skin Conductance (NFSC) und die Amplitude dieser Fluktuationen (Amplitude of Fluctuations in Skin Conductance, AFSC) während des Schmerzreizes erhöhten und nach Ende des Reizes verringerten und somit die Stressantwort auf einen Schmerzreiz reflektierten. In einer weiteren Studie³⁰ überprüften die Autoren eine von ihnen entwickelte Software (siehe *Messung der Skin Conductance*) zur Bestimmung der NFSC, der AFSC und des basalen Skin Conductance Levels in einem bestimmten Zeitraum. Zu diesem Zweck verglichen sie die bei unterschiedlichen Grundeinstellungen gewonnenen Messwerte mit der manuellen Auswertung der Skin Conductance Messung. Storm et al. konnten weiterhin zeigen, dass die NFSC mit perioperativem Stress korreliert¹⁰, indem sie die während der Operation gemessenen Skin Conductance Parameter von 11 Patienten mit Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen, sowie mit den Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin im Blutplasma verglichen. Die NFSC und die AFSC korrelierten dabei mit den Katecholamin-Konzentrationen, so dass die Autoren schlussfolgerten, dass die Bestimmung der NFSC Aufschluss über perioperativen Stress geben könnte.

2.1.5 Messung der Skin Conductance Parameter^{29,30}

Die von Storm et al. entwickelte MEDSTORM AS 2005 Messeinheit operiert mit einer konstanten Wechselspannung von 50 mV bei einer Frequenz von 88 Hz. Diese Frequenz ist hoch genug um die Auswirkung der Polarisierbarkeit von Elektroden auf ihr Potential zu reduzieren und niedrig genug um Einflüsse tieferer Schichten der Dermis als das Stratum corneum auf die Skin Conductance zu minimieren. Die Messeinheit wird mit zwei Messelektroden (M und C) in der Thenar und Hypothenar Region der Handinnenfläche und mit einer Referenzelektrode (R) auf dem Handrücken des Patienten verbunden (*Abbildung 1*). Diese Anordnung gewährleistet eine konstante Spannung zwischen den Messelektroden. In Abhängigkeit vom Füllungszustand der Ausführungsgänge der Schweißdrüsen und somit von der Skin Conductance fließt ein Strom von maximal 2,5 mA zwischen den Messelektroden. Dieser Strom wird vom Patienten nicht wahrgenommen und beeinflusst weder das Stressniveau des Patienten noch die Messergebnisse. Die Messeinheit ist weiterhin über eine serielle Schnittstelle mit einem Laptop Computer verbunden. Die ebenfalls von Storm et al. entwickelte Software registriert das basale Niveau der Skin Conductance (Mean SC) in $\mu\text{Siemens}$ und die NFSC (*Abbildung 2*). Um die Beeinflussung der Messergebnisse durch elektronisches Rauschen und Artefakte zu minimieren, definiert die Software eine Fluktuation als Erhöhung der Skin Conductance um mindestens 0,02 $\mu\text{Siemens}$ bei einer Steigung von maximal 2 $\mu\text{Siemens}$ pro Sekunde.

Der steile Anstieg einer Fluktuation reflektiert dabei die rasche Füllung der Schweißdrüse und des Ausführungsganges. Die etwas langsamere Reabsorption des Schweißes bedingt den flacheren Abfall der Skin Conductance Fluktuation.

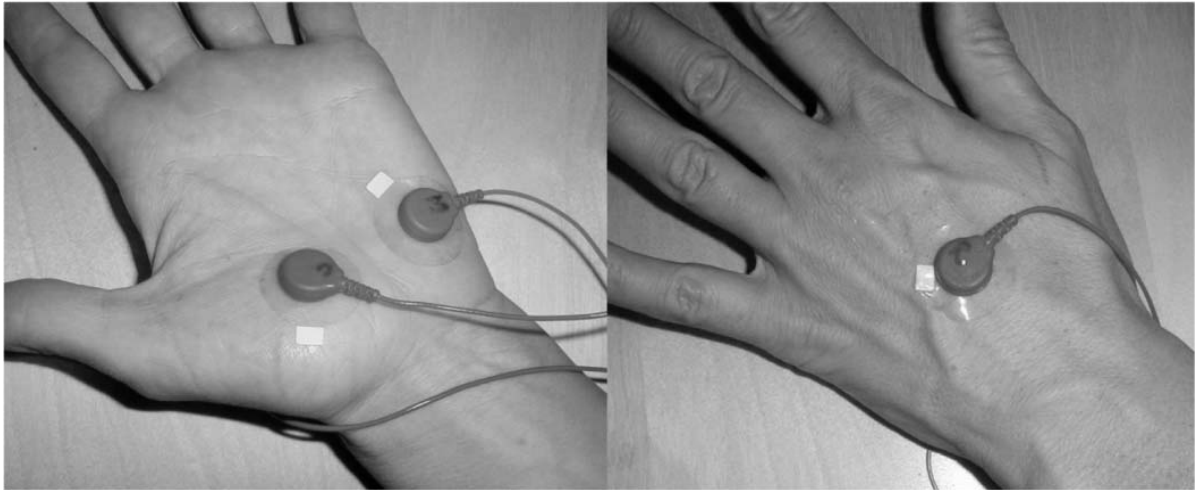


Abbildung 1: Anordnung der Elektroden zur Messung der Hautleitfähigkeit. Die Messelektroden werden in der Thenar (M) und Hypothenar (C) Region platziert. Die Referenzelektrode (R) befindet sich auf dem Handrücken.

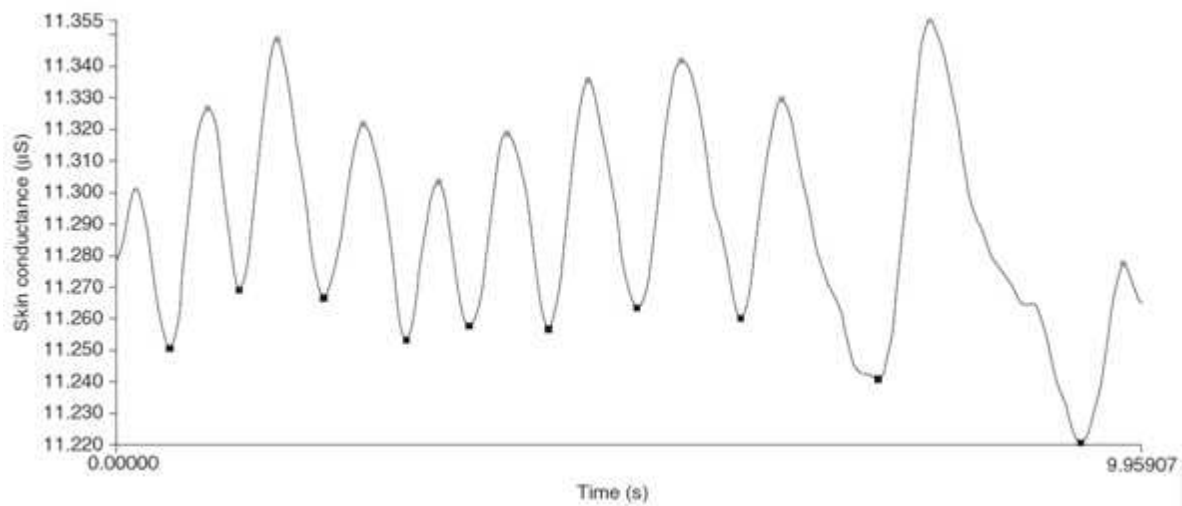


Abbildung 2: Anzeige des Skin Conductance Monitors während einer Erhöhung der Mean Skin Conductance. Die Punkte markieren Fluktuationen der Skin Conductance oberhalb einer Schwelle von $0,02 \mu\text{Siemens}$. Die Anzahl der Fluktuationen wird als NFSC gemessen.

2.2 Surgical Stress Index (SSI)

Die erforderlichen Informationen zur Berechnung des SSI werden aus der Photoplethysmographie extrahiert. In seiner Arbeit „Monitoring Analgesia“ erwähnte Bruno Guignard⁸ die Photoplethysmographie als eine mögliche Methode zur Einschätzung des Sympathikotonus und somit zur Einschätzung der Tiefe der Analgesie. In diesem Zusammenhang zitierte er eine Studie von Magerl et al.³¹. Die Autoren verglichen in ihrer Studie Veränderungen im Photoplethysmogramm der Probanden mit ihrer subjektiven Einschätzung der Schmerzen auf einer VAS als

Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus. Sie beschrieben, dass schmerzhafte Stimulation zu einer reflexartigen Vasokonstriktion in der stimulierten Hand führte. Diese Vasokonstriktion konnte als Verminderung der Amplitude des Photoplethysmogramms gemessen werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Vasokonstriktion durch Nozizeption hervorgerufen wurde und dass sich diese Reaktion durch die Photoplethysmographie messen ließe.

