

Aus der
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath)

im
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian – Albrechts – Universität zu Kiel

**EVALUIERUNG DES SURGICAL STRESS INDEX
BEI ALLGEMEIN– UND SPINALANÄSTHESIEN**

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

vorgelegt von
JAN ANDERS LUDWIGS
aus **Gummersbach**
2011

Dekan: Prof. Dr. med. Stefan Schreiber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler,
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin,
UKSH, Campus Kiel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Seekamp,
Klinik für Unfallchirurgie, UKSH, Campus Kiel

mündliche Prüfung: Kiel, den 15. März 2012
Prof. Dr. med. Inéz Frerichs & Prof. Dr. med. Robert Hanß
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin,
UKSH, Campus Kiel

Zum Druck genehmigt,

Kiel, den 1. November 2011

gez. Prof. Dr. Dr. med. Ingolf Cascorbi,
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion, UKSH, Campus Kiel
Institute für Experimentelle & Klin. Pharmakologie, UKSH, Campus Kiel

Für Matthias & Helen

I. Inhaltsverzeichnis

PRÜFUNGSPROTOKOLL	I
WIDMUNG	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	- 1 -
1.1 GESCHICHTE DER ANÄSTHESIE – VON DER MONONARKOSE ZUR BALANCIERTEN ANÄSTHESIE	- 1 -
1.1.1 <i>Die Geburtsstunde der Anästhesie und erste Narkosen</i>	- 1 -
1.1.2 <i>Die balancierte Anästhesie</i>	- 2 -
1.2 NARKOSEÜBERWACHUNG HEUTE – MÖGLICHKEITEN, HINDERNISSE, PROBLEME UND LÖSUNGSANSÄTZE	- 4 -
1.2.1 <i>Die nozizeptiv-antinozizeptive Balance</i>	- 4 -
1.2.2 <i>Bedeutung des Stressmonitorings</i>	- 5 -
1.2.3 <i>Klinische Indikatoren zur Abschätzung der nozizeptiv-antinozizeptiven Balance während einer Allgemeinanästhesie</i>	- 6 -
1.3 SSI-STUDIEN	- 7 -
1.4 FRAGESTELLUNGEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT	- 10 -
2 MATERIAL UND METHODEN	- 12 -
2.1 ETHIKANTRAG UND PATIENTENREKRUTIERUNG	- 12 -
2.2 PATIENTEN	- 12 -
2.3 RANDOMISIERUNG	- 12 -
2.4 ABLAUF	- 13 -
2.4.1 <i>Studiengruppe GA, Allgemeinanästhesie</i>	- 13 -
2.4.2 <i>Studiengruppen SpA und SpA-S, Spinalanästhesie ohne oder mit Sedierung</i>	- 14 -
2.4.3 <i>Probanden, Lagerungsversuche</i>	- 15 -
2.4.4 <i>Anästhesiologisches Studienteam</i>	- 15 -
2.4.5 <i>Datenerhebung, Beobachtungszeitraum / -intervalle</i>	- 16 -
2.5 DATENAUSWERTUNG	- 18 -
3 ERGEBNISSE	- 19 -
3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	- 19 -
3.2 VERLAUFSBEOBACHTUNGEN VON SSI, HF UND SBP	- 20 -
3.2.1 <i>Surgical Stress Index</i>	- 20 -
3.2.2 <i>Herzfrequenz</i>	- 23 -
3.2.3 <i>Systolischer Blutdruck</i>	- 25 -
3.3 KORRELATIONSANALYSE	- 27 -
3.4 SSI-VERÄNDERUNGEN NACH STEINSCHNITTLAGE	- 28 -
3.4.1 <i>SSI-Verlauf nach Steinschnittlage</i>	- 28 -
3.4.2 <i>Herzfrequenzverlauf nach Steinschnittlage</i>	- 30 -
3.4.3 <i>Systolischer Blutdruck nach Steinschnittlage</i>	- 32 -
3.4.4 <i>SSI-Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit und ohne Steinschnittlage</i>	- 34 -
3.5 SSI-VERÄNDERUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LAGERUNG BEI GESUNDEN PROBANDEN	- 36 -
4 DISKUSSION	- 37 -
4.1 DER SURGICAL STRESS INDEX IST WÄHREND SPINALANÄSTHESIE HÖHER ALS WÄHREND ALLGEMEINANÄSTHESIE UND HÖHER ALS UNTER AUSGANGSBEDINGUNGEN	- 38 -
4.2 DER SURGICAL STRESS INDEX IST IM AUFWACHRAUM BEI PATIENTEN NACH ALLGEMEINANÄSTHESIE HÖHER ALS UNTER AUSGANGSBEDINGUNGEN	- 40 -

I. INHALTSVERZEICHNIS

4.3	EINE LEICHTE SEDIERUNG BEEINFLUSST DEN SURGICAL STRESS INDEX WÄHREND SPINALANÄSTHESIE.....	- 41 -
4.4	SSI-VERÄNDERUNGEN WERDEN WÄHREND SPINALANÄSTHESIE NICHT VON HERZFREQUENZ UND SYSTOLISCHEM BLUTDRUCK WIDERGESPIEGELT	- 42 -
4.5	ÄNDERUNGEN DES SURGICAL STRESS INDEX BERUHEN AUF AUTONOMEN REGULATIONS-MECHANISMEN	- 43 -
4.6	LIMITATIONEN.....	- 46 -
4.7	ABSCHLIEßENDE BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE UND KLINISCHER AUSBLICK.....	- 47 -
5	ZUSAMMENFASSUNG	- 49 -
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	- 51 -
7	DANKSAGUNGEN	- 55 -
8	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	- 56 -
9	LEBENS LAUF	- 57 -
10	PUBLIKATIONEN.....	- 59 -

II. Abkürzungsverzeichnis**A**

ANOVA	engl. analysis of variance (=Varianzanalyse); statistischer Test
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum

B

BIS	Bispectral Index
BL	Baseline
BMI	Body-Maß-Index
bpm	engl. beats-per-minute (=Herzschläge pro Minute)
bsp.	beispielsweise

C

Ce _{remi}	Wirkortkonzentration von Remifentanyl
cmH ₂ O	cm Wassersäule

D

d	engl. day (=Tag)
---	------------------

E

evtl.	eventuell
-------	-----------

F

FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion im Atemgasgemisch
------------------	--

G

GA	engl. general anaesthesia (=Allgemeinanästhesie); Gruppe mit Allgemeinanästhesie
----	--

H

h	engl. hour (=Stunde)
HBI	engl. heart-beat-interval (=Herzschlagintervall)
HF	Herzfrequenz

I

i.v.	intravenös
------	------------

K

kgKG	Körpergewicht in Kilogramm
------	----------------------------

L

Lig.	lat. Ligamentum (=Band)
LWK	Lendenwirbelkörper

M

MAC	engl. minimal alveolar concentration (=minimale alveoläre Konzentration)
mg	Milligramm
min	Minuten
µg	Mikrogramm
mmHg	mm Quecksilbersäule

N

n	Anzahl
NIBP	engl. non-invasive blood pressure (=nichtinvasiver Blutdruck)
NRS	engl. Numeric Rating Scale (=Numerische Rangskala)

P

PPGA	engl. photoplethysmographic amplitude (=photoplethysmographische Pulswellenamplitude)
------	---

R

RE	Response Entropy
----	------------------

S

SBP	engl. systolic blood pressure (=systolischer Blutdruck)
SD	engl. standard deviation (=Standardabweichung)
SE	State Entropy
sec	Sekunde
SEM	engl. standard error of the mean (=Standardfehler)
SpA	Spinalanästhesie; Gruppe mit Spinalanästhesie ohne Sedierung
SpA-S	Gruppe mit Spinalanästhesie und Sedierung
SpO ₂ (%)	Sauerstoffsättigung (in%)
SpP	engl. spinal puncture (=Anlage der Spinalanästhesie)
SSI	Surgical Stress Index
SSL	Steinschnittlage

T

TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TOF	Train-of-Four-Stimulation

Z

z.B.	zum Beispiel
------	--------------

1 Einleitung

1.1 **Geschichte der Anästhesie – von der Mononarkose zur balancierten Anästhesie**

1.1.1 *Die Geburtsstunde der Anästhesie und erste Narkosen*

Der 16. Oktober 1846, auch als „Äthertag von Boston“ bekannt, gilt heute als die Geburtsstunde der modernen Anästhesie. An diesem Tag führte William T. Green Morton im Operationshösaal des Massachusetts General Hospital in Boston, mittels eines Ätherinhalators, die erste erfolgreiche Narkose durch und begründete damit die moderne Anästhesie. Im gleichen Jahr wurde auch der Begriff „Anesthesia“ von dem Schriftsteller und Mediziner Oliver Wendell Holmes Morton geprägt, um die von W. T. G. Morton angewendete kombinierte Ausschaltung des Bewusstseins und der Schmerzempfindung zu beschreiben.

Die ersten Narkosen wurden nur mit einem Medikament, als sogenannte Mononarkose, aufrechterhalten. Es wurden inhalative Anästhetika wie Lachgas (1844), Chloroform (1847) und Äther (1846) verwendet, wobei aber Uneinigkeit bestand, welches das am besten geeignete Anästhetikum sei. Außerdem stellten die Applikationsform, erhebliche Nebenwirkungen, Komplikationen während der Narkose, eine unzureichende Narkosetiefe und eine mangelhafte Kontrolle der Vitalparameter des Patienten die Ärzte vor erhebliche Probleme und schürten die Skepsis in der Bevölkerung. Ausgehend von Morton's Äthernarkose, die schon alle Ziele einer Vollnarkose erfüllt, vollzog sich bis heute eine Entwicklung weg von der Mononarkose zur Kombination verschiedener Medikamente. Als ursächlich für diesen Wandel sind die oben genannten Probleme anzusehen, da das Erreichen aller Ziele der Allgemeinanästhesie mit nur einem Medikament durch hohe – häufig im toxischen Bereich liegende – Dosierungen erkaufte wird. Mit der Kombination mehrerer Arzneimittel lassen sich die unerwünschten Wirkungen der einzelnen Komponenten vermindern. Erste Ansätze waren Lachgas-Sauerstoff-Narkosen (1868), die inhalative Applikation von Lachgas-Äther (oder Chloroform)-Kombinationen (1874), die orale Verabreichung von Diäthylbarbitursäure (1902) zur Narkoseeinleitung, erste intravenöse Chloroform- und Äthernarkosen (1910), bis hin zur ersten intravenösen Anästhesie mit Evipan® (Hexobarbital) (1932), einem kurz wirksamen Barbituratsäurederivat. Bei diesen Verfahren stand aber zur Narkoseführung in der Regel ein Medikament, aufgrund seiner individuellen

Wirkungen, im Vordergrund. Eine gezielte Applikation im Sinne einer Kombinationsnarkose, bei der jedes Medikament mit einer speziellen Zielsetzung appliziert wird, setzte sich erst nach dem 2. Weltkrieg durch, obwohl schon 1926 John Silas Lundy (1894-1972) das Konzept der „Balanced Anesthesia“ vorstellte.

1.1.2 Die balancierte Anästhesie

„Balanced Anaesthesia“ bezeichnet im engeren Sinne die Kombination von Inhalationsnarkotika und Opioiden, ergänzt – wenn notwendig – durch Muskelrelaxanzien; im weiteren Sinne auch eine total intravenöse Anästhesie (TIVA), bei der auf Inhalationsanästhetika verzichtet wird.