2.2.1 Photoplethysmographie^{32,33}

Mit Hilfe der Photoplethysmographie lässt sich das Volumen von Organen, unter anderem von Blutgefäßen, optisch messen und darstellen (griechisch: phos=Licht, plethore=Fülle, graphein=schreiben). Ein Photoplethysmogramm lässt sich zum Beispiel im Rahmen der Puls-Oxymetrie zur nichtinvasiven Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung gewinnen. Bei diesem Verfahren wird ein Sensor an einem leicht zugänglichen Körperteil (Finger, Zeh, Ohrläppchen) angebracht. Dieser Sensor besteht aus zwei Licht emittierenden Dioden (LED) auf der einen Seite und einem empfindlichen Photodetektor auf der anderen Seite. Die zwei Dioden emittieren Licht zweier unterschiedlicher Wellenlängen im roten und infraroten Bereich des Lichtspektrums. Der Sensor bestimmt die Sauerstoffsättigung des Blutes auf Ebene der Arteriolen, indem er die Transmission, beziehungsweise Absorption von Licht durch das perfundierte Gewebe misst. Die Absorption des Lichtes ist dabei von mehreren Faktoren abhängig. Während die nicht pulsartigen Strukturen, wie Haut, Bindegewebe, Knochen und venöses Blut, für eine konstante Lichtabsorption verantwortlich sind, variiert die nicht-konstante Lichtabsorption mit den arteriellen Blut-Pulsationen. Mit jeder Systole pumpt das Herz ein gewisses Volumen arterialisierten (=sauerstoffreichen) Blutes in das Gefäßbett. Da oxygeniertes Hämoglobin mehr Licht im infraroten Bereich und de-oxygeniertes mehr Licht im roten Bereich des Lichtspektrums absorbiert, lässt sich der Anteil des oxygenierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin (fraktionelle Sauerstoffsättigung) anhand der Lichttransmission messen. Der Photodetektor wandelt die gemessene Lichttransmission in ein elektrisches Signal um. Diese elektrischen Signale werden von einem Mikroprozessor mathematisch analysiert, so dass die Sauerstoffsättigung in Prozent angezeigt werden kann. Da die Lichtabsorption mit dem arteriellen Volumenpuls variiert, lassen sich mit Hilfe dieses Verfahrens auch Informationen über die Herzfrequenz und Volumenänderung in den Arteriolen treffen. Diese

Volumenänderung kann in Form eines Graphen als Photoplethysmogramm dargestellt werden (*Abbildung 3*). Die Form des Graphen ist unter anderem von der Herzfrequenz und der Weite der Arteriolen abhängig. Da erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems unter anderem zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und zur Vasokonstriktion führt, stellt dieses Verfahren unter anderem eine Möglichkeit zur Messung des Sympathikotonus dar.

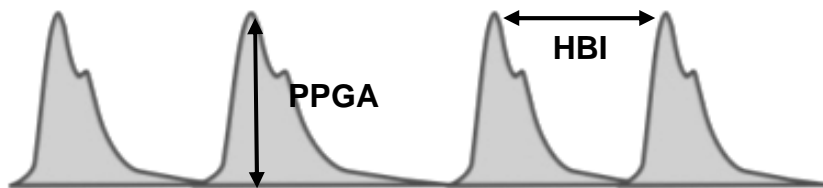


Abbildung 3: Photoplethysmogramm. Bestimmung der Amplitude der photoplethysmographischen Pulswelle (PPGA) und des Herzschlagintervalls (HBI).

2.2.2 Entwicklung des SSI

Rantanen et al.⁷ stellten 2005 fest, dass kein direkter Indikator zur Abschätzung der Balance von Nozizeption und Anti-Nozizeption existiert. Sie formulierten, dass ein solcher Indikator in der Lage sein sollte, Patienten mit klinischen Zeichen von Nozizeption von Patienten ohne solche klinischen Zeichen zu unterscheiden. Dieser Indikator sollte weiterhin Veränderungen der Intensität der nozizeptiven Stimulation reflektieren und auf die Gabe von analgetischen Medikamenten reagieren. In einem Versuch so einen Indikator zu entwickeln, registrierten die Untersucher verschiedene Parameter (EKG, Photoplethysmographie, Entropy) vor, während und nach der Hautinzision im Rahmen einer Propofol-Remifentanil-Anästhesie. In einem Algorithmus kombinierten sie die registrierten Parameter zu einem Response Index of Nociception (RN 0-100) und verglichen diesen Index mit einem Punktesystem zur Abschätzung der Balance aus Nozizeption und Anti-Nozizeption (Clinical Signs-Stimulus-Antinociception, CSSA 0-10). Dieses Punktesystem berücksichtigt klinische Zeichen von Nozizeption (z. B. Bewegung), Remifentanil-Konzentrationen und die nozizeptive Intensität des Hautschnittes. Die Autoren beschrieben in ihrer Studie, dass verschiedene Parameter auf den Hautschnitt reagierten. Heart Rate Variability, RE, Differenz: RE-SE und Photoplethysmographie konnten den CSSA Score am besten vorhersagen und wurden im RN kombiniert.

Der RN wies höhere Werte bei größeren Hautschnitten, bei Patienten mit klinischen Zeichen von Nozizeption und bei geringeren Remifentanil-Konzentrationen auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass der berechnete Index in der Lage sei, die Balance von Nozizeption und Anti-Nozizeption während der Hautinzision abschätzen zu können. Huiku et al.¹³ beschrieben in ihrer Arbeit die Entwicklung und Berechnung des SSI. Zu diesem Zweck verglichen sie, wie Rantanen et al.⁷, verschiedene Parameter mit einem Score zur Einschätzung des Total Surgical Stress (TSS). Der TSS-Score berücksichtigt die Intensität des chirurgischen Stimulus und die Konzentration des verabreichten Remifentanils.

2.2.3 Normalisierung und Berechnung des SSI¹³

Die Normalisierung der Parameter PPGA und HBI (*Abbildung 3*) zur Berechnung des SSI basiert auf der Histogramm Transformation. Dieses Verfahren wird in der digitalen Bildverarbeitung zur statistischen Bestimmung der Häufigkeit von Farbwerten in einem Bild verwendet. Ist die Verteilung eines Parameters, zum Beispiel eines Farbwertes in einem Bild, bekannt, ergibt die Transformation den prozentualen Anteil des bestimmten Farbwertes an der Gesamtheit aller Farbwerte in dem Bild. Unabhängig von der Art der Verteilung des Original-Parameters kann der normalisierte Parameter als Wert zwischen 0% und 100% angegeben werden.

Da der SSI zu jedem beliebigen Zeitpunkt berechenbar sein muss und die Verteilung der PPGA und HBI Werte zur Berechnung dieses Index nur anhand zuvor gemessener Werte abgeschätzt werden kann, haben die Untersucher zwei Anpassungen an die konventionelle Histogramm Transformation vorgenommen. Die Autoren verwendeten 1. ihre *a priori* Kenntnis über die Verteilung der PPGA und HBI Werte in einer großen Patientengruppe zur initialen Transformation der gemessenen PPGA und HBI Werte. In einer „Lernperiode“ von 5 Minuten wird die individuelle Verteilung der PPGA und HBI Werte des untersuchten Patienten bestimmt. Nach diesen 5 Minuten wird die Gruppenverteilung mit der individuellen Verteilung kombiniert und die kombinierte Verteilung zur Transformation der Daten verwendet. Da die Form und Breite der Verteilungskurven ohne exzessiven Datenaufwand nur schwer zu bestimmen sind, nahmen die Autoren 2. eine Normalverteilung an und legten eine bestimmte Standardabweichung fest. Der Mittelwert neuer gemessener PPGA und HBI Werte wird als Mittelwert ihrer Verteilung definiert. Die Standardabweichung wird festgelegt, indem die berechneten Standardabweichungen

für jeden Patienten in der Gruppe zur Entwicklung der Software mit der mittleren Standardabweichung der individuellen PPGA und HBI Werte in der Lernperiode (5 Minuten) kombiniert werden. Diese Methode ermöglicht die Normalisierung der individuellen PPGA und HBI Werte. Ein $PPGA_{norm}$ oder HBI_{norm} Wert von 70 bedeutet dabei, dass in der kumulativen Datenmenge aus der *a priori* Gruppe und der Lernperiode 70% aller gemessenen Werte kleiner oder gleich diesem individuellen PPGA Wert sind. Der SSI lässt sich nun nach folgender Formel berechnen:

$$SSI = 100 - (0.7 \times PPGA_{norm} + 0.3 \times HBI_{norm})$$

Ein SSI Wert von 100 korrespondiert dabei mit einem sehr hohen und ein SSI Wert von 0 mit einem sehr niedrigen Stressniveau.

2.3 Durchgeführte Studien:

Das Ziel der ersten Studie war den SSI bei wachen Patienten im Aufwachraum zu testen und die Genauigkeit, mit welcher mittlere bis starke Schmerzen identifiziert wurden, mit der Genauigkeit der NFSC zu vergleichen. Ziel der zweiten Studie war der intraoperative Vergleich der SSI und NFSC Werte mit Standard-Monitoring-Parametern, wie Blutdruck (Mittlerer Arterieller Blutdruck, MAD) und Herzfrequenz (HF), sowie mit den Plasmakonzentrationen von Stresshormonen (Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol) zu verschiedenen Zeitpunkten während einer Operation.

2.3.1 Studie 1:

Nach der Zustimmung durch die örtliche Ethikkommission (Research Ethics Committee, Royal Perth Hospital) und nach Erhalt einer schriftlichen Einwilligung (informed consent) wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurden elektive allgemein-chirurgische, plastisch-chirurgische oder orthopädische Eingriffe durchgeführt. Um eine aussagekräftige Anzahl an Messpunkten mit mittleren oder starken Schmerzen zu erhalten, wurden solche Eingriffe bevorzugt, die das Auftreten von postoperativen Schmerzen wahrscheinlicher machten (z.B. eher orthopädische als kleine plastisch-chirurgische Eingriffe). Patienten, die jünger als 18 Jahre oder älter als 85 waren, bei denen eine Polyneuropathie bekannt war, die einen Schrittmacher trugen, mit anticholinergen

Medikamenten, β -Blockern, Ketamin oder Clonidin behandelt wurden und Patienten, bei denen regionale Anästhesieverfahren oder kontinuierliche Opioidinfusionen zum Einsatz kamen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Entscheidung über die anästhesiologische Vorgehensweise lag in der Hand des behandelnden Anästhesisten und wurde weder durch das Studienprotokoll noch durch die Untersucher beeinflusst. Wenn eines der oben genannten Medikamente während der Operation zum Einsatz kam, wurde der Patient im Nachhinein von der Studie ausgeschlossen.