Die einzelnen Komponenten, der heute täglich Anwendung findenden balancierten Anästhesie, wurden schon lange Zeit vor ihrer Kombination entdeckt. 1772 wurde das heute als Lachgas bekannte Stickoxydul durch Joseph Priestley identifiziert und dessen analgetische Eigenschaften 1884 erstmals durch Horace Wells mit medizinischer Zielsetzung angewendet. Weitere inhalative Hypnotika, wie Äther und Chloroform, folgten. Im 20. Jahrhundert wurden nach und nach weitere volatile Anästhetika in die klinische Praxis eingeführt, u.a. Halothan (1956), Isofluran (1971), Sevofluran (1990) und Desfluran (1992). Außerdem kamen erste intravenös applizierbare Hypnotika, namentlich Etomidat (1973) und Disoprivan (1977), zur Anwendung. Alle diese Hypnotika bewirken eine unspezifische irreversible Unterdrückung der Hirnfunktionsleistungen, wobei vielfach bis heute die genauen pharmakodynamischen Prozesse nicht abschließend geklärt sind. Die Hypnose ist heute ein anerkannter „Pfeiler der Narkose“ und kann je nach Eingriff, Dauer der Operation, Vorerkrankungen des Patienten und medizinischer Indikation mit einem spezifischen Hypnotikum induziert und aufrecht erhalten werden. Um bei möglichst niedriger Dosierung des Hypnotikums eine adäquate Schmerzausschaltung zu gewährleisten, wird dieses routinemäßig mit einem Opioid kombiniert.

Ausgehend vom Morphin, dem Rohalkaloid des Opiums, das 1806 durch den deutschen Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner isoliert wurde, konnten weitere Opiode synthetisiert werden, die durch Wirkung auf endogene Opioidrezeptoren eine reversible Analgesie bewirken und heute den zweiten „Pfeiler der Narkose“ darstellen.

Der Ursprung des dritten – nicht immer erforderlichen – Pfeilers einer Allgemeinanästhesie, der Muskelrelaxierung, ist in der erstmaligen intraoperativen Anwendung von Curare 1912 durch den deutschen Chirurgen Arthur Læwen zu sehen. Die reversible Muskelrelaxierung von Curare wurde aber schon 1807 von

Alexander von Humboldt beschrieben. Ab 1942 wurde das inzwischen rein hergestellte Alkaloid d-Tubocurarin bei chirurgischen Eingriffen eingesetzt und fand nach dem 2. Weltkrieg auch seinen Einzug in Deutschland. Depolarisierende als auch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien wirken an den motorischen Endplatten der quergestreiften Muskulatur und vermitteln darüber spezifisch eine totale Muskelrelaxierung.

Bis zum heutigen Tage besteht keine allgemein anerkannte Definition der Allgemeinanästhesie^{1, 2}. Die Allgemeinanästhesie wird vielmehr als eine Kombination der oben erläuterten Komponenten angesehen. Im klinischen Alltag ist die vereinfachte Betrachtungsweise verbreitet, nach der gängige Anästhetika die einzelnen Komponenten unabhängig voneinander beeinflussen^{3, 4}. Aus diesem Grund werden sie jeweils mit einer definierten Zielsetzung appliziert und je nach Bedarf titriert.

1.2 Narkoseüberwachung heute – Möglichkeiten, Hindernisse, Probleme und Lösungsansätze

Zur Durchführung einer idealen, auf den individuellen Patienten und die Operationssituation angepassten, balancierten Anästhesie wird eine individuelle Überwachung der einzelnen Medikamente und ihrer Wirkung benötigt. Die Medikamentendosis, die benötigt wird, um eine definierte Wirkung zu erzielen, unterliegt interindividuellen Schwankungen und sollte zur Sicherstellung einer adäquaten Narkose zu jeder Zeit an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden. Dies erfordert sowohl schnell wirksame und gut steuerbare Anästhetika, Analgetika und Muskelrelaxanzien als auch ein suffizientes Monitoring der einzelnen Komponenten².

1.2.1 Die nozizeptiv-antinozizeptive Balance

Während Methoden zum Monitoring der Relaxierung⁵⁻⁷ spätestens mit Einführung der Train-of-four-Stimulation⁸ (TOF-Einzelreize in Viererserie mit einer Frequenz von 2 Hz), in den frühen 1970er-Jahren als auch, seit 1994, eine Vielzahl von Narkose-Tiefe-Monitoren, allen voran der Bispectral Index (BIS)⁹⁻¹¹, Einzug in den klinischen Alltag gefunden haben, stellt die Überwachung der Analgesie weiterhin ein Problem dar¹². Suppression der photoplethysmographischen Pulswellenamplitude, Aktivierung der mimischen Muskulatur, Veränderungen der Hautleitfähigkeit¹³ und Pupillometrie wurden herangezogen, um die Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption objektiv zu beschreiben. Unter dieser Balance versteht man die sich entgegenwirkenden physiologischen Effekte, die durch schmerzhafte Reize auf der einen und antinozizeptive Medikation auf der anderen Seite hervorgerufen werden. Keine der bisher erprobten Methoden konnte jedoch den Anspruch erheben, Nozizeption valide wiederzugeben. Daher ist laut Guignard¹⁴ bisher eine Kombination von Informationen notwendig. Es ist zudem noch keine physiologische Variable bekannt, die als Korrelat einer Analgesie angesehen werden kann².

Schmerz und Nozizeption sind zwei verschiedene Entitäten und sollten nicht verwechselt werden¹⁵, da beide auch unabhängig voneinander auftreten können. Schmerz beschreibt, laut einer weit verbreiteten und anerkannten Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) aus dem Jahre 1979¹⁶, die in Kyoto 2007 bestätigt wurde, "ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebeschädigung einhergeht, oder von

betroffenen Personen als solche beschrieben wird¹⁵. Dabei handelt es sich um eine subjektive Empfindung, die von den Erfahrungen der jeweiligen Person maßgeblich beeinflusst wird und als eine unangenehme und daher emotional belastende Situation zu verstehen ist. Schmerz besitzt also sowohl einen psychologischen als auch physiologischen Charakter. Da während einer Narkose nicht von einem bewussten Schmerzerleben auszugehen ist, sollte man die physiologischen Reaktionen, die einer Gewebeschädigung folgen, bzw. mit ihr einhergehen, als Nozizeption bezeichnen. Nozizeption bezeichnet nämlich laut der IASP den „neuronalen Prozess der Wahrnehmung und Verarbeitung von akut oder potentiell gewebeschädigenden Reizen“¹⁵ und beinhaltet kein Bewusstwerden. Die Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption ist daher als eine Situation zu verstehen, bei der bei einem anästhesierten Patienten simultan schmerzhaft Reize und analgetische Medikamente auf das autonome Nervensystem einwirken¹². Während einer Operation können bei unzureichender Analgesie autonome, humorale und metabolische Veränderungen, wie z.B. Tachykardie und Blutdruckschwankungen, auftreten, die als Folge einer Imbalance anzusehen sind². Diese können zwar häufig mittels antinozizeptiver Medikation abgemildert werden, sind aber wenig spezifisch für eine inadäquate Analgesie.

1.2.2 Bedeutung des Stressmonitorings

Schmerzlinderung ist als ein Grundrecht eines jeden Menschen anzusehen. Laut der IASP schließt die Unfähigkeit Schmerzen als solche zu verbalisieren, ein Schmerzempfinden nicht aus, was die Wichtigkeit eines objektiven Index zur Schmerzüberwachung deutlich macht. In der klinischen Praxis stellen insbesondere Kleinkinder, Patienten mit kognitiven oder neurologischen Defiziten, z.B. Demenz-Kranke, sowie bewusstlose Patienten, die Schmerzen nicht oder nur unzureichend äußern können, ein erhebliches Problem dar. Auch diesen muss eine adäquate Schmerztherapie zukommen. Außerdem wurden sowohl für eine inadäquate Narkosetiefe¹⁷, für durch Schmerzreiz verursachte hormonelle, neuroendokrine und metabolische Veränderungen^{18, 19} als auch für immunmodulierende Effekte von Opioiden²⁰ negative Verläufe und Auswirkungen auf das Outcome des Patienten beschrieben.

1.2.3 Klinische Indikatoren zur Abschätzung der nozizeptiv-antinozizeptiven Balance während einer Allgemeinanästhesie

Bisher werden zur Beurteilung der nozizeptiv-antinozizeptiven Balance während einer Allgemeinanästhesie als klinisch relevant definierte Indikatoren herangezogen, die gemeinhin als Zeichen einer Nozizeption gelten^{2, 21}. Vom betreuenden Anästhesisten werden diese bewertet und wenn erforderlich entsprechend die Narkoseführung adaptiert. Die Beurteilung stützt sich auf eine Abschätzung von hämodynamischen Variablen (z.B. Hypertonie, Tachykardie), von autonomen Reaktionen, wie Schwitzen, Grimassieren, Augentränen und Bewegungen des Patienten²². Die Beurteilungskriterien unterliegen aber einer interindividuellen Variabilität, sind nicht schmerzspezifisch und werden subjektiv beurteilt, weshalb sie einen geringen prädiktiven Wert bezüglich einer adäquaten nozizeptiv-antinozizeptiven Balance besitzen¹². Seitsonen et al. forderte zur besseren Abschätzung dieser Balance einen multivariablen Ansatz²³.

1.3 SSI-Studien

Ausgehend von Seitsonens Anstoß testete Rantanen¹² verschiedene physiologische Variablen auf ihren Aussagewert als Schmerzindikator nach Hautschnitt bei einer total intravenösen Anästhesie (TIVA). Durch Kombination von klinischen Zeichen für eine inadäquate Analgesie, Remifentanil-Konzentrationen und einer Abschätzung der Schmerzintensität bei Hautschnitt wurde ein klinischer Score entwickelt, der als Korrelat dieser Balance angesehen wurde. Auf dessen Basis wurde empirisch der sogenannte „Response Index of Nociception“, kurz RN, entwickelt. Dieser, so das Ziel von Rantanen, sollte nach dem Vorbild gängiger Narkosetiefemonitore in einen online Anästhesiemonitor integriert werden, um letztlich eine kontinuierliche Aussage über die Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption geben zu können. Als eindimensionale Maßzahl für den empfundenen Schmerz sollte der RN dem Außenstehenden ohne verbale Äußerung einen Eindruck der Schmerzintensität geben.