Nach Ankunft des Patienten im Aufwachraum wurde der Computer zur Berechnung des SSI über ein Ethernet Kabel mit dem S/5 Monitor (GE Healthcare) und die Skin Conductance Messeinheit mit den auf der Hand des Patienten fixierten Elektroden verbunden. Sobald die Patienten in der Lage waren zu kommunizieren, wurden sie von einer den Messwerten gegenüber verblindeten Krankenschwester gebeten, die Intensität ihrer Schmerzen auf der NRS (0-10; 0=keine Schmerzen, 10=schlimmster vorstellbarer Schmerz) anzugeben. Bei einer Schmerzintensität von ≤ 3 wurde die Befragung nach 10 Minuten wiederholt. Wenn die Patienten eine Schmerzintensität von ≥ 3 angaben, wurde ihnen ein Bolus von 25 μg Fentanyl i.v. verabreicht und diese Prozedur alle 3 Minuten wiederholt, bis sie eine Schmerzintensität ≤ 3 angaben. Zeitgleich mit jeder Befragung, somit auch vor und nach der Fentanyl Gabe, wurden die NFSC und der SSI von einem Untersucher registriert. Darüber hinaus wurden bei jeder Befragung des Patienten der MAD und die HF gemessen. Bei Auftreten von postoperativer Übelkeit oder Erbrechen wurde mit Ondansetron und Metoclopramid behandelt und die entsprechenden Messpunkte von der Datenanalyse ausgeschlossen. Die Patienten wurden aus dem Aufwachraum entlassen, sobald sie zweimal aufeinanderfolgend eine Schmerzintensität von ≤ 3 angaben und die allgemeinen Entlassungskriterien erfüllten.

Zur Messung der NFSC verwendeten wir die MEDSTORM AS 2005 Messeinheit (siehe *Messung der Skin Conductance*), einen Laptop Computer sowie jeweils drei pädiatrische Ag/AgCl EKG-Elektroden (NEOTRODE, ConMed Corp., USA). Die NFSC wurde von der Software nach dem beschriebenen Verfahren aus einer Messperiode von 5 s berechnet und alle 5 s aktualisiert.

Zur Bestimmung des SSI verwendeten wir einen zweiten Laptop Computer und die S/5 Collect Software (GE Healthcare). Diese Software analysiert die Daten der Photoplethysmographie und berechnet den SSI. Alle SSI-Daten werden mit einer Verzögerung von ca. 10 Sekunden angezeigt und jede Sekunde aktualisiert.

Bei dieser Studie wurden der α -Fehler bei 0,05, der β -Fehler bei 0,2 und die Stichprobengröße bei $n=100$ festgelegt. Diese Festlegung basiert auf einer im Vorfeld durchgeführten Pilot-Studie¹¹ und einer anschließenden prospektiven Studie¹² mit identischen Methoden. Sämtliche erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests auf Normalverteilung überprüft und werden als Mittelwerte [σ (Spannweite)] angegeben. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient wurde zur Untersuchung des Zusammenhangs von NFSC und SSI mit der Numeric Rating Scale verwendet. Die Sensitivität und Spezifität mit welcher die NFSC, der SSI, der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz einen NRS-Wert >3 , bzw. >5 identifizieren konnten wurde mit Hilfe von ROC (Receiver Operating Characteristic) Curves bestimmt. Die Cut-Off Werte der Parameter zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität wurden als „best fits“ (höchste Sensitivität und Spezifität) für die Identifikation eines NRS-Wertes >3 berechnet und im Anschluss auch auf ihre Fähigkeit überprüft einen NRS-Wert >5 zu detektieren. Die Mittelwerte und Standardfehler für die NFSC, den SSI, den MAD und für die HF bei verschiedenen NRS-Werten wurden mit der Linear Mixed Model Analyse (mit Bonferroni Korrektur) berechnet. Dieses Verfahren berücksichtigt die variierende Anzahl von Messungen unter den Patienten.

2.3.2 Studie 2:

Nach der Zustimmung durch die örtliche Ethikkommission (Research Ethics Committee, Royal Perth Hospital) und nach Erhalt einer schriftlichen Einwilligung (informed consent) wurden 20 erwachsene Patienten, bei denen elektive Eingriffe durchgeführt wurden, in die Studie eingeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien zählten: Alter <18 Jahre; Unfähigkeit in die Teilnahme einzuwilligen; sympathomimetische, sympatholytische oder anticholinerge Medikation (z.B. Ketamin, Clonidin, Neostigmin); bekannte Unverträglichkeit der in der Studie verwendeten Medikamente sowie eine Medikation mit Kortikosteroiden oder anderen

Medikamenten, die mit den Plasmakonzentrationen von Stresshormonen interagieren könnten.

Bei Ankunft der Patienten im OP-Saal in Rückenlage wurden zunächst das Standardmonitoring und anschließend das Monitoring von SSI und NFSC sichergestellt (*siehe Studie 1*). Im Anschluss erhielten alle Patienten eine Prämedikation mit Midazolam i.v. (0,03 mg/kg Körpergewicht). Die Narkose wurde mit Propofol i.v. (1,5 mg/kg), Fentanyl i. v. (1,0 µg/kg) und Rocuronium i.v. (0,6 mg/kg) als Muskelrelaxans eingeleitet und mit Sevofluran per inhalationem und Bolusdosen Fentanyl i.v. (0,5 µg/kg) aufrechterhalten. Der behandelnde Anästhesist war gegenüber den NFSC und SSI Werten verblindet und verabreichte die Bolusdosen Fentanyl nach eigenem klinischem Ermessen. Die Tiefe der Anästhesie wurde mit Hilfe der SE eingeschätzt und ein Wert zwischen 30 und 55 eingehalten.

Während der Operation wurden die Werte von SSI, NFSC, systolischem Blutdruck und Herzfrequenz an fünf Zeitpunkten registriert: T₀: Baseline vor der Prämedikation, T₁: Intubation, T₂: Hautschnitt, T₃: maximales Operationstrauma (definiert durch den Operateur), T₄: Extubation. Zusätzlich wurden innerhalb von einer Minute nach den Messpunkten Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Cortisol entnommen.

Darüber hinaus wurden die Werte für SSI, NFSC, Blutdruck und Herzfrequenz kurz vor und drei Minuten nach einer Bolusgabe von Fentanyl registriert.

Die Messung der SSI und NFSC Werte wurde bis auf eine verlängerte Messperiode von 15 s zur Bestimmung der NFSC analog den unter *Studie 1* beschriebenen Methoden durchgeführt.

Hormonanalyse

Alle Proben wurden zwischen 10:00 Uhr und 15:00 Uhr aus einer intravenösen Kanüle in der Ellenbeuge entnommen. Vor jeder Abnahme wurden jeweils 5 ml Blut verworfen. Die Proben für ACTH, Noradrenalin und Adrenalin wurden nach der Entnahme auf Eis gelagert. Für die Analyse von ACTH wurden 9 ml Blut in EDTA-Röhrchen (Ethylendiamintetraessigsäure) abgenommen und innerhalb von 20 Minuten bei 4°C für 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Für die Katecholaminanalyse wurden 9 ml Blut in Lithium-Heparin-Röhrchen mit 1 mg Natriummetabisulfit abgenommen und ebenfalls innerhalb von 20 Minuten

zentrifugiert. Für die Cortisolanalyse wurden Serumproben abgenommen und nach der Gerinnung bei Zimmertemperatur ebenfalls zentrifugiert.

Die ACTH-Konzentrationen wurden mit dem Immulite 2000 Analyzer™ (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) gemessen. Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen Festphasen-, sequenziellen Zweischnitt-, Chemilumineszenz-, Immunometrischen Assay. Die Cortisol-Konzentrationen wurden mit dem Immulite 1000 Analyzer™ (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA), einem kompetitiven Festphasen-, Chemilumineszenz-, Immunoassay bestimmt. Beide Assays weisen einen Intra- und Interassay Variationskoeffizienten von <10% auf. Die analytische Sensitivität für ACTH liegt bei 1,1 pmol/l bzw. bei 5,5 nmol/l für Cortisol. Die Plasmaproben für die Bestimmung der Katecholaminkonzentrationen wurden zunächst bei -80°C gelagert und gesammelt bis alle Proben in einem Arbeitsgang nach der „Solvent Extraction“ Methode von Smedes et al.³⁴ gefolgt von einer Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (High-Performance Liquid Chromatography, HPLC) mit elektrochemischer Detektion auf einem BAS LC4C Detector (BioAnalytical Systems, USA) analysiert werden konnten. Die Grenze der Detektion von Noradrenalin lag bei 0,2 pg/l.