Mit der gleichen Zielsetzung und ebenfalls unter Verwendung verschiedener physiologischer Variablen entwickelte Huiku²⁴ den Surgical Stress Index, kurz SSI, beruhend auf einer Kombination des normalisierten Herzschlagintervalls (HBI_{norm}) und der normalisierten Pulswellenamplitude ($PPGA_{norm}$). Dieser vereint eine Abschätzung der zentralen Wirkung des Sympathikus mit der photoplethysmographischen Pulswellenamplitude, die die peripher vasokonstriktive Wirkung des Sympathikus widerspiegelt²⁵. Beim SSI handelt es sich um einen numerischen Index, von 0 bis 100; ein SSI von 100 soll einem sehr hohen Stress-Level entsprechen, während ein SSI in der Nähe von 0 einem geringen Stress-Level entsprechen soll. Bisher wurde noch kein Bereich für einen optimalen SSI publiziert, jedoch wird ein SSI-Wert von 50 als einem durchschnittlichen Stresslevel entsprechend angenommen. Innerhalb der Studie wurden bei Patientinnen, die eine elektive Operation mit Propofol und Remifentanil erhielten, EKG, EEG und photoplethysmographische Kenngrößen, sowie der nicht-invasive Blutdruck (NIBP) erhoben und auf ihre Aussagekraft bezüglich der Stärke der chirurgischen Stimulation bei verschiedenen Remifentanilkonzentrationen getestet. Die normalisierte photoplethysmographische Pulswellenamplitude ($PPGA_{norm}$) korrelierte sowohl am besten mit der Stärke der Stimulation, als auch mit der berechneten Opioidkonzentration am Wirkort. Unter Hinzunahme des normalisierten Herzschlagintervalls und Vereinigung zu einem Modell aus zwei Variablen verringerte

sich die Restfehlerwahrscheinlichkeit. Mathematisch lässt sich der SSI wie folgt berechnen:

$$\text{SSI} = 100 - (0,67 * \text{PPGA}_{\text{norm}} + 0,33 * \text{HBI}_{\text{norm}}).$$

Huiku fasste zusammen, dass der SSI während einer TIVA mit Propofol und Remifentanyl auf nozizeptive Reize mit einer Zunahme und auf steigende Analgetikakonzentrationen mit einer Abnahme reagiert, weitere Studien zur klinischen Nutzenbeurteilung aber noch folgen müssten.

Im selben Jahr veröffentlichte Ahonen²⁶ eine weitere Validierungsstudie. Bei einer balancierten Anästhesie mit Desfluran und 50% Lachgas/Sauerstoff-Gemisch bei kontrollierter Hypnosetiefe bestimmte er an unterschiedlichen als schmerzhaft definierten Zeitpunkten den SSI. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten in der Kontrollgruppe, die intraoperativ zur hämodynamischen Kontrolle einen beta-Adrenozeptorantagonisten erhielten, der SSI nach Intubation und Hautschnitt anstieg und in dieser Gruppe im Vergleich zur Remifentanyl-Gruppe ein höherer Bedarf an Desfluran bestand. In der Remifentanyl-Gruppe reagierte der SSI nicht auf den initialen Schnitt, wohl aber auf das Einführen des Trokars und blieb im Verlauf signifikant niedriger als in der beta-Blocker-Gruppe. Die hämodynamischen Variablen in beiden Gruppen waren vergleichbar. Diese Beobachtungen legen laut Ahonen nahe, dass der SSI nozizeptive von medikamentösen Einflüssen auf den Sympathikus differenzieren kann.

Um eine Aussage zum Nutzen des SSI als Indikator einer nozizeptiv-antinozizeptiven-Dysbalance zu machen, verglich Struys²⁷ die Fähigkeit des SSI standardisierte Schmerzreize bei verschiedenen Analgetika- und Sedativakonzentrationen zu detektieren mit EEG-Veränderungen, sowie PPGA und HF. Der SSI korrelierte besser mit der Analgetikakonzentration als die anderen Variablen und war unabhängig von der Hypnosetiefe.

In einer weiteren Studie fand Wennervirta²⁸ heraus, dass bei Patienten die eine Kombination aus Allgemeinanästhesie und interscalenären Block erhalten hatten, der kumulative Bedarf an Alfentanil niedriger war als in der Kontrollgruppe ohne Regionalanästhesie. Außerdem war in der Gruppe ohne Regionalanästhesie der SSI auch während Zeiten einer adäquaten Analgesie höher. Die Voraussagewahrscheinlichkeit des SSI zur Erfassung höherer Stress-Level war höher als für HF, NIBP und RE.

Da der SSI bis dato nicht bei Kindern evaluiert wurde, überprüfte Kallio²⁹ die Eignung des SSI bei balancierter Anästhesie mit Sevofluran bei Kindern mit

Strabismus-Operation. Dazu randomisierte er die Patienten in zwei Gruppen, wovon eine zusätzlich zur Allgemeinanästhesie lokalanästhetisch wirksame Augentropfen erhielt. Der SSI konnte auch hier autonome Veränderungen auf Schmerzreize detektieren, dabei zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen mit und ohne Lokalanästhesie.

Ledowski²⁵ verglich die Performance des SSI und der Hautleitfähigkeitsbestimmung zur Überwachung der sympathischen Aktivität und Detektierung postoperativer Schmerzen bei wachen Patienten mit Schmerzangaben auf Basis der Numerischen Rang Skala (NRS). Dabei zeigte sich, dass der SSI und auch die Hautleitfähigkeitsbestimmung Patienten mit moderaten ($3 < \text{NRS} < 5$) von Patienten mit erheblichen ($\text{NRS} > 5$) Schmerzen unterscheiden können, nicht aber zwischen geringen ($\text{NRS} < 3$) und moderaten Schmerzen. Beide Variablen hatten jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität. Der SSI zeigte, im Gegensatz zur Hautleitfähigkeitsbestimmung, keine Korrelation mit der NRS und reagierte in dieser Studie auch nicht auf einen Fentanylbolus, woraufhin Ledowski die Frage aufwarf, ob der SSI zum Stress-Monitoring bei wachen Patienten geeignet sei.

Kürzlich untersuchte Grünewald²² den Einfluss einer standardisierten schmerzhaften Stimulation auf den SSI unter balancierter Anästhesie mit 0,7 MAC Sevofluran in Luft bei wechselnden Remifentanilwirkortkonzentrationen (C_{remi}). Dabei zeigte sich, dass der SSI die Detektion von Schmerzreizen während balancierter Anästhesie mit Sevofluran und Remifentanil ermöglicht, die vermutlich nicht von anderen Standardnarkoseparametern erkannt worden wären. Die Erhöhung der Remifentanilkonzentration bewirkte eine SSI-Abnahme, während eine Reduktion einen SSI-Anstieg nach sich zog. Außerdem war die Reaktion auf einen Schmerzreiz von der C_{remi} abhängig. Eine SSI-Differenz (ΔSSI) von mehr als 10 nach Stimulation im Vergleich zu den Werten eine Minute vor Stimulation stellte sich als Schwellenwert dar, der Bewegungen nach Schmerzreiz vorhersagen konnte. Jedoch ermöglichte der SSI vor Stimulation keine Voraussage einer Bewegung nach Stimulation. Grünewald beobachtete zudem, dass im Rahmen der Narkoseeinleitung die hypnotischen Eigenschaften des Sevofluran einen Einfluss auf den SSI haben.

Chen³⁰ zeigte, dass mittels SSI-gesteuerter Analgetikatitrierung bei TIVA im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei welcher Remifentanil nach traditionellen Kriterien für eine inadäquate Analgesie titriert wurde, ein geringerer Remifentanilbedarf bestand, die Patienten hämodynamisch stabiler waren und weniger unerwünschte Ereignisse, wie z.B. intraoperative Bewegungen, auftraten.

1.4 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

In den vorangegangenen Studien zum Monitoring der Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption, die in der Mehrzahl bei anästhesierten Patienten durchgeführt wurden, konnte keine eindeutige Aussage zur Differenzierung zwischen dem Einfluss von Hypnose und Analgesie auf den SSI gemacht werden. Dieses ist vor dem Hintergrund pharmakodynamischer und -kinetischer Interaktionen zwischen Hypnotika und Analgetika zu sehen³¹. Lysakowski zeigte beispielsweise, dass bei Anwesenheit eines Opioids der Verlust der Bewusstlosigkeit bei niedrigeren Wirkortkonzentrationen von Propofol einsetzt und der BIS₅₀ höher liegt als bei Placebo³². Opioidanalgetika modifizieren auf kortikalem und subkortikalem Level nozizeptive Nervenbahnen³³. Für Hypnotika konnte ähnliches gezeigt werden. Sie beeinflussen die kortikale Verarbeitung von nozizeptiven Afferenzen³⁴ und wirken auf diese Weise ebenfalls modifizierend auf die nozizeptiv-antinozizeptive Balance. Eine genaue Trennung zwischen hypnotischen und analgetischen Einflüssen auf den Patienten ist daher bei einer Allgemeinanästhesie schwierig, wenn nicht gar unmöglich. Auf dieser Basis entwickelten wir die Vorstellung, dass mittels Spinalanästhesie, bei der von einer kompletten Ausschaltung der Nozizeption auszugehen ist, die Unterscheidung zwischen hypnotischen und analgetischen Einflussfaktoren auf den SSI einfacher sei. Bisher gibt es außerdem keine publizierte Studie zur Performance des SSI bei Spinalanästhesien.

Da außerdem keine publizierten Daten zum Einfluss der Patientenlagerung und somit orthostatischer Einflüsse auf den SSI vorliegen, untersuchten wir auch das Verhalten des SSI nach Steinschnittlage, sowie in 30°-Oberkörperhoch- und -Kopftieflage.

Als Fragestellungen der vorliegenden Arbeit entwickelten wir folgende Nullhypothesen:

- 1.) Der Surgical Stress Index unterscheidet sich nicht zwischen Patienten mit Allgemein- und solchen mit Spinalanästhesie.
- 2.) Der Surgical Stress Index ist unabhängig von der Sedierungstiefe.
- 3.) Der Surgical Stress Index gibt den intraoperativen Stress nicht besser wieder als übliche Kreislaufvariablen, wie SBP und HF.
- 4.) Der Surgical Stress Index ist unter Spinalanästhesie ein valides Maß für die Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption.

- 5.) Der Surgical Stress Index wird nicht von einer autonomen Regulation nach Lagerungsänderung des Patienten beeinflusst.

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen führten wir eine prospektive, randomisierte, nicht verblindete Studie als klinische Observationstudie durch.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikantrag und Patientenrekrutierung

Nach Begutachtung und Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel am 4. März 2008 wurden 71 Studienpatienten rekrutiert, die nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Ablauf, Durchführung, spezifischer Risiken und Komplikationen des geplanten Narkoseverfahren und die Bestandteile der Studie, ihre Einwilligung zur Teilnahme gaben. Diese Aufklärung erfolgte spätestens am Tag vor der geplanten Operation und beinhaltete die Ziele der Studie, die praktische Durchführung, das Verweigerungsrecht sowie die Möglichkeit, aus der Untersuchung auszuschneiden. Jedem Patienten wurde zudem ein Aufklärungsbogen ausgehändigt.

Außerdem wurden fünfzehn gesunde Freiwillige für Lagerungsversuche rekrutiert und analog zu den Studienpatienten aufgeklärt.

2.2 Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem American Society of Anesthesiologists (ASA) Status zwischen I und III, sowie einem Body-Maß-Index (BMI) zwischen 20 und 35 kg/m², bei denen der geplante Eingriff gleichermaßen in Spinal- und Allgemeinanästhesie durchgeführt werden konnte. Ausschlusskriterien stellten Notfalloperationen, ein fehlender Sinusrhythmus, eine Anamnese von chronischen Schmerzen, ein Patientenalter unter 18 Lebensjahren, eine medizinische Indikation für ein bestimmtes Anästhesieverfahren und die Ablehnung des Patienten dar. Ein Studienausschluss erfolgte zudem, wenn die intraoperative Situation einen Wechsel der Narkoseverfahren notwendig machte.

2.3 Randomisierung

Im Anschluss an die Patientenaufklärung wurden die Patienten randomisiert und einem der drei Studienarme, Allgemeinanästhesie, Spinalanästhesie ohne Sedierung oder Spinalanästhesie mit Sedierung zugeteilt.