Da bisher keine vergleichbare Untersuchung existiert, wurde diese Studie als Pilotstudie ohne formale Planung der Stichprobengröße durchgeführt. Ein α -Fehler <5% wurde als signifikant angesehen. Alle Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft und werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung, bzw. als Mittelwerte (25./75. Perzentile) angegeben. Die Veränderung der Messwerte jeder einzelnen Variablen über den Zeitraum der fünf Messpunkte (T_0 bis T_4) wurde unter Verwendung des Friedman Tests mit „Zeit“ als Faktor beurteilt. Für den Fall, dass der Test für die Zeit bei $p < 0,05$ signifikant war (Bonferroni korrigiert für acht Tests), wurden post hoc 10 paarweise Vergleiche mit Bonferroni korrigierten p-Werten durchgeführt.

Korrelationen von Variablen innerhalb eines untersuchten Patienten wurden nach Bland und Altman³⁵ berechnet, um den Zusammenhang der Monitoring-Parameter (NFSC, SSI, HF, MAD) mit den Stresshormon-Plasmakonzentrationen innerhalb eines Patienten zu quantifizieren.

Um die Wahrscheinlichkeiten, mit der die verschiedenen Monitoring-Parameter Veränderungen der Stresshormon-Plasmalevel korrekt vorhersagen können, miteinander zu vergleichen, wurde die Methode der „Prediction Probability“ (Pk) verwendet.

Die Pk-Werte wurden nach der Beschreibung von Smith et al.³⁶ berechnet. Ein Pk-Wert von 1 bedeutet eine 100% korrekte Vorhersage einer Veränderung des Stresshormon-Plasmalevels durch einen bestimmten Monitor. Ein Wert von 0,5 hingegen beschreibt nur eine 50:50 Wahrscheinlichkeit.

Um relative Veränderungen der Monitoring-Parameter im Verlauf der Messpunkte (T_0 - T_4) darzustellen, wurden die individuellen Patientenwerte der einzelnen Parameter standardisiert, indem der T_0 -Mittelwert subtrahiert wurde und das Ergebnis durch den T_0 -Interquartilenabstand für den jeweiligen Parameter dividiert wurde. Für die Standardisierung der Parameter-Werte zum Zeitpunkt T_0 wurden der Mittelwert als null und der Interquartilenabstand als 1 definiert.

Veränderungen der Monitoring-Parameter nach einer Bolusgabe von Fentanyl wurden mit dem Linear mixed model ausgewertet, um die Abhängigkeit der Beobachtungen zu belegen. SPSS (Version 18, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) wurde für alle nicht-parametrischen Tests verwendet. Alle weiteren statistischen Analysen wurden mit Stata (Version 11.0; Stata Corporation, College Station, TX, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studie 1

Insgesamt machten die 100 untersuchten Patienten (67 Männer und 33 Frauen, Alter: 18-82 Jahre) 555 Angaben (5,5 (3,9 [1-18]) pro Patient) über die Intensität ihrer Schmerzen. Bei Ankunft im Aufwachraum hatten 73 Patienten keine bis mittelstarke Schmerzen (NRS 0-5) und 27 Patienten starke Schmerzen (NRS >5). Von den 555 angegebenen Werten entsprachen 184 (33 %) keinen oder milden Schmerzen (NRS 0-3), 186 (34%) mittelstarken Schmerzen (NRS 4-5) und 183 starken Schmerzen (NRS >5). Drei Patienten klagten über starke Schmerzen während ihres gesamten Aufenthaltes im Aufwachraum und wurden mit NRS-Werten >5 (ein Patient mit 7, einer mit 18 und ein Patient mit 14 erhobenen NRS-Werten) aus dem Aufwachraum entlassen. Zum Zeitpunkt ihrer Entlassung erschienen diese Patienten jedoch ruhig und gefasst und beschrieben ihre Schmerzen als „erträglich“, so dass der behandelnde Anästhesist und das Pflegepersonal das Verständnis der NRS bei diesen Patienten bezweifelten. Alle untersuchten Patienten erhielten im Mittel 50 (63 [0-280] µg Fentanyl. Die mittlere Raumtemperatur zum Zeitpunkt der Messungen betrug 24,0 (0,7 [23,0-27,1]) °C und die mittlere Körpertemperatur 36,5 (0,5 [35,4-38,2]) °C.

Statistische Analyse

Weder die mittleren Werte der NFSC, des SSI, des MAD, noch die mittleren Werte der HF zeigten signifikante Unterschiede zwischen keinem oder leichtem Schmerz (NRS 0-3) bzw. moderatem oder schwerem Schmerz (NRS >3) (*Tabelle 1*). Allerdings zeigten die NFSC, der SSI und der MAD signifikante Unterschiede zwischen NRS-Werten ≤5 und NRS-Werten >5. Dieses Ergebnis fand sich nicht für die HF (*Tabelle 1*). Die NFSC zeigten eine schwache aber signifikante Korrelation mit der NRS ($r = 0,165$; $p < 0,01$). Der SSI zeigte diese Korrelation nicht. Mit Hilfe der ROC Curve wurden die cut-off Werte für alle Parameter ermittelt, welche mit der kombiniert höchsten Sensitivität und Spezifität NRS-Werte ≤3 von NRS-Werten >3 unterscheiden konnten (*Tabelle 2*). Diese Cut-Off Werte wurden dann hinsichtlich ihrer Fähigkeit untersucht, NRS-Werte ≤5 von NRS-Werten >5 zu unterscheiden (*Tabelle 2*). Weder die NFSC noch der SSI änderten sich signifikant nach einer Bolus

Gabe von Fentanyl [NFSC: 0,18 (0,34) vor und 0,17 (0,29) nach der Gabe; SSI: 57,8 (17,9) vor und 53,2 (17,2) nach der Gabe].

Table 1: Number of fluctuations in Skin Conductance (NFSC), Surgical Stress Index (SSI), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und Herzfrequenz (HF) bei 100 Patienten zur Unterscheidung zwischen Numeric Rating Scale (NRS) Werten für Schmerzen \leq oder $>$ 3 und \leq oder $>$ 5. Mittelwerte (Standardfehler).

	NRS \leq 3	NRS $>$ 3	p Wert	NRS \leq 5	NRS $>$ 5	p Wert
NFSC	0.14 (0.05)	0.20 (0.04)	NS	0.12 (0.02)	0.21 (0.03)	0.017
SSI; Punkte	58 (2.5)	62 (2.1)	NS	57 (1.4)	64 (1.9)	0.001
MAD; mmHg	104 (1.70)	103 (1.89)	NS	101 (1.5)	104 (1.6)	0.013
HF; min ⁻¹	81 (2.7)	81 (2.6)	NS	77 (1.8)	78 (2.0)	NS

Table 2: Sensitivität und Spezifität der cut-off Werte von Number of Fluctuations in Skin Conductance (NFSC), Surgical Stress Index (SSI), mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) und Herzfrequenz (HF) für die Erkennung von Zeitpunkten mit Schmerzen auf der Numeric Rating Scale (NRS) $>$ 3, anschließend getestet für die Erkennung von Zeitpunkten mit Schmerzen $>$ 5.

	Cut-off Wert	Sensitivität		Spezifität	
		NRS $>$ 3	NRS $>$ 5	NRS $>$ 3	NRS $>$ 5
NFSC	0.1	50%	58%	64%	61%
SSI; Punkte	60	42%	41%	55%	55%
MAD; mmHg	100	64%	66%	47%	40%
HF; min ⁻¹	80	43%	50%	60%	62%

3.2 Studie 2

Daten von 20 Patienten (9 männlich, 11 weiblich, $43 \pm 18,5$ Jahre, 68 ± 23 kg, 169 ± 11 cm) wurden analysiert. Bei den Patienten wurden abdominal-chirurgische Eingriffe ($n=17$), mund-kiefer-gesichts-chirurgische Eingriffe ($n=2$) und ein orthopädischer Eingriff durchgeführt, bei einer mittleren Operationsdauer von 102 ± 57 Minuten und bei einem Blutverlust von 118 ± 51 ml. Die mittlere Raumtemperatur betrug $21,4 \pm 1,4^\circ\text{C}$. Die SE lag zum Zeitpunkt T_0 bei 87 ± 6 , zum Zeitpunkt T_1 bei 30 ± 13 , zum Zeitpunkt T_2 bei 35 ± 11 , zum Zeitpunkt T_3 bei 37 ± 8 und zum Zeitpunkt T_4 bei 88 ± 5 .

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte (Perzentilen) der gemessenen Parameter zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten ($T_0 - T_4$). Im Gegensatz zu den Stresshormonen stiegen oder fielen HF, NFSC und SSI statistisch signifikant von T_0 zu mindestens einem der mittleren Zeitpunkte ($T_1 - T_3$). Bis auf den MAD stiegen alle Variablen signifikant von T_2 zu T_4 (SSI, Noradrenalin, Adrenalin, ACTH, Cortisol) oder von T_3 zu T_4 (HF, NFSC). Der Mittelwert für die NFSC lag bei 0 während der intraoperativen Periode $T_1 - T_3$. *Die Abbildungen 4 und 5* zeigen den Verlauf der standardisierten Werte der verschiedenen Parameter.

Die Korrelationen zwischen SSI und den Stresshormon-Plasmakonzentrationen (0 mit ACTH und 0,2 mit Adrenalin) innerhalb eines Patienten waren niedrig und unzuverlässig. Auch die Korrelationen zwischen NFSC und den Stresshormonen waren ähnlich niedrig (0,04 mit Noradrenalin und 0,14 mit ACTH). Die Korrelationen zwischen HF und Stresshormonen lagen nicht über 0,2. Lediglich der MAD zeigte eine klinisch bedeutsame Korrelation mit Noradrenalin von 0,55 innerhalb eines Patienten.