2.4 Ablauf

Nach Studienaufklärung wurde der SSI einen Tag präoperativ in Ruhe über einen Zeitraum von zehn Minuten gemessen (*Baseline*).

Am Abend vor der Operation erhielten alle Patienten 20mg Clorazepat (Tranxillium®) oral. Alle Patienten wurden eine halbe Stunde präoperativ dem Gewicht entsprechend mit 3,75-7,5 mg Midazolam (Dormicum®) oral prämediziert. In der Einleitung bekamen alle Patienten einen peripheren venösen Zugang gelegt. Als Routinemonitoring wurden EKG, Photoplethysmographie und nicht-invasive Blutdruckmessung angelegt. Zusätzlich wurde der von der Firma GE (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) vertriebene Fingerclip angelegt, mit dessen Hilfe photoplethysmographisch der SSI erfasst wird. Die Narkoseüberwachung und Dokumentation erfolgte mittels des Monitors S/5 (GE Healthcare, Helsinki, Finnland).

2.4.1 Studiengruppe GA, Allgemeinanästhesie

Die Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten sollten, wurden danach in standardisierter Weise über eine Gesichtsmaske unter Spontanatmung für 5 Minuten mit 100% Sauerstoff, bei einem Frischgasfluss von 6-10 l/min, präoxygeniert und erhielten dann als Induktionsdosis entweder 0,3-0,5 µg/kgKG Sufentanil (Sufenta®) oder eine Remifentanilinfusion (Ultiva®; 0,3 µg/kgKG) i.v. Anschließend wurde die Narkose durch langsame Infusion von 2 mg/kgKG Propofol 1% (Disoprivan®) eingeleitet und dann durch kontinuierliche Infusion von 3-6 mg/kgKG/h aufrecht erhalten. Nach Bewusstseinsverlust erfolgte entweder das Einbringen der Larynxmaske oder die Relaxierung mit 0,6 mg/kgKG Rocuronium (Esmeron®) und darauf folgend, nach Erreichen der vollen Muskelrelaxierung, die Intubation. Danach wurde mittels Auskultation und kapnometrischer Kontrolle die problemlose und seitengleiche Lungenbelüftung kontrolliert und der Tubus bzw. die Larynxmaske fixiert. Die Patienten wurden dann wie folgt druckkontrolliert beatmet: FiO_2 0,4-1, positiver endexpiratorischer Druck 3-5 cmH₂O, maximaler Beatmungsdruck <30 cmH₂O, Atemfrequenz von 12-14 /min und Atemzugvolumen 6-8 ml/kgKG.

Opioide wurden nach klinischen Gesichtspunkten, wie Tachykardie, Hypertonie, Grimassieren, titriert, wobei Remifentanil eine basale Laufrate von 0,05-0,2 µg/kgKG/min hatte. 10 Minuten vor Ende der Operation erhielten alle Patienten eine

intravenöse Injektion von 1 g Metamizol (Novalgin®). Während der Hautnaht wurde die Infusion von Remifentanyl als auch von Propofol gestoppt. Kreislaufwirksame Medikamente konnten nach klinischen Gesichtspunkten ohne Einschränkungen eingesetzt werden.

2.4.2 Studiengruppen SpA und SpA-S, Spinalanästhesie ohne oder mit Sedierung

Nach Anlegen des anästhesiologischen Routinemonitorings und des peripheren Zugangs wurde in den beiden Gruppen mit Spinalanästhesie (SpA) eine Infusion von 500 ml Hydroxyäthylstärke (HES 6%, 130/0,4; Voluven®) gestartet und zusätzlich das SSI-Monitoring installiert.

Zur Durchführung der Spinalanästhesie wurde der Patient gebeten in sitzender Position eine gekrümmte Körperhaltung mit gebeugtem Kopf und im Hüftgelenk abgewinkelten Beinen einzunehmen. Damit wurde eine Kyphosierung der lumbalen Wirbelsäule erzielt. Dann wurde palpatorisch, durch Identifizierung von LWK 4 auf Höhe einer gedachten Verbindungslinie zwischen den beiden Cristae iliacae, die Punktionsstelle zwischen LWK 3 und 4 aufgesucht und gekennzeichnet. War eine problemlose Punktion in dieser Höhe nicht möglich, wurde auf den Zwischenwirbelbereich LWK 4 und 5 ausgewichen. Danach wurde nach gründlicher Hautdesinfektion ein steriles Abdecktuch am Rücken des Patienten befestigt. Nach Anlage einer Hautquaddel mit 3 ml Mepivacain 1% (Mepivacain®) wurde die Einführungsnaht, der sog. ‚Introducer‘, durch Haut und subkutanes Fettgewebe bis in das Lig. interspinale vorgeschoben. Die eigentliche Punktion des Subarachnoidalraumes erfolgte dann unter Verwendung einer atraumatischen 24G Spinnenadel. Je nach gewünschter Ausdehnung der sensiblen Blockade, Patientengröße und -alter wurden langsam 2,5-3 ml isobares Bupivacain 0,5% (Carbostesin®) appliziert. Nach Applikation des Lokalanästhetikums wurde der Patient in Rückenlage gebracht und die Fixierung der Spinalanästhesie abgewartet. Dabei wurde intermittierend, mittels Temperaturdiskriminierung (kalt/warm), das Sensibilitätsniveau bestimmt. Bei ausreichender Ausdehnung und erreichter Fixierung wurde der Patient für den Operationssaal frei gegeben.

Patienten, die durch Randomisierung der Studiengruppe SpA-S (Spinalanästhesie mit Sedierung) zugeordnet wurden, erhielten zusätzlich zur Spinalanästhesie eine kontinuierliche Infusion mit Propofol 1 mg/kgKG/h. Die Infusion wurde direkt nach Anlage der Spinalanästhesie gestartet und fünf Minuten vor Ende der Hautnaht beendet. Dabei wurde ein Score zwischen -1 und -3 auf der Richmond Agitation and Sedation Scala (RASS) als Zielwert festgelegt. Dieser Bereich der RASS entspricht

einer leichten bis moderaten Sedierung, bei welcher der Patient entweder auf Ansprache für mehr (RASS: -1) bzw. weniger (RASS: -2) als 10 Sekunden mit Augenöffnen und Blickkontakt reagiert oder bei einem RASS von -3 auf Ansprache mit Augenöffnen oder Bewegung reagiert, jedoch keinen Blickkontakt aufbaut. Der RASS-Wert wurde zum ersten Mal fünf Minuten vor Hautschnitt und dann alle zehn Minuten bis zum Ende der Operation bestimmt. Alle Patienten, die in Regionalanästhesie operiert wurden, erhielten 2-4 l Sauerstoff pro Minute über eine Gesichtsmaske zugeführt.

2.4.3 Probanden, Lagerungsversuche

Nach der Rekrutierung der Probanden für die Lagerungsversuche wurden diese über einen Zeitraum von 50 Minuten, für jeweils 10 Minuten, in verschiedenen Positionen gelagert. Dabei erfolgte die Dokumentation von NIBP, der HF, der Sauerstoffsättigung (SpO₂), sowie des SSI. Es wurden keine Medikamente appliziert und äußere Störfaktoren wurden soweit möglich ausgeschlossen.

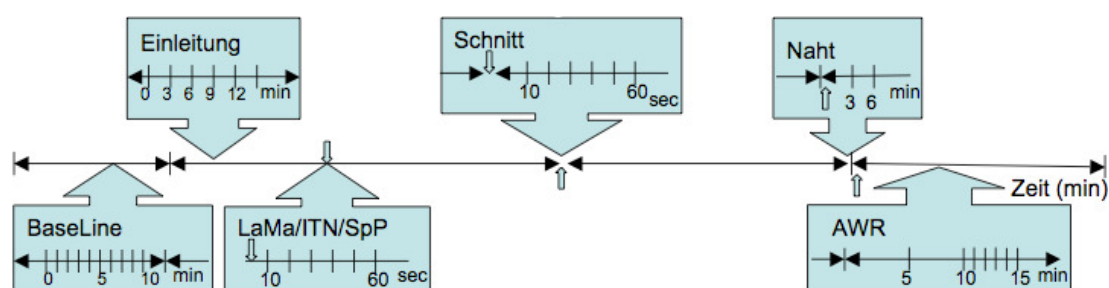
2.4.4 Anästhesiologisches Studienteam

Grundsätzlich wurden die Patienten während der Studie durch zwei Teams betreut. Ein Anästhesieteam, bestehend aus dem Anästhesisten und einer ausgebildeten Anästhesie-Pflegekraft, betreute den Patienten während der Narkose und Operation, während eine weitere Kraft mit der Datenerfassung beschäftigt war.

2.4.5 Datenerhebung, Beobachtungszeitraum / -intervalle

Patienten- und Probandendaten, wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Maß-Index (BMI) und medizinisch-relevante Daten, wie Vorerkrankungen, Allergien, Dauermedikation und Informationen zu Voroperationen, wurden im Rahmen der Prämedikation bzw. Aufklärung erhoben und im Patientenbogen vermerkt. Außerdem wurde nach der Einwilligung durch den Patienten für zehn Minuten der SSI in Ruhe, als *Baseline*, bestimmt.

Skizze 1 stellt die im folgenden beschriebenen Aufzeichnungs- und Messintervalle in den Patientengruppen graphisch dar.

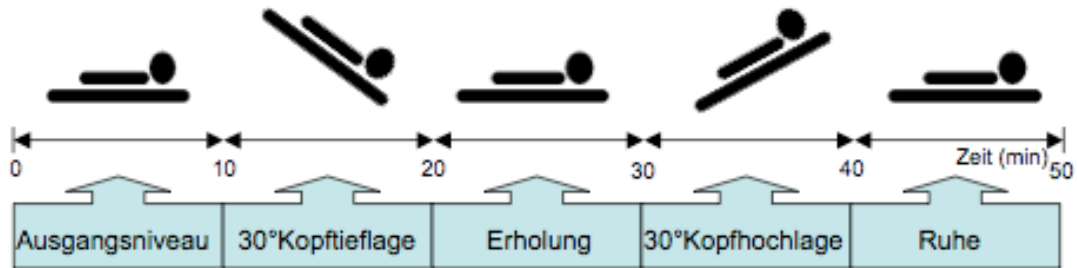


Skizze 1: Aufzeichnungs- und Messintervalle in den Patientengruppen. BaseLine (zehnminütige Ruhemessung 1d präoperativ), Einleitung, LaMa/ITN/SpP (Larynxmaske/Intubation/Spinalanästhesie), Schnitt, Naht (Beginn der Hautnaht) und AWR (fünfminütiges Intervall, 10 min nach Übernahme in den Aufwachraum).

Im Beobachtungszeitraum wurden bei den Studienpatienten in dreiminütigen Abständen der nicht-invasive Blutdruck (NIBP), die Herzfrequenz (HF), die Sauerstoffsättigung (SpO₂) und der SSI dokumentiert. Der *Beobachtungszeitraum* umfasste die Zeit von Übernahme des Patienten in der Einleitung durch das Studienteam bis zur Verlegung in den Aufwachraum. Die *OP-Dauer* wurde als Zeit zwischen erstem chirurgischem Hautschnitt bis zum Beginn der Hautnaht definiert. Die *Einleitung* umfasste die Zeit zwischen Übernahme durch das Studienteam bis zur Spinalanästhesie bzw. bis zur Intubation. Die *postoperativen ‚Ruhewerte‘* des Patienten wurden zehn Minuten nach Verlegung in den Aufwachraum für fünf Minuten jede Minute dokumentiert. Die klinischen Parameter und der SSI wurden zudem zu definierten Zeitpunkten, namentlich *Spinalanästhesie bzw. Intubation, chirurgischem Schnitt und Hautnaht* für eine Minute alle zehn Sekunden dokumentiert und über einen Zeitraum von drei Minuten gemittelt.