Die Wahrscheinlichkeit mit der die untersuchten Parameter Veränderungen der Stresshormon-Plasmakonzentrationen („gleich“, „steigend“, „fallend“) korrekt vorhersagen konnten (Prediction Probability: Pk) war niedrig (*Tabelle 3*).

Um den Zusammenhang zwischen einer intraoperativen Bolusgabe von Fentanyl und Veränderungen der SSI- und NFSC-Werte zu untersuchen, wurden 68 prä- und post-Fentanyl Datenpaare analysiert. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der SSI-Werte (Mittelwert: -9; 95% Konfidenzintervall: -13 bis -5; $p < 0,001$) jedoch nicht der NFSC Werte (Mittelwert: -0,01; 95% Konfidenzintervall: -0,05 bis 0,03; $p = 0,66$) nach

einer Bolusgabe von Fentanyl. Auch HF und MAD fielen nach einer Gabe von Fentanyl (HF: Mittelwert: $-8,7 \text{ min}^{-1}$; 95% Konfidenzintervall: $-12,4$ bis $-4,9 \text{ min}^{-1}$; $p < 0,001$ und MAD: Mittelwert: $-5,3 \text{ mmHg}$; 95% Konfidenzintervall: $-9,5$ bis $-1,2 \text{ mmHg}$, $p = 0,011$).

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit (Pk) mit der die Parameter Number of Fluctuations in Skin Conductance (NFSC), Surgical Stress Index (SSI), Herzfrequenz (HF), mittlerer Blutdruck (MAD) Veränderungen („gleich“, „steigend“, „fallend“) der Noradrenalin (NA) und Adrenalin (ADR) Plasmakonzentrationen korrekt vorhersagen konnten.

Prediktor	Outcome Parameter	Pk	Standard Fehler
NFSC	NA	0.571	0.034
SSI	NA	0.6	0.034
HF	NA	0.643	0.036
MAD	NA	0.582	0.038
NFSC	ADR	0.578	0.036
SSI	ADR	0.55	0.037
HF	ADR	0.565	0.039
MAD	ADR	0.554	0.037

Table 4: Gemessene Parameter und Stresshormon-Plasmalevel bei Patienten an fünf perioperativen Zeitpunkten: vor Prämedikation (T0), Intubation (T1), Hautschnitt (T2), maximales OP-Trauma (T3) und Extubation (T4). Mittelwerte (IQR[range]).

	T0	T1	T2	T3	T4
HF; min⁻¹	73 (65-94[52-116])	98 (78-115[62-150])	80 (58-97[52-131])*	70 (58-83[45-127])	101 (81-109[59-148])*
MAD; mmHg	98 (91-104[77-113])	82 (77-97[66-130])	76 (68-81[49-107])	87 (83-98[58-115])	97 (84-106[40-137])
NFSC	0.13 (0.13-0.25[0-0.66])	0 (0-0.42[0-1.86])	0 (0-0.12[0-2.1])	0 (0-0[0-0.27])	0.27 (0.12-0.45[0-1.1])*
SSI	74 (65-79[32-83])	39 (31-46[15-61])*	23 (18-37[14-60])	32 (25-43[13-61])	62 (47-74[19-93])*
NA; pg.ml⁻¹	290 (227-391[180-872])	260 (218-378[180-873])	218 (158-346[109-509])	281 (220-572[109-700])	490 (323-782[200-1036])
ADR; pg.ml⁻¹	44 (44-97[15-375])	44 (41-83[15-111])	44 (40-88[15-88])	88 (40-88[15-265])	88 (49-261[15-444])
ACTH; pmol.l⁻¹	5.1 (2.8-7.0[1.1-75])	4.0 (2.5-6.1[1.1-10])	3.6 (2.1-4.5[1.1-14.7])	45.7 (10.6-127[1.1-420])*	25.8 (3.5-85.7[1.1-339])
Cortisol; nmol.l⁻¹	353 (253-455[27.5-715])	389 (252-480[27.5-726])	331(194-497[27.5-618])	737(566-858[27.5-1233])*	773(566-990[27.5-1162])

HF: Herzfrequenz; MAD: mittlerer arterieller Blutdruck; NFSC: Number of fluctuations in Skin Conductance; SSI: Surgical Stress Index; NA: Noradrenalin; ADR: Adrenalin; ACTH: Adrenocorticotropes Hormon; * Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen dem aktuellen und dem vorherigen Wert.

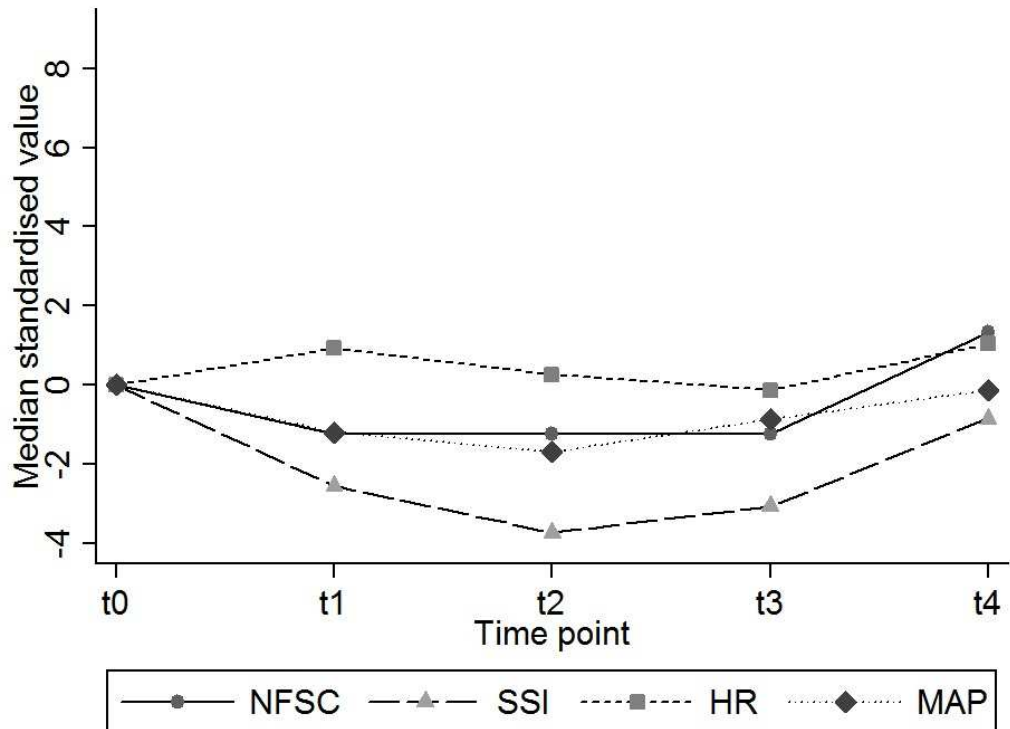


Abbildung 4: Verlauf der Parameter Number of Fluctuations in Skin Conductance (NFSC), Surgical Stress Index (SSI), Herzfrequenz (HR) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP). Zeitpunkte: vor Prämedikation (T0), Intubation (T1), Hautschnitt (T2), maximales OP-Trauma (T3) und Extubation (T4). Normalisierte Werte.

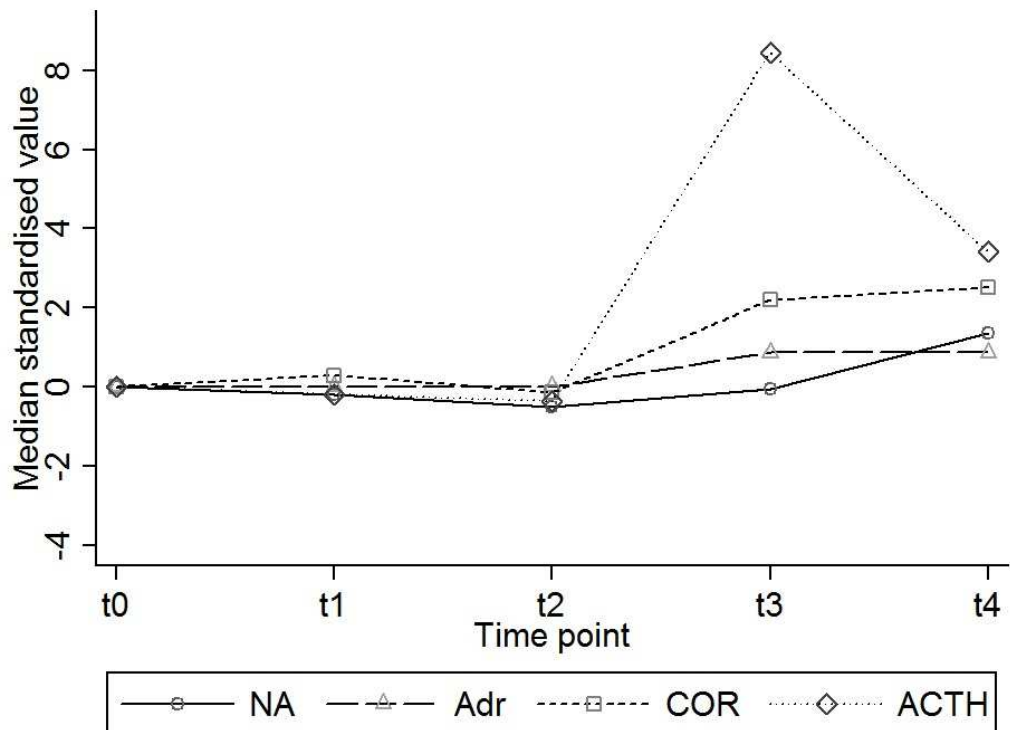


Abbildung 5: Verlauf der Plasmakonzentrationen von Noradrenalin (NA), Adrenalin (Adr), Cortisol (COR) und Adrenocorticotropes Hormon (ACTH). Zeitpunkte: vor Prämedikation (T0), Intubation (T1), Hautschnitt (T2), maximales OP-Trauma (T3) und Extubation (T4). Normalisierte Werte.

4 Diskussion

Eine angemessene Schmerztherapie kann die postoperative Morbidität und Mortalität reduzieren, da Schmerzen das Ausmaß der postoperativen Stressantwort beeinflussen^{37,38}. Durch zeitnahe Einschätzung der Schmerzintensität kann die Zeit bis zur Kontrolle der Schmerzen verkürzt werden^{39,40}.

Eine unzureichende intraoperative Analgesie erhöht die Konzentrationen von Stresshormonen im Blutplasma. Diese Stressantwort kann das postoperative Outcome negativ beeinflussen⁴¹.

Bisher ist noch kein verlässliches Verfahren zur Einschätzung von intraoperativem Stress beschrieben worden. In der postoperativen Versorgung existieren verschiedene Punktesysteme für die Selbsteinschätzung der Schmerzintensität durch den Patienten. Da diese Punktesysteme von der Kooperation des Patienten abhängig sind, können sie nur eingeschränkt bei Patienten mit Verständigungsproblemen und kognitiven Defiziten angewandt werden und versagen möglicherweise bei der Einschätzung der Schmerzen von kleinen Kindern, bewusstlosen oder deliranten Patienten.

Ein Monitor, der in der Lage ist sowohl die Schmerzintensität wacher Patienten als auch das intraoperative Stressniveau zu messen, könnte daher das Management postoperativer Schmerzen und die intraoperative analgetische Therapie verbessern.

Im Rahmen der **Studie 1** beobachteten wir eine außergewöhnlich hohe Anzahl von NRS-Werten, die eine mittlere bis hohe Schmerzintensität bei den Patienten widerspiegeln. Dies ist wahrscheinlich begründet durch den bevorzugten Einschluss von Patienten, bei denen höhere NRS-Werte aufgrund von invasiveren Eingriffen erwartet wurden. Da die Untersucher aber zu keinem Zeitpunkt Einfluss auf das anästhesiologische Vorgehen nahmen, führte diese Beobachtung nicht zu einer erneuten Prüfung des Studienprotokolls unter ethischen Gesichtspunkten.

In zuvor durchgeführten Studien^{11,12} waren die NFSC in der Lage mit hoher Sensitivität keine/milde Schmerzen von mittleren/starken Schmerzen zu unterscheiden. Dieses Ergebnis ließ sich in der aktuellen Studie nicht reproduzieren. Die NFSC erreichten hier nur eine Sensitivität von ca. 60%. Möglicherweise ist die relativ kurze Messperiode von 5 s nicht lang genug, um eine hohe Genauigkeit der NFSC bei der Reflektion der Schmerzintensität der Patienten sicherzustellen. Für die

weitere Forschung auf diesem Gebiet ist daher eine Messperiode von mindestens 20 s vorgeschlagen worden (H. Storm, Oslo, Norwegen; persönliche Kommunikation).

Da diese Studie jedoch in einem ähnlichen Setting, wie die bereits publizierte Studie (identischer Aufwachraum, vergleichbares Patientenkollektiv, vergleichbares Operationsspektrum) durchgeführt wurde und der gleiche Skin Conductance Monitor verwendet wurde, bleiben die Gründe für die beschriebenen Unterschiede in der Genauigkeit der NFSC unklar. Auch der Ausschluss der drei Patienten mit mutmaßlichen Problemen beim Verständnis der NRS, würde zu keiner signifikanten Veränderung der ROC der NFSC führen. Dennoch zeigte die NFSC die höchste kombinierte Sensitivität und Spezifität, wenn auch nicht so hoch wie in vorherigen Studien, für die Vorhersage von NRS Werten >3 und >5 im Vergleich mit dem SSI, dem MAD und der HF. Dieses Ergebnis deckt sich mit den vorherigen Beobachtungen beim Vergleich von MAD und HF mit der NFSC.

Dass der Sympathikotonus bei wachen Patienten nicht nur durch die Intensität der empfundenen Schmerzen sondern auch von einer Vielzahl anderer Faktoren, wie beispielsweise Angst, Geräuschpegel und Medikamenten (Aufwachraum) beeinflusst wird, limitiert die Aussagekraft der NFSC als Parameter zur Schmerzmessung. Fluktuationen der Hautleitfähigkeit können so neben Schmerzen auch andere Einflussfaktoren (Confounder) reflektieren. Aus diesem Grund weist die NFSC wahrscheinlich eine höhere Spezifität (86%) bei der Detektion schmerzhafter Stimuli bei anästhesierten Patienten¹⁰ im Vergleich zu wachen Patienten, wie in dieser Studie, auf.

Bei der Berechnung und Normalisierung des Surgical Stress Index soll der Einfluss der Confounder auf das Messergebnis minimiert werden. Die zugrundeliegenden Parameter HBI und PPGA werden normalisiert, indem die individuellen Parameter nach einer „Lernperiode“ mit *a priori* Parametern einer großen Patientengruppe kombiniert werden. Diese Normalisierung führt zu einem SSI-Wert zwischen 0 und 100 und soll diesen Wert theoretisch gegenüber intra- und interindividuellen Schwankungen des Sympathikotonus stabilisieren.

Der SSI hat bisher vielversprechende Ergebnisse bei der Einschätzung der Nozizeption bei anästhesierten Patienten gezeigt. Struys et al.¹⁴ konnten zeigen, dass der SSI bei Patienten, die mit Remfentanil und Propofol anästhesiert wurden, ein besserer Parameter zur Einschätzung der Nozizeption-Antinozizeption Balance war, als SE, RE oder Herzfrequenz.

Huiku et al.¹³ beschrieben, dass der SSI sowohl auf chirurgische Stimuli als auch auf Änderungen der Opioid-Konzentration reagierte und Kallio et al.⁴² schlussfolgerten, dass der SSI in der Lage war, Reaktionen des autonomen Nervensystems auf nozizeptive Stimuli bei anästhesierten Kindern zu detektieren.

In dieser Studie an wachen Patienten war der SSI allerdings nicht in der Lage, mittlere bis starke Schmerzen mit vergleichbarer Genauigkeit zu detektieren (Sensitivität bei der Detektion von NRS-Werten >3 nur 42%). Eine Untersuchung von Ilies et al.⁴³ bestätigt diese Beobachtung. Die Autoren verglichen die SSI-Werte von Patienten 1. im Rahmen von regionalen Anästhesieverfahren, 2. kombiniert mit einer Sedierung und 3. im Rahmen einer Allgemeinnarkose. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der SSI die Nozizeption–Antinozizeption–Balance bei wachen Patienten nicht reflektiert. Dies ist eventuell darauf zurückzuführen, dass alle individuellen HBI- und PPGA-Werte unter Verwendung von *a priori* HBI- und PPGA-Werten normalisiert werden, die bei der Untersuchung einer großen Gruppe von anästhesierten Patienten erhoben wurden. Aus diesem Grund ist der SSI möglicherweise noch nicht zur Untersuchung von wachen Patienten geeignet. Eine Anpassung des Normalisierungsprozesses unter Verwendung anderer *a priori* Daten und eine andere Gewichtung der HBI- und PPGA-Werte bei der Berechnung des SSI erscheinen für diesen Zweck notwendig.

Der in **Studie 2** beobachtete Verlauf der Stresshormon-Plasmakonzentration ist vergleichbar mit zuvor veröffentlichten Ergebnissen von Untersuchungen Sevofluran-basierter Narkosen⁴⁴. Die Tatsache, dass andere Autoren höhere Hormonkonzentrationen beobachteten⁴¹ als in unserer Untersuchung, zeigt in Kombination mit den niedrigen bis mittleren SE-Werten möglicherweise nur, dass eine adäquate Hypnose (Tiefe der Anästhesie) erreicht wurde.

Im klinischen Alltag werden nichtinvasive Parameter, wie MAD und HF häufig zur Einschätzung von perioperativem Stress verwendet. Die Korrelation dieser Parameter mit intraoperativer Analgesie und Anästhesie ist jedoch als schwach publiziert worden^{45,46,47}. In dieser Studie zeigte der MAD (nicht die HF) zwar einen ähnlichen Verlauf, wie die mittlere Noradrenalin-Plasmakonzentration, die Wahrscheinlichkeit, mit der Veränderungen der Blutdruckwerte Veränderungen der Noradrenalin Plasma-Konzentration vorhersagen können, war jedoch gering.

Die SSI-Werte zeigten ebenso einen ähnlichen Verlauf, wie die Noradrenalin-Plasmakonzentrationen. Die Werte fielen nach Einleitung der Narkose (T_1) und darüber hinaus (T_2), stiegen danach wieder an (T_3) bis ein steiler Anstieg zum Zeitpunkt der Extubation (T_4) beobachtet wurde. Die Veränderungen der SSI-Werte waren allerdings nur von T_0 zu T_1 und von T_3 zu T_4 signifikant.