Bei Patienten, die im Rahmen Ihrer Operation in *Steinschnittlage* (SSL) gelagert wurden, wurde nach Positionierung in SSL die Zeit bis zum Wiedereintritt der vor SSL bestehenden SSI-Werte, die absoluten Änderungen, sowie Differenzen der vor- und nach SSL bestehenden Parameter dokumentiert.

Skizze 2 stellt die im Folgenden beschriebenen Messintervalle bei verschiedenen Lagerungen in der Probandengruppe graphisch dar.



Skizze 2: Messintervalle in der Probandengruppe bei verschiedenen Lagerungen. Ausgangsniveau, Erholung und Ruhe mit horizontaler Lage, 30°-Kopftief- und 30°-Oberkörperhochlage. Dauer jedes Messintervalls 10 min.

In der Probandengruppe, bei denen die Lagerungsversuche durchgeführt wurden, umfasste der Beobachtungszeitraum 50 Minuten, in dem jede Minute NIBP, HF und SSI bestimmt wurden. Zunächst wurde in horizontaler Lagerung für zehn Minuten ein *SSI-Ausgangsniveau* bestimmt. Darauf folgte ein zehnmütiges Intervall, in dem die Probanden in eine *30°-Kopftief-lage* gebracht wurden, gefolgt von einer *zehnmütigen horizontalen Lagerung (Erholung)*. Die darauf folgenden zehn Minuten lagen die Probanden in *30°-Oberkörperhochlage*. Danach, bis zum Ende der Beobachtung, horizontal (*Ruhe*).

2.5 Datenauswertung

Die Ermittlung der Gruppengröße erfolgte mittels OpenEpi (Version 2, SSMean Software; <http://www.openepi.com/SampleSize/SSMean.htm>). Bei einem Konfidenzintervall von 95%, einer Power von 80%, einer erwarteten mittleren Abweichung von 15 zwischen den Gruppen mit Allgemein- und Spinalanästhesie, mit einer Standardabweichung von 17, ergab sich eine benötigte Gruppengröße von 21 Patienten.

Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism[®] (Version 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA). Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde für alle Datensätze mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ermittelt. Zur statistischen Analyse der demographischen Daten wurde bei Normalverteilung der Student's t-Test und bei fehlender Normalverteilung der Mann-Whitney U-Test verwendet; Nominalwerte, wie beispielsweise ASA-Status und Geschlecht, wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Yates-Test analysiert. HF und SBP wurden mit univariater Varianzanalyse (ANOVA) mit folgender Bonferroni-Korrektur für multiple Testung zwischen den Gruppen, sowie innerhalb der Gruppen verglichen. Für SSI-Werte wurde der Friedman-Test mit folgendem Dunn-Test durchgeführt. Zur Korrelationsanalyse wurde die Pearson-Korrelation verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf $p < 0,05$ festgelegt. Alle Ergebnisse werden als Mittelwert (\pm Standardabweichung; SD) oder Absolutwert, wie jeweils vermerkt, angegeben. In den Graphiken wird jeweils der Mittelwert (\pm Standardfehler; SEM) abgebildet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Von den 71 in die Studie eingeschlossenen Patienten entwickelten zwei Patienten während der Operation Herzrhythmusstörungen und wurden aus der Studie ausgeschlossen; je ein Patient aus Gruppe 1 und 3. Folglich wurden insgesamt 414 gültige SSI-Messwerte von 69 Patienten erhoben. Die demographischen Daten, die Verteilung auf orthopädische und urologische Operationen, sowie die Anzahl der Patienten mit SSL pro Gruppe sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Gruppe	GA	SpA	SpA-S
n	23	24	22
Alter (Jahre)	59 ± 16	61 ± 18	62 ± 17
♂ / ♀, n	16 / 7	19 / 5	17 / 5
ASA I / II / III, n	4 / 12 / 7	4 / 16 / 4	3 / 15 / 4
BMI, kg/m²	27 ± 2	27 ± 4	27 ± 6
OP-Dauer, min	69 ± 21	74 ± 32	88 ± 30
Ortho / Uro, n	9 / 14	8 / 16	8 / 14
SSL, n	13	18	15

Tabelle 1: Demographische Daten. Patientenanzahl (n), Patientenalter, Geschlechtsverteilung, ASA-Status, BMI, Operationsdauer (min; von Hautschnitt bis Beginn der Hautnaht), Patientenverteilung auf urologische und orthopädische Operationen und Anzahl der Patienten mit Steinschnittlage (SSL). Angegeben ist jeweils der Mittelwert (± Standardabweichung) oder die Anzahl (n, in absoluten Zahlen). Keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

In Tabelle 2 sind die demographischen Daten des Probandenkollektivs bei den Lagerungsversuchen abgebildet. Nach Aufklärung und Einwilligung wurden fünfzehn Probanden zur Beurteilung von lagerungsbedingten Veränderungen des SSI beobachtet. Es wurde kein Proband ausgeschlossen.

	n	Alter (Jahren)	♂ / ♀, n	ASA I / II / III, n	BMI, kg/m ²
Probanden	15	25 ± 3	6 / 9	11 / 4 / 0	22 ± 2

Tabelle 2: Demographische Daten. Probandenanzahl (n), Patientenalter, Geschlechtsverteilung, ASA Status, BMI. Angegeben ist jeweils der Mittelwert (± Standardabweichung) oder die Anzahl (n).

3.2 Verlaufsbeobachtungen von SSI, HF und SBP

3.2.1 Surgical Stress Index

Abbildung 1 zeigt den SSI-Verlauf in den Gruppen GA, SpA und SpA-S bei Baseline, Einleitung, Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie, Hautschnitt, Naht und im Aufwachraum. Der zu diesen Zeitpunkten dokumentierte SSI wurde zwischen den Gruppen, sowie mit der zugehörigen Baseline-Messung verglichen.

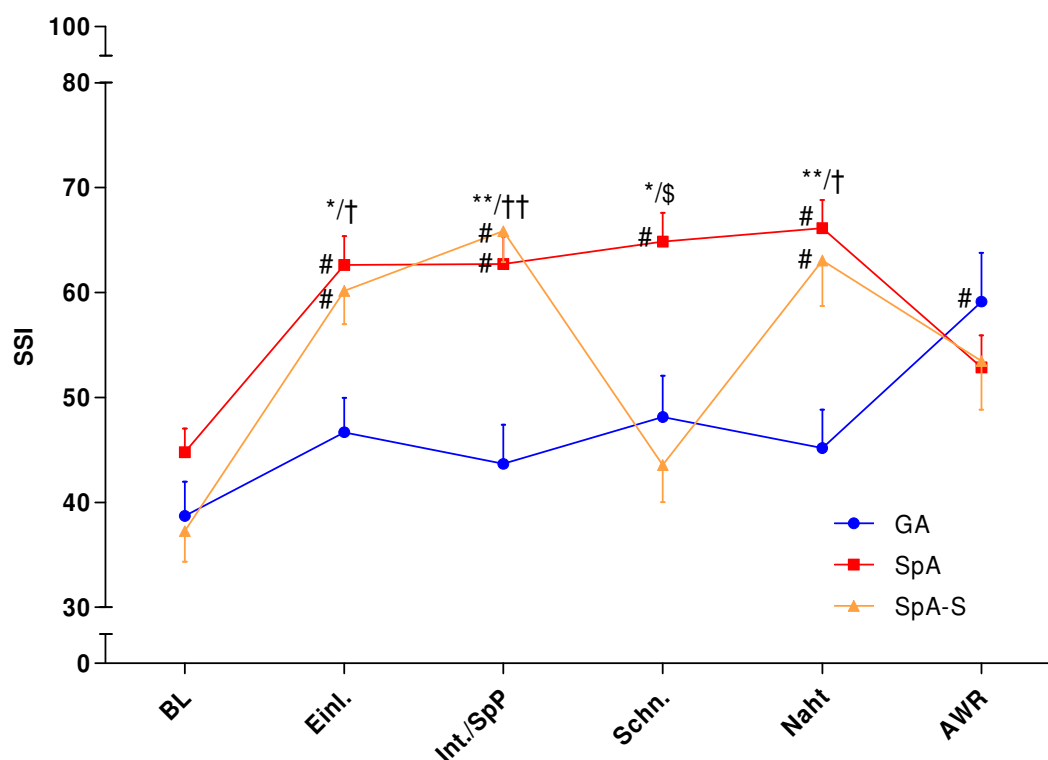


Abb. 1: Surgical Stress Index-Verlauf in den Gruppen GA, SpA und SpA-S bei Baseline (BL), Einleitung (Einl.), Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie (Int./SpP), Hautschnitt (Schn.), Naht und im Aufwachraum (AWR). *: $p < 0,01$ SpA vs. GA, **: $p < 0,001$ SpA vs. GA, †: $p < 0,01$ SpA-S vs. GA, ††: $p < 0,001$ SpA-S vs. GA, \$: $p < 0,001$ SpA vs. SpA-S, #: $p < 0,05$ vs. BL. Mittelwert \pm Standardfehler.

Die Baseline-Messung zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen; der SSI lag entsprechend bei 39 (± 15 ; SD), 45 (± 14) und 37 (± 13) für GA, SpA und SpA-S; $p > 0,05$. Der SSI unterschied sich während der Einleitung in Gruppe GA nicht signifikant vom zugehörigen Baselinenniveau. Dagegen lag der SSI bei den Patienten, die eine Spinalanästhesie erhielten, signifikant höher als ihr jeweiliges Baselinenniveau; 63 (± 14) vs. 45 (± 14) bei Baseline für Gruppe SpA, und 60 ($\pm 14,09$) vs. 37 (± 13) bei Baseline für Gruppe SpA-S, jeweils $p < 0,05$. Außerdem hatten die Patienten mit Spinalanästhesie in der Einleitung signifikant höhere SSI-Werte als die

Allgemeinanästhesiepatienten; 47 (± 15) für GA vs. 63 (± 14) für SpA, bzw. vs. 60 (± 14) für SpA-S, jeweils $p < 0,01$. Der SSI blieb in beiden Gruppen auch im Verlauf höher; bei Patienten mit Allgemeinanästhesie hingegen während der gesamten Operation auf Baseline-Level. Für SpA bestand bei Gegenüberstellung mit GA bei allen untersuchten intraoperativen Messpunkten ein signifikant höherer SSI; 63 (± 14) vs. 44 (± 17), $p < 0,001$, bei Anlegen der Spinalanästhesie bzw. Intubation, 65 (± 14) vs. 48 (± 18), $p < 0,01$, bei Hautschnitt und 66 (± 14) vs. 45 (± 17), $p < 0,001$, bei Naht, jeweils für SpA und GA. Der SSI lag in SpA-S bei Anlage der Spinalanästhesie und bei Naht signifikant höher als in GA; 66 (± 13) vs. 44 (± 17), $p < 0,001$, bei Anlegen der Spinalanästhesie bzw. Intubation und 63 (± 19) vs. 45 (± 17), $p < 0,01$, bei Naht, jeweils für SpA-S und GA. Bei Patienten, bei denen unmittelbar nach der Spinalanästhesie eine Sedierung eingeleitet wurde, konnte im Gegensatz zu Gruppe SpA beim Hautschnitt ein dem zugehörigen Baselinelevel entsprechender SSI gemessen werden; $p > 0,05$. Außerdem bestand bei Hautschnitt ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Sedierung; 44 (± 16) in SpA-S vs. 65 (± 14) in SpA, $p < 0,001$. RASS-Werte lagen während der Propofolinfusion bei den Patienten in SpA-S im definierten Bereich zwischen -1 und -3, ohne dass die Propofoldosis angepasst werden musste. Der SSI in SpA-S sank unter Sedierung auf das Niveau der Allgemeinanästhesiepatienten; bei Hautschnitt kein signifikanter Unterschied zu GA, $p > 0,05$. Nachdem fünf Minuten vor Hautnaht die Sedierung beendet wurde, stieg der SSI in SpA-S wieder auf ein signifikant höheres Niveau; 44 (± 16) bei Hautschnitt vs. 63 (± 19) bei Naht in SpA-S, $p < 0,05$. Bei Hautnaht war der SSI in GA signifikant niedriger als in SpA und SpA-S; 45 (± 17) in GA vs. 66 (± 14) in SpA, $p < 0,001$, bzw. vs. 63 (± 19) in SpA-S, $p < 0,01$.

3 ERGEBNISSE

Abbildung 2 zeigt für alle Gruppen die Baseline- und AWR-Werte im Vergleich.

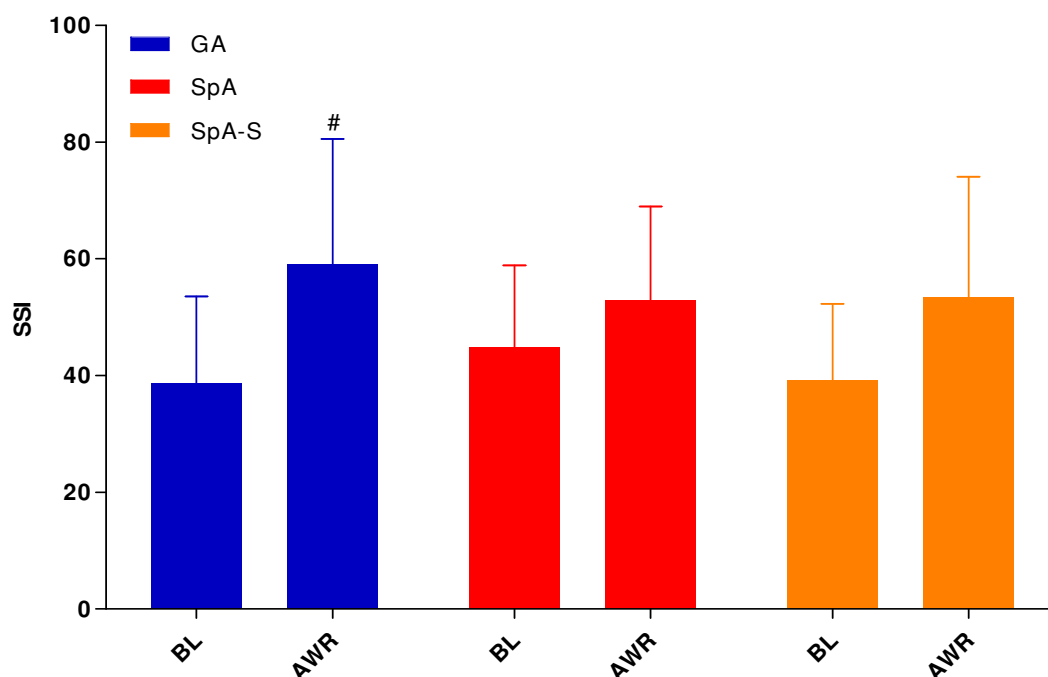


Abb.2, Vergleich des Surgical Stress Index bei Baseline und im AWR in den Gruppen GA, SpA und SpA-S. #: $p < 0,05$ BL vs. AWR innerhalb der Gruppe. Mittelwert \pm Standardabweichung.

Die 10 Minuten nach Übernahme in den Aufwachraum gemessenen SSI-Werte lagen im Vergleich zur entsprechenden Baseline-Messung in der Allgemeinanästhesiegruppe signifikant höher; 39 (± 15 ; SD) bei Baseline vs. 58 (± 21) im Aufwachraum, $p < 0,05$. In den Gruppen mit Spinalanästhesie hingegen konnten keine Unterschiede gezeigt werden. Im Aufwachraum war außerdem kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu finden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Surgical Stress Index bei den Patienten mit Spinalanästhesie während der gesamten Operation signifikant höher lag als bei den Patienten mit Allgemeinanästhesie, sowie signifikant höher als die zugehörigen Baselinemessungen. Eine Ausnahme stellen die Patienten in der Gruppe mit Sedierung dar, deren SSI bei Hautschnitt auf Baselinenniveau und signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Sedierung lag, sowie keinen signifikanten Unterschied zu den Patienten mit Allgemeinanästhesie zeigte. Im Aufwachraum lag der SSI verglichen mit den zugehörigen Werten bei Baseline in der Allgemeinanästhesiegruppe signifikant höher, während in den Gruppen mit Spinalanästhesie kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde.

3.2.2 Herzfrequenz

Abbildung 3 stellt den Herzfrequenzverlauf in den Gruppen GA, SpA und SpA-S bei Baseline, Einleitung, Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie, Hautschnitt, Naht und im AWR dar.

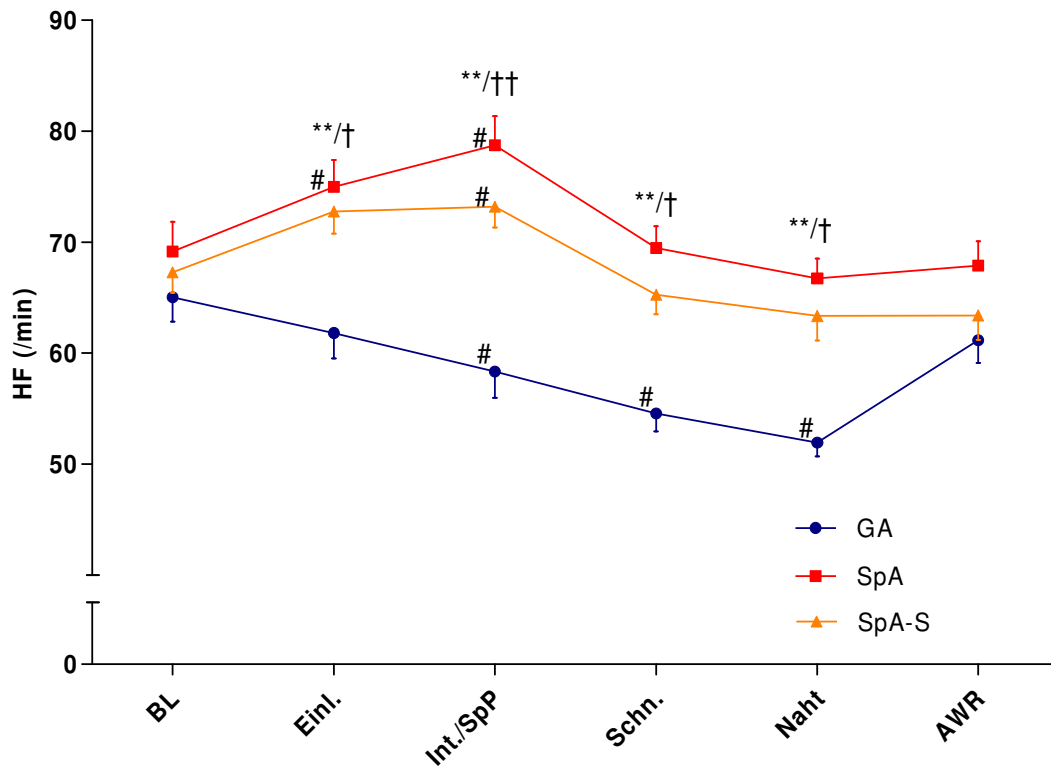


Abb. 3, Herzfrequenzverlauf in den Gruppen GA, SpA und SpA-S bei Baseline (BL), Einleitung (Einl.), Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie (Int./SpP), Hautschnitt (Schn.), Naht und im Aufwachraum (AWR). **: $p < 0,001$ SpA vs. GA, †: $p < 0,01$ SpA-S vs. GA, ††: $p < 0,001$ SpA-S vs. GA, #: $p < 0,05$ vs. BL. Mittelwert \pm Standardfehler.

Die Herzfrequenz zeigte in GA im Verlauf der Operation eine kontinuierliche Abnahme, mit signifikantem Unterschied zur Baselineherzfrequenz bei Intubation, Hautschnitt und -naht; $58 (\pm 11; SD) /min$, $55 (\pm 7) /min$ und $52 (\pm 6) /min$ für Intubation, Hautschnitt und -naht gegenüber $65 (\pm 10) /min$ bei Baseline, jeweils $p < 0,05$. Im Aufwachraum wiederum bestand keine Abweichung mehr. Die Herzfrequenz von Patienten in den Spinalanästhesiegruppen verhielt sich vergleichbar, mit einem initialen Anstieg mit Maximum während der Punktion und Abfall auf Baselinenniveau danach. In SpA wurde im Vergleich zu den Baselinemessungen in der Einleitung und bei Anlage der Spinalanästhesie, sowie in SpA-S bei letzterem Messintervall, eine signifikant höhere HF beobachtet; $75 (\pm 13) /min$ in der Einleitung bzw. $79 (\pm 13) /min$ bei Punktion vs. $69 (\pm 12) /min$ bei Baseline für SpA und $73 (\pm 8) /min$ bei Punktion vs. $67 (\pm 8) /min$ bei Baseline für SpA-S, jeweils

3 ERGEBNISSE

$p < 0,05$. Beim Vergleich der Gruppen untereinander, war über den gesamten Operationsverlauf eine signifikant höhere HF in der Gruppe mit Spinalanästhesie ohne Sedierung gegenüber der Gruppe mit Allgemeinanästhesie zu beobachten; $p < 0,001$ bei Einleitung, Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie, Hautschnitt und -naht. Auch in SpA-S lag die Herzfrequenz über die gesamte Zeit im Operationssaal signifikant höher als in GA; $p < 0,01$ bei Einleitung, Hautschnitt und -naht, sowie $p < 0,001$ bei Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie. Baseline- und AWR-Messungen unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

Die Herzfrequenz lag bei Patienten mit Spinalanästhesie über den gesamten Operationsverlauf höher als bei den Patienten mit Allgemeinanästhesie.

3.2.3 Systolischer Blutdruck

Abbildung 4 zeigt den systolischen Blutdruckverlauf (SBP) in den Gruppen GA, SpA und SpA-S bei Baseline, Einleitung, Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie, Hautschnitt, Naht und im AWR.