Die Veränderungen der Noradrenalin-Plasmakonzentration waren nicht signifikant. Eine Korrelation zwischen SSI und Noradrenalin innerhalb eines Patienten konnte nicht gefunden werden.

SSI basiert auf der Analyse von PPGA und HBI und wird so vom peripheren und kardialen Sympathikotonus beeinflusst. Obwohl ein Zusammenhang von Sympathikotonus und Stresshormon-Plasmakonzentrationen offensichtlich erscheint, zeigte eine vorherige Publikation zur Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität basierten Untersuchung der Sympathiko-Vagalen Balance eine geringere Korrelation von Heart Rate Variability und Hormonkonzentration als erwartet (Spearman- ρ ca. 0,3)⁴⁴.

Die intraoperativen Bolusgaben von Fentanyl wurden durch eine signifikante Verminderung des SSI und der hämodynamischen Parameter (HF, MAD) reflektiert. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Ergebnis einer Untersuchung von Grünwald et al.⁴⁷, bei der eine negative Korrelation zwischen dem SSI und der kalkulierten Remifentanil-Plasmakonzentration gefunden wurde.

Die NFSC reflektierten weder den Verlauf der Stresshormon-Plasmakonzentrationen noch die Bolusgaben von Fentanyl mit ausreichender Genauigkeit. Dies ist möglicherweise mit der Tatsache zu erklären, dass die mittlere NFSC an 3 von 5 Messzeitpunkten als 0 gemessen wurde. Da die Software zur Bestimmung der NFSC Fluktuationen der Skin Conductance anhand einer vorgegebenen Schwelle definiert, könnte eine niedrigere Schwelle die Genauigkeit der NFSC eventuell verbessern. Andererseits deuten eigene Untersuchungen und Ergebnisse des Herstellers der Skin Conductance Messeinheit daraufhin, dass eine Schwelle von weniger als 0,02 μ Siemens das Auftreten von Messartefakten begünstigt. Aus diesem Grund sollte die NFSC nicht als kontinuierliche Reflektion der intraoperativen Nozizeption betrachtet werden, sondern eher als möglicher „Rauchmelder“ mit NFSC Werten >0 , welche bei hohem operativen Stress oder bei niedriger Hypnose beobachtet wurden⁴⁸.

Studien, die belegen, dass dieser „Rauchmelder“ sensitiv genug ist, um signifikante Erhöhungen des operativen Stress‘ bei tiefer Hypnose zu reflektieren, fehlen allerdings.

Unsere Resultate stehen im Kontrast zu den Ergebnissen einer Studie des Herstellers der Skin Conductance Messeinheit. Storm et al.¹⁰ beschrieben eine positive Korrelation zwischen der NFSC und den perioperativen Katecholamin-Plasmakonzentrationen. Die Autoren korrelierten allerdings die Mittelwerte und nicht die individuellen Werte der logarithmisch transformierten Daten für die einzelnen Variablen und untersuchten nicht die Korrelation der Variablen innerhalb eines Patienten.

Ein Monitor zur Einschätzung der Veränderung der Stresshormon-Konzentrationen eines Patienten während einer Operation erscheint dann klinisch nützlich, wenn Veränderungen der Monitoring-Parameter eines bestimmten Patienten mit Veränderungen der Stresshormon-Konzentrationen des selben Patienten assoziiert sind. Wir sind dieser Vorgabe mit der statistischen Untersuchung der Korrelation innerhalb eines Patienten nach Bland und Altman³⁵ begegnet.

Einschränkungen unserer Studie können in der kleinen Zahl von untersuchten Patienten und in der limitierten Anzahl der Stresshormon-Plasmaproben gesehen werden. Obwohl die Menge der Plasmaproben aufgrund ihrer Invasivität begrenzt werden musste, wäre eine strikte vor- und nach-Ereignis (z.B. Intubation) Entnahme wünschenswert gewesen.

Um sowohl ein alltägliches klinisches Szenario zu reflektieren als auch eine adäquate Tiefe der Hypnose zu garantieren, wurde für die SE ein Zielwert zwischen 30 und 55 festgelegt. Diese relativ tiefe Hypnose hat eventuell eine ausgeprägtere Reaktion aller untersuchten Parameter unterdrückt und so möglicherweise weitere signifikante Korrelationen verschleiert.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse der **Studie 1** wird deutlich, dass weder die NFSC noch der SSI in der Lage waren, akute postoperative Schmerzen mit mehr als mittlerer bis geringer Sensitivität und Spezifität zu reflektieren. Obwohl die NFSC die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Vorhersage mittlerer bis starker Schmerzen aufwies, war die Sensitivität dieses Parameters in dieser Studie deutlich geringer als bisher veröffentlicht.

Die Ergebnisse der **Studie 2** zeigen, dass der SSI, jedoch nicht die NFSC, eine signifikante Änderung nach einer Bolusgabe von Fentanyl aufwies. Allerdings reflektierten weder der SSI noch die NFSC den Verlauf der Stresshormon-Plasmakonzentrationen mit ausreichender Genauigkeit. Die Wahrscheinlichkeit, mit der Veränderungen der Katecholamin-Konzentrationen vorhergesagt werden konnten, war bei allen untersuchten Parametern niedrig und eine Korrelation von NFSC und SSI mit den Stresshormon-Konzentrationen innerhalb eines Patienten konnte nicht gefunden werden.

5 Zusammenfassung

Postoperative Schmerzen und intraoperative Nozizeption beeinflussen den Sympathikotonus und die neurohumorale perioperative Stressantwort. Das Ausmaß dieser Stressantwort kann sich negativ auf die Genesung nach einer Operation auswirken. Bisher existiert kein objektives Verfahren zur Einschätzung von Schmerz, Nozizeption und inadäquater Analgesie. Zwei neue Verfahren, Surgical Stress Index (SSI, GE Healthcare, Finnland) und Number of Fluctuations in Skin Conductance (NFSC, MSI, Oslo, Norwegen) analysieren auf unterschiedliche Weise den Sympathikotonus. Der SSI wird aus den Daten des photoplethysmographischen Monitorings berechnet und hat eine Korrelation mit intraoperativen Schmerzstimuli gezeigt. Die NFSC ist die Anzahl der Fluktuationen der Hautleitfähigkeit pro Sekunde und wurde als Parameter zur Einschätzung postoperativer Schmerzen beschrieben. In zwei Studien wurden sowohl die Fähigkeiten von SSI und NFSC postoperative Schmerzen einschätzen zu können, als auch der intraoperative Zusammenhang dieser Parameter mit den Stresshormon-Plasmakonzentrationen (Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, ACTH) untersucht.

Im Rahmen der postoperativen Studie wurden 100 Patienten nach ihrer Operation gebeten die Intensität ihrer Schmerzen auf der Numeric Rating Scale (NRS, 0-10) an mehreren Zeitpunkten anzugeben. Zeitgleich wurden die SSI und NFSC Werte registriert. Die NFSC und SSI Werte zeigten signifikante Unterschiede zwischen NRS ≤ 5 und >5 (NFSC 0,12 vs. 0,21; $p=0,017$ und SSI 57 vs. 64; $p=0,001$). Sowohl NFSC als auch SSI identifizierten mittlere bis starke Schmerzen nur mit mittlerer Sensitivität und Spezifität.

Im Zuge der intraoperativen Studie wurden bei 20 Patienten die SSI und NFSC Werte, der mittlere arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und die Stresshormon-Plasmakonzentrationen an fünf Zeitpunkten während der Operation bestimmt. Veränderungen des SSI und der NFSC reflektierten nur zum Teil Veränderungen der Noradrenalin-Plasmakonzentration. SSI, Herzfrequenz und Blutdruck, jedoch nicht die NFSC zeigten eine Veränderung als Antwort auf eine Modulation der Tiefe der Analgesie. Sie zeigten signifikant unterschiedliche Werte vor und nach einer Bolusgabe von Fentanyl. Die Wahrscheinlichkeit mit der SSI und NFSC Veränderungen der Stresshormon-Plasmakonzentrationen vorhersagen konnten war jedoch gering.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Merskey H, Bogduk N.
Pain terminology.
Classification of chronic pain, 2nd edition.
Seattle: IASP Press, 1994.
- 2 Loeser JD, Butler SH, Chapman RC, Turk DC.
Pain terms and taxonomies.
Bonica's management of pain, 3rd edition.
Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2001.
- 3 Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK.
Management of acute postoperative pain: Fundamental concepts.
Clinical anaesthesia, 5th edition.
Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2006.
- 4 Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK.
Management of acute postoperative pain: Pathophysiology of pain.
Clinical anaesthesia, 5th edition.
Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2006.
- 5 Mertin S, Sawatzky JA, Diehl-Jones WL, Lee TW.
Roadblock to recovery: The surgical stress response.
Dynamics. 2007 Spring;18(1):14-20.
- 6 Kehlet H.
The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief.
Acta Chir Scand Suppl. 1989;550:22-8.
- 7 Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, Yppäriä-Wolters H, Takala P, Huiku M, Kymäläinen M, Seitsonen E, Korhonen I.
Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia.
Br J Anaesth. 2006 Mar;96(3):367-76.
- 8 Guignard B.
Monitoring analgesia.
Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006 Mar;20(1):161-80.
- 9 Wallin BG.
Sympathetic nerve activity underlying electrodermal and cardiovascular reactions in man.
Psychophysiology. 1981 Jul;18(4):470-6.
- 10 Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC.
Skin conductance correlates with perioperative stress.
Acta Anaesthesiol Scand. 2002 Aug;46(7):887-95.
- 11 Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA.
Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity.
Br J Anaesth. 2006 Dec;97(6):862-5.