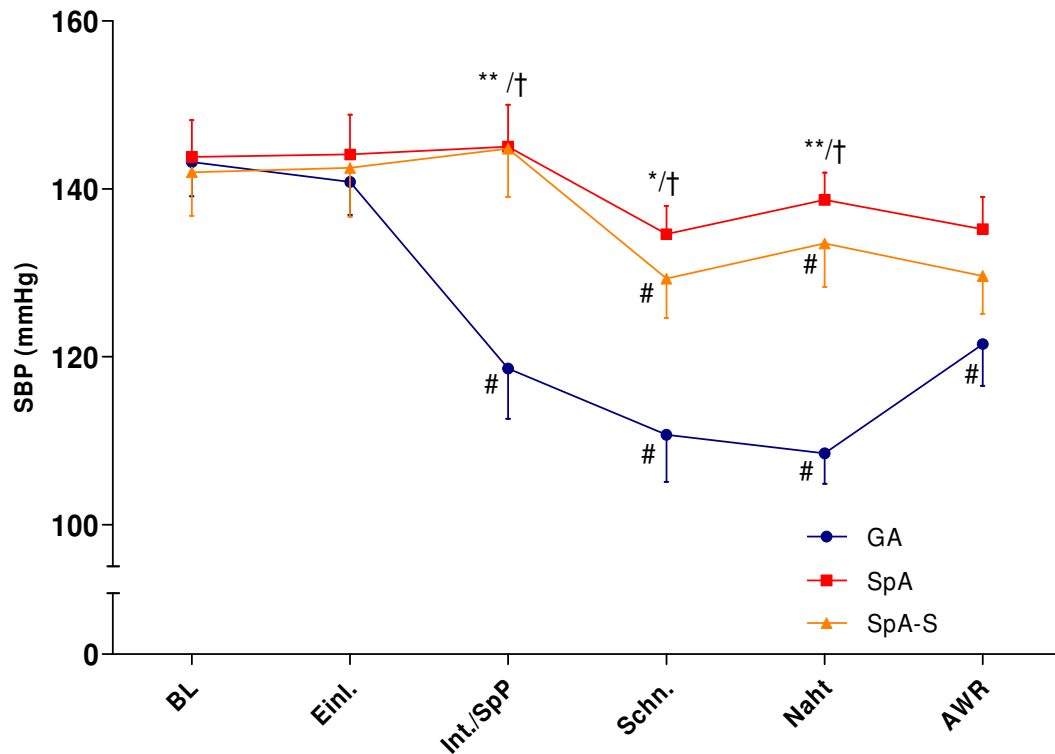


Abb. 4, Verlauf des systolischen Blutdruck in GA, SpA und SpA-S bei Baseline (BL), Einleitung (Einl.), Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie (Int./SpP), Hautschnitt (Schn.), Naht und im Aufwachraum (AWR). *: $p < 0,01$ SpA vs. GA, **: $p < 0,001$ SpA vs. GA, †: $p < 0,01$ SpA-S vs. GA, #: $p < 0,05$ vs. BL. Mittelwert \pm Standardfehler.

Der systolische Blutdruck in der Gruppe GA fiel nach der Einleitung kontinuierlich ab und erreichte verglichen mit Baseline während Intubation, Hautschnitt und -naht, sowie im Aufwachraum, signifikant niedrige Werte; 143 (± 19 ; SD) mmHg bei BL gegenüber 119 (± 27) mmHg bei Intubation, 111 (± 26) mmHg bei Hautschnitt, 109 (± 17) mmHg bei Hautnaht und 122 (± 23) mmHg im AWR, jeweils $p < 0,05$. In den Spinalanästhesiegruppen verhielt sich der SBP vergleichbar. In SpA blieb der SBP zu allen Beobachtungszeitpunkten auf Baselinenniveau, während in SpA-S bei Hautschnitt und -naht signifikant niedrigere Werte zu verzeichnen waren; 142 (± 23) mmHg bei Baseline vs. 129 (± 21) mmHg bei Hautschnitt bzw. vs. 134 (± 23) mmHg bei Naht, jeweils $p < 0,05$. Der SBP wurde ebenfalls zwischen den Gruppen verglichen. Dabei war, im Vergleich zu SpA und SpA-S, ein signifikant niedrigerer SBP während Intubation, Hautschnitt und -naht bei den Patienten mit Allgemeinanästhesie (GA) zu beobachten; 119 (± 27) mmHg in GA vs. 145 (± 27)

3 ERGEBNISSE

mmHg in SpA, $p < 0,001$, bzw. vs. 145 (± 26) mmHg in SpA-S, $p < 0,01$, bei Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie, 111 (± 26) mmHg in GA vs. 135 (± 18) mmHg in SpA, $p < 0,01$, bzw. vs. 129 (± 21) mmHg in SpA-S, $p < 0,01$, bei Hautschnitt und 109 (± 17) mmHg in GA vs. 138 (± 17) mmHg in SpA, $p < 0,001$, bzw. vs. 134 (± 23) mmHg in SpA-S, $p < 0,01$, bei Naht. Baseline- und AWR-Messungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend zeigte sich über den gesamten Operationsverlauf ein niedrigerer systolischer Blutdruck in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie im Vergleich zu den Gruppen mit Spinalanästhesie.

3.3 Korrelationsanalyse

Mittels Pearson-Korrelation wurde zu den definierten Messpunkten innerhalb der Gruppen auf eine lineare Beziehung zwischen SSI und HF bzw. SSI und SBP getestet.

Es zeigte sich zu den Messpunkten keine Korrelation des SSI mit der HF und mit dem SBP.

3.4 SSI-Veränderungen nach Steinschnittlage

3.4.1 SSI-Verlauf nach Steinschnittlage

Abbildung 5 zeigt den SSI – Verlauf nach Steinschnittlage (SSL) in den Gruppen GA, SpA und SpA-S vor, sowie 5, 10, 20, 30 und 45 Minuten nach SSL.

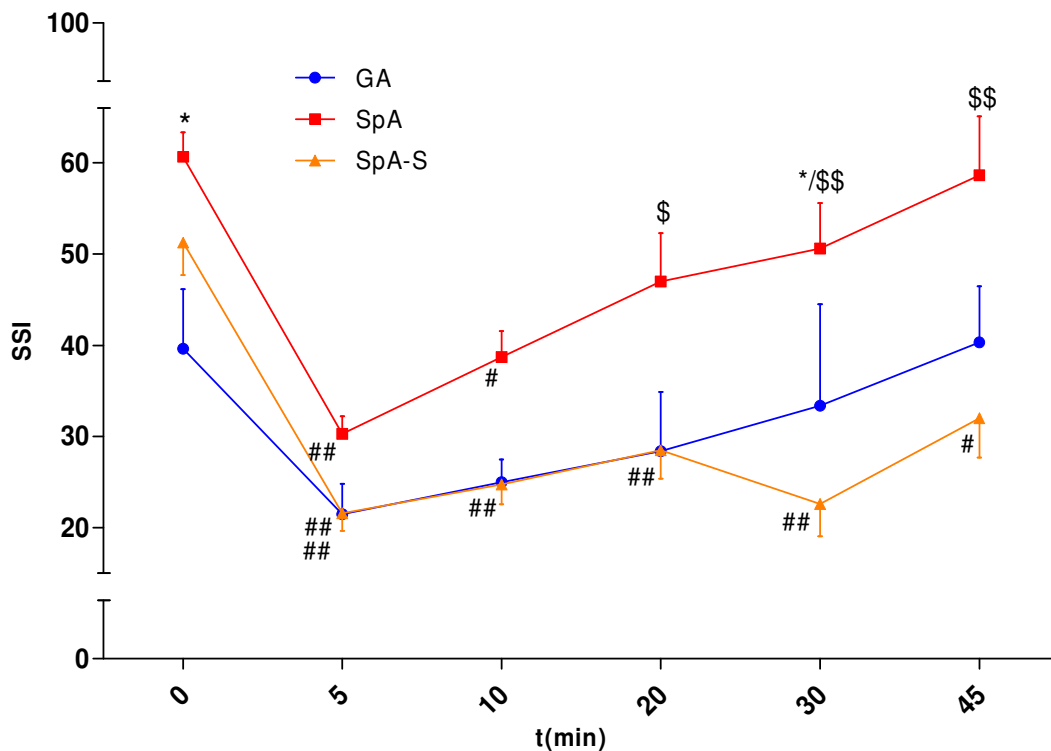


Abb. 5, Verlauf des Surgical Stress Index in GA (n=13), SpA (n=18) und SpA-S (n=15) vor (t=0 min), sowie 5, 10, 20, 30 und 45 min nach SSL. *: p<0,05 SpA vs. GA, \$: p<0,01 SpA vs. SpA-S, \$\$: p<0,001 SpA vs. SpA-S, #: p<0,05 vs. t=0min innerhalb der Gruppe, ##: p<0,001 vs. t=0min innerhalb der Gruppe. Mittelwert (±Standardfehler).

Nach SSL konnte in allen Gruppen eine SSI-Abnahme beobachtet werden. In den Gruppen mit Spinalanästhesie erreichte dieser fünf und zehn Minuten nach SSL im Vergleich zu den zugehörigen Werten vor SSL signifikant niedrigere Werte; in SpA 30 (±9; SD) nach 5 min, p<0,001, und 39 (±14) nach 10 min, p<0,05, vs. 61 (±13) vor SSL, sowie in SpA-S 22 (±8) nach 5 min und 25 (±8) nach 10 min, jeweils p<0,001, vs. 51 (±14) vor SSL. In SpA unterschied sich der SSI 20 Minuten nach SSL nicht mehr signifikant von den Werten vor SSL (p>0,05), in SpA-S hingegen lag der SSI noch bis 45 Minuten nach SSL signifikant niedriger; 29 (±12), p<0,001, 23 (±11), p<0,001, und 32 (±12), p<0,05, bei t=20, 30 und 45 min vs. 51 (±14) vor SSL in SpA-S. In GA war nur die initiale SSI-Abnahme signifikant niedriger als der Wert vor SSL; 22 (±9) nach 5 min vs. 40 (±18) vor SSL in GA, p<0,001. In allen Gruppen stieg der SSI im Verlauf wieder an. Der SSI lag im Gruppenvergleich vor SSL in SpA

signifikant höher als in GA; 40 (± 18) in GA vs. 61 (± 13) in SpA, $p < 0,001$. In der Gruppe mit Spinalanästhesie ohne Sedierung lag der SSI 20, 30 und 45 Minuten nach SSL signifikant höher als in der Gruppe mit Sedierung; 53 (± 20) vs. 29 (± 12) nach 20 min, $p < 0,01$, 56 (± 16) vs. 23 (± 11) nach 30 min, $p < 0,001$, und 63 (± 14) vs. 32 (± 12) nach 45 min, $p < 0,001$, für SpA und SpA-S. Der SSI blieb in SpA-S nach SSL zwar länger auf einem niedrigeren Niveau als in SpA, jedoch stellte sich der Trend zur Erholung als vergleichbar dar. Die Gruppen GA und SpA-S waren über den gesamten Beobachtungszeitraum vergleichbar.

In allen Gruppen war nach SSL eine SSI-Abnahme zu beobachten, jedoch erfolgte eine SSI-Erholung auf Ausgangsniveau in den Gruppen unterschiedlich schnell; in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie nach 10 Minuten, in der Spinalanästhesiegruppe ohne Sedierung nach 20 Minuten und in der Gruppe mit Sedierung nicht innerhalb des Beobachtungszeitraums. Der SSI-Verlauf nach SSL stellte sich, wenn auch auf einem niedrigeren Niveau, in SpA-S wie in SpA dar.

3.4.2 Herzfrequenzverlauf nach Steinschnittlage

Abbildung 6 zeigt die Herzfrequenz in den Gruppen GA, SpA und SpA-S vor, sowie 5, 10, 20, 30 und 45 Minuten nach SSL.