- 12 Ledowski T, Bromilow J, Wu J, Paech MJ, Storm H, Schug SA.
The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance:
results of a prospective study.
Anaesthesia. 2007 Oct;62(10):989-93.
- 13 Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P,
Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A.
Assessment of surgical stress during general anaesthesia.
Br J Anaesth. 2007 Apr;98(4):447-55.
- 14 Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert NB, Mortier EP.
Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli
during propofol-remifentanyl infusion.
Br J Anaesth. 2007 Sep;99(3):359-67.
- 15 Chen X, Thee C, Gruenewald M, Ilies C, Steinfath M, Bein B.
Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice
during routine general anesthesia: a pilot study.
Anesthesiology. 2010 May;112(5):1175-83.
- 16 Christie MJ.
Electrodermal activity in the 1980s: a review.
J R Soc Med. 1981 Aug;74(8):616-22.
- 17 Cacioppo JT, Tassinari LG, Berntson GG.
The electrodermal system: Physical context.
Handbook of Psychophysiology, 2nd edition.
Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- 18 Cacioppo JT, Tassinari LG, Berntson GG.
The electrodermal system: Historical Background.
Handbook of Psychophysiology, 2nd edition.
Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- 19 Vigouroux R.
Sur le role de la resistance electrique des tissus dans l'electro-diagnostic.
Comptes Rendus Societe de Biologie. 1879;31:336-39.
- 20 Féré C.
Note on changes in electrical resistance under the effects of sensory stimulation and
emotion.
Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie. 1888;5:217-19.
- 21 Tarchanoff J.
Galvanic phenomena in the human skin during stimulation of the sensory organs and
during various forms of mental activity.
Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere.
1890;46:46-55.
- 22 Neumann E, Blanton R.
The early history of electrodermal research.
Psychophysiology. 1970 Jan;6(4):453-75.

- 23 Niimi Y.
Bibliographical survey on galvanic skin response.
Philosophia. 1955;28:57.
- 24 Lykken DT, Venables PH.
Direct measurement of skin conductance: a proposal for standardization.
Psychophysiology. 1971 Sep;8(5):656-72.
- 25 Nisbet HI, Norris W, Brown J.
Objective measurement of sedation. IV. The measurement and interpretation
of electrical changes in the skin.
Br J Anaesth. 1967 Oct;39(10):798-805.
- 26 Geddes SM, Gray WM, Millar K, Asbury AJ.
Skin conductance responses to auditory stimuli and anticipatory responses before
venepuncture in patients premedicated with diazepam or morphine.
Br J Anaesth. 1993 Oct;71(4):512-6.
- 27 Geddes SM, Gray WM, Asbury AJ.
Skin conductance responses in patients sedated with midazolam or propofol.
Br J Anaesth. 1994 Sep;73(3):345-9.
- 28 Goddard GF.
A pilot study of the changes of skin electrical conductance in patients
undergoing general anaesthesia and surgery.
Anaesthesia. 1982 Apr;37(4):408-15.
- 29 Storm H.
Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000 Sep;83(2):F143-7.
- 30 Storm H, Fremming A, Odegaard S, Martinsen OG, Morkrid L.
The development of a software program for analyzing spontaneous and
externally elicited skin conductance changes in infants and adults.
Clin Neurophysiol. 2000 Oct;111(10):1889-98.
- 31 Magerl W, Geldner G, Handwerker HO.
Pain and vascular reflexes in man elicited by prolonged noxious
mechano-stimulation.
Pain. 1990 Nov;43(2):219-25.
- 32 Al-Shaikh B, Stacey S.
Non-invasive monitoring.
Essentials of anaesthetic equipment, 3rd edition.
Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007.
- 33 Dorsch JA, Dorsch SE.
Monitoring devices.
Understanding anaesthesia equipment, 4th edition.
Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 1999.

- 34 Smedes F, Kraak JC, Poppe H.
Simple and fast solvent extraction system for selective and quantitative isolation of adrenaline, noradrenaline and dopamine from plasma and urine.
J Chromatogr. 1982 Aug 13;231(1):25-39.
- 35 Bland JM, Altman DG.
Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1—Correlation within subjects.
BMJ. 1995 Feb 18;310(6977):446.
- 36 Smith WD, Dutton RC, Smith NT.
Measuring the performance of anesthetic depth indicators.
Anesthesiology. 1996 Jan;84(1):38-51.
- 37 Kehlet H.
Surgical stress: the role of pain and analgesia.
Br J Anaesth. 1989 Aug;63(2):189-95.
- 38 Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM.
Postoperative delirium: the importance of pain and pain management.
Anesth Analg. 2006 Apr;102(4):1267-73.
- 39 Lynch M.
Pain: the fifth vital sign. Comprehensive assessment leads to proper treatment.
Adv Nurse Pract. 2001 Nov;9(11):28-36.
- 40 Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GA, Roberts DE, Webster JA.
Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management.
BMJ. 1992 Nov 14;305(6863):1187-93.
- 41 Parker SD, Breslow MJ, Frank SM, Rosenfeld BA, Norris EJ, Christopherson R, Rock P, Gottlieb SO, Raff H, Perler BA, et al.
Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group.
Crit Care Med. 1995 Dec;23(12):1954-61.
- 42 Kallio H, Lindberg LI, Majander AS, Uutela KH, Niskanen ML, Paloheimo MP.
Measurement of surgical stress in anaesthetized children.
Br J Anaesth. 2008 Sep;101(3):383-9.
- 43 Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, Thee C, Höcker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B.
Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia.
Br J Anaesth. 2010 Oct;105(4):533-7. Epub 2010 Aug 3.
- 44 Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner PH.
Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anaesthesia.
Anesth Analg. 2005 Dec;101(6):1700-5.

- 45 Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Sep;52(8):1038-45.
- 46 Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Skin conductance monitoring compared with Bispectral Index to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanyl. *Br J Anaesth.* 2006 Dec;97(6):817-21.
- 47 Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, Bein B. Influence of different remifentanyl concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009 Oct;103(4):586-93.
- 48 Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Skin conductance or entropy for detection of non-noxious stimulation during different clinical levels of sedation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Jan;51(1):1-7.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jens Scholz, sowie seinen Vertretern Herrn Prof. Dr. med. Markus Steinfath und Herrn Prof. Dr. med. Norbert Weiler für die Überlassung dieser Arbeit und für ihre Unterstützung bei der Fertigstellung.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ledowski, für die Möglichkeit den experimentellen Teil dieser Arbeit in seiner Forschungsgruppe am Royal Perth Hospital in Australien durchgeführt haben zu können. Er hat mein Dissertationsvorhaben vom ersten bis zum letzten Tag engagiert begleitet und stand mir während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit mit wohlwollender Kritik und wertvollen Ratschlägen zur Seite.

Außerdem danke ich allen Mitgliedern des anästhesiologischen Forschungsteams am Royal Perth Hospital für die freundschaftliche Aufnahme und zahlreiche praktische Ratschläge.

Nicht zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken, deren Unterstützung und Zuspruch mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Adresse: Torben Schmarbeck
Hardenbergstr. 6
24105 Kiel

Telefon: 0431-55609727
Mobil: 0179-9096349
E-Mail: t.schmarbeck@gmx.de

Geburtsdatum: 01.02.1984
Geburtsort: Eckernförde

Bildungsgang:

Juli 1994 – 13.Juni 2003 Ernst Barlach Gymnasium Kiel
Abitur (Note: 1,5)
Auszeichnung für besonderes Engagement
für die Schule

Seit Oktober 2004 Christian Albrechts Universität zu Kiel
Studium der Humanmedizin, 12. Semester
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(Note: sehr gut)

24.05.2011 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
(Gesamtnote: 1,16)

Zivildienst:

01.09.03 – 30.06.04 Rudolf Steiner Schule für
Seelenpflegebedürftige Kinder, Kiel

Akademische Ausbildung:

2004 – 2006	Vorklinisches Studium CAU Kiel dreimonatiges Krankenpflegepraktikum Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie CAU Kiel
seit Oktober 2006	Klinisches Studium CAU Kiel Famulaturen: Klinik für Unfallchirurgie, UKSH Kiel II. Med. Klinik, Mildred-Scheel-Haus, UKSH Kiel Praxis Dr. Uwe Kurzke, Nordseeinsel Pellworm Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Anatomie CAU Kiel und am Institut für Physiologie CAU Kiel
Februar – Juli 2008	Royal Perth Hospital, Western Australia Department of Anaesthesia Forschungsaufenthalt für Dissertation DAAD Stipendium Anstellung als Research Assistant
Mai 2009	DAAD Konferenz, Australische Botschaft, Berlin Vortrag über Aufenthalt in Australien, Präsentation des Forschungsprojekts
Januar 2010	Konferenz der Med. Akademie Sechenov, Moskau Stipendium der CAU Kiel Präsentation der Forschungsergebnisse Auszeichnungen für Vortrag und Projekt
Februar 2010 – Januar 2011	Praktisches Jahr Klinik für Orthopädie, UKSH Kiel I. Med. Klinik, Städtisches Krankenhaus Kiel Chirurgische Klinik, Städtisches Krankenhaus Kiel

Veröffentlichungen:

1. Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J.
Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain:
skin conductance vs surgical stress index.
Anaesthesia. 2009 Jul;64(7):727-31.
2. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, Kapoor V.
Monitoring of intra-operative nociception:
skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels.
Anaesthesia. 2010 Oct;65(10):1001-6.