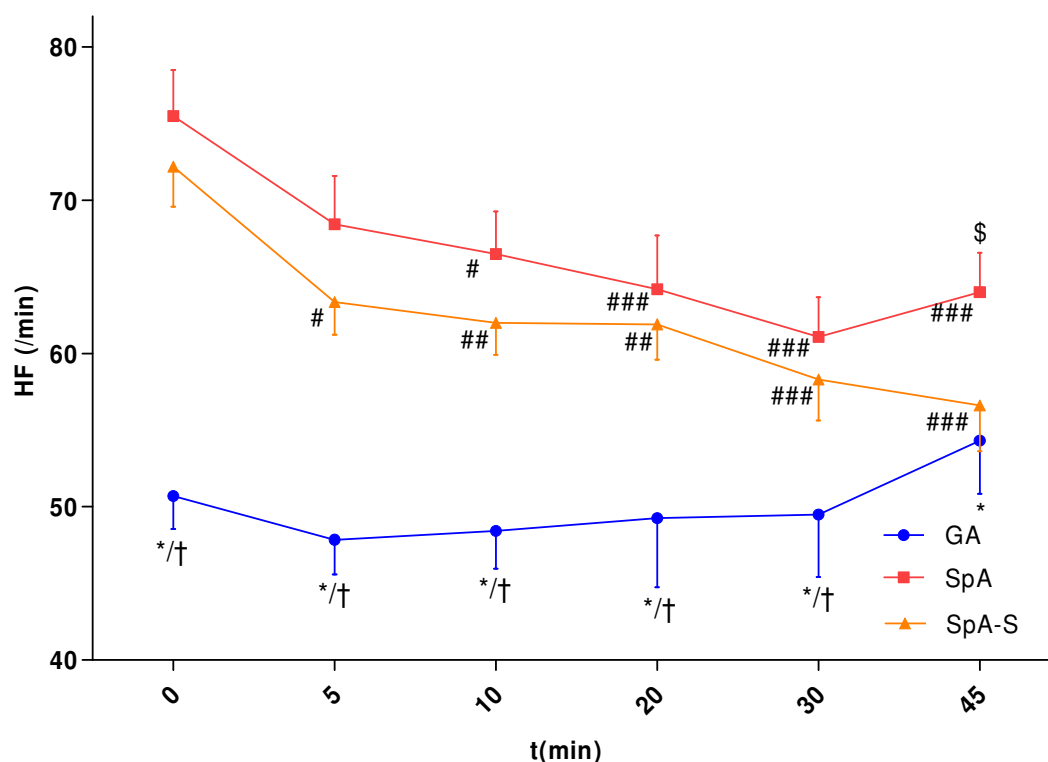


Abb. 6, Herzfrequenzverlauf in GA, SpA und SpA-S vor ($t=0$ min), sowie 5, 10, 20, 30 und 45 min nach SSL. *: $p<0,001$ GA vs. SpA †: $p<0,001$ GA vs. SpA-S, \$: $p<0,01$ SpA vs. SpA-S, #: $p<0,05$ vs. $t=0$ min innerhalb der Gruppe, ##: $p<0,01$ vs. $t=0$ min innerhalb der Gruppe, ###: $p<0,001$ vs. $t=0$ min innerhalb der Gruppe. Mittelwert (\pm Standardfehler).

Die HF nahm bei den Patienten mit Spinalanästhesie nach Positionierung in Steinschnittlage im Vergleich zum Ausgangsniveau signifikant ab, während sie in GA konstant blieb. In SpA war die Herzfrequenz erstmals zehn Minuten und in SpA-S schon fünf Minuten nach SSL signifikant niedriger als vor SSL und erholte sich in beiden Gruppen nicht innerhalb des Beobachtungszeitraums; für SpA: 76 (± 14 ; SD) /min vor SSL vs. 67 (± 13) /min nach 10 min, $p<0,05$, bzw. vs. 64 (± 11) /min nach 20 min, $p<0,001$, bzw. vs. 61 (± 7) /min nach 30 min, $p<0,001$, bzw. vs. 64 (± 4) /min nach 45 min, $p<0,001$; für SpA-S: 72 (± 8) /min vor SSL vs. 63 (± 6) /min nach 5 min, $p<0,05$, bzw. vs. 62 (± 6) /min nach 10 min, $p<0,01$, bzw. vs. 62 (± 6) /min nach 20 min, $p<0,01$, bzw. vs. 58 (± 6) /min nach 30 min, $p<0,001$, bzw. vs. 57 (± 5) /min nach 45 min, $p<0,001$. Die HF war in den Gruppen mit Spinalanästhesie vor, sowie im gesamten Beobachtungszeitraum, mit Ausnahme in SpA nach 45 Minuten, signifikant höher als in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie; jeweils $p<0,001$. 45

Minuten nach SSL glich sich die HF zwischen GA und SpA-S soweit an, dass kein signifikanter Unterschied mehr zu verzeichnen war; $p > 0,05$. Gleichzeitig lag die Herzfrequenz erstmals in SpA-S signifikant niedriger als in SpA; $p < 0,01$.

Die Herzfrequenz nahm nach Steinschnittlage in den Gruppen mit Spinalanästhesie im Vergleich zum gruppeninternen Ausgangsniveau ab und lag im gesamten Beobachtungszeitraum höher als bei Patienten mit Allgemeinanästhesie. Bei Allgemeinanästhesien hingegen blieb die Herzfrequenz konstant.

3.4.3 Systolischer Blutdruck nach Steinschnittlage

Abbildung 7 zeigt den systolischen Blutdruck in den Gruppen GA, SpA und SpA-S vor, sowie 5, 10, 20, 30 und 45 Minuten nach SSL.

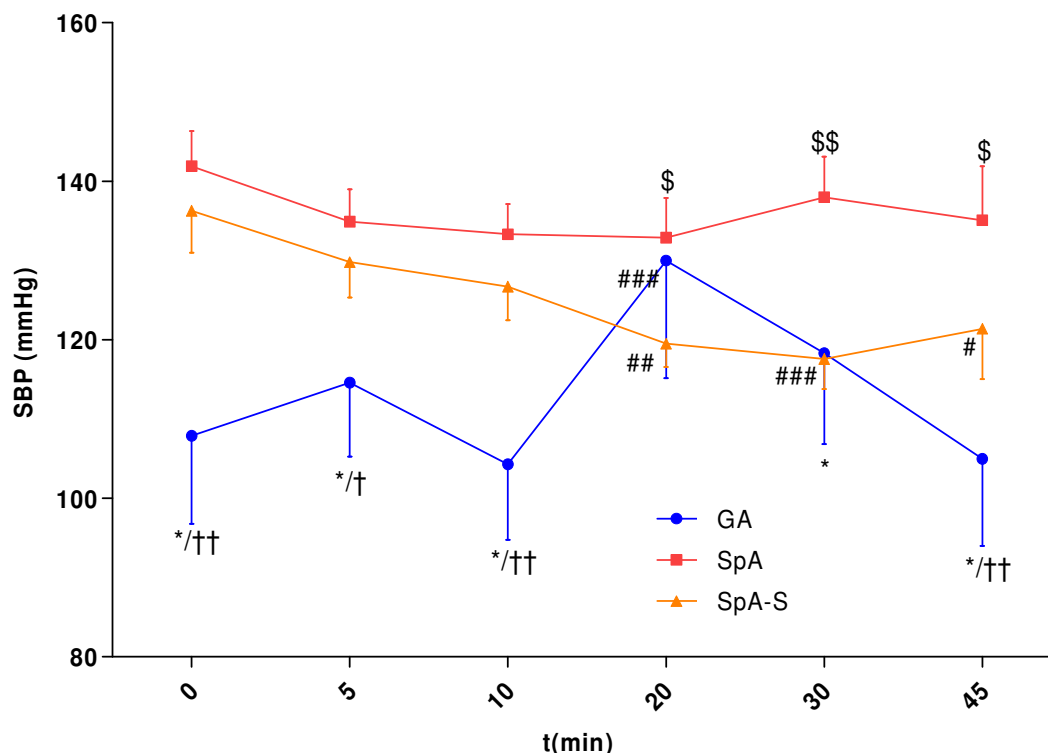


Abb. 7, Systolischer Blutdruck in GA, SpA und SpA-S vor ($t=0$ min), sowie 5, 10, 20, 30 und 45 min nach SSL. *: $p<0,001$ GA vs. SpA, †: $p<0,01$ GA vs. SpA-S, ††: $p<0,001$ GA vs. SpA-S, \$: $p<0,01$ SpA vs. SpA-S, \$\$: $p<0,001$ SpA vs. SpA-S, #: $p<0,05$ vs. $t=0$ min innerhalb der Gruppe, ##: $p<0,01$ vs. $t=0$ min innerhalb der Gruppe, ###: vs. $t=0$ min innerhalb der Gruppe. Mittelwert (\pm Standardfehler).

In der Gruppe SpA blieb der SBP nach SSL konstant, während er in SpA-S langsam abfiel. In SpA-S lag der SBP 20, 30 und 45 Minuten nach SSL signifikant niedriger als vorher; 136 (± 15 ; SD) mmHg vor SSL vs. 120 (± 8) mmHg nach 20 min, $p<0,01$, bzw. vs. 118 (± 8) mmHg nach 30 min, $p<0,001$, bzw. vs. 121 (± 10) mmHg nach 45 min, $p<0,05$. In der Gruppe GA war der SBP bis auf einen kurzen Anstieg zwischen 10 und 20 Minuten nach SSL ebenfalls konstant. Der Blutdruckanstieg in GA war im Vergleich zum Ausgangsniveau vor SSL signifikant; 108 (± 16) mmHg vor SSL vs. 130 (± 11) mmHg nach 20 min, $p<0,001$. Im Vergleich zur Gruppe mit Allgemein- anästhesie lag der SBP in den Spinalanästhesiegruppen, mit Ausnahme zum Zeitpunkt des Blutdruckanstiegs in GA, die gesamte Zeit signifikant höher; $p<0,001$ bei $t=0, 5, 10, 30$ und 45 min im Vergleich zu SpA, sowie $p<0,001$ bei $t=0, 10$ und 45 min und $p<0,01$ bei $t=5$ min im Vergleich zu SpA-S. Bei Gegenüberstellung von SpA

und SpA-S zeigte sich, dass der SBP in SpA 20, 30 und 45 Minuten nach SSL höher lag als in SpA-S; $p < 0,01$ bei $t=20$ und 45 min und $p < 0,001$ bei $t=30$ min.

Es lässt sich zusammenfassen, dass der systolische Blutdruck bei den Patienten mit Spinalanästhesie ohne Sedierung, sowie bei Patienten mit Allgemeinanästhesie nach SSL verglichen mit dem Niveau vor der Lagerung konstant blieb, während er bei Patienten mit Sedierung abnahm. Der systolische Blutdruck war in den Gruppen mit Spinalanästhesie die gesamte Zeit höher als unter Allgemeinanästhesie.

3 ERGEBNISSE

3.4.4 SSI-Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit und ohne Steinschnittlage

In Abbildung 8 ist der SSI vor, sowie 5, 10, 20, 30 und 45 Minuten nach SSL bei Patienten mit Allgemeinanästhesie (a) bzw. Spinalanästhesie (b) im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne SSL graphisch dargestellt.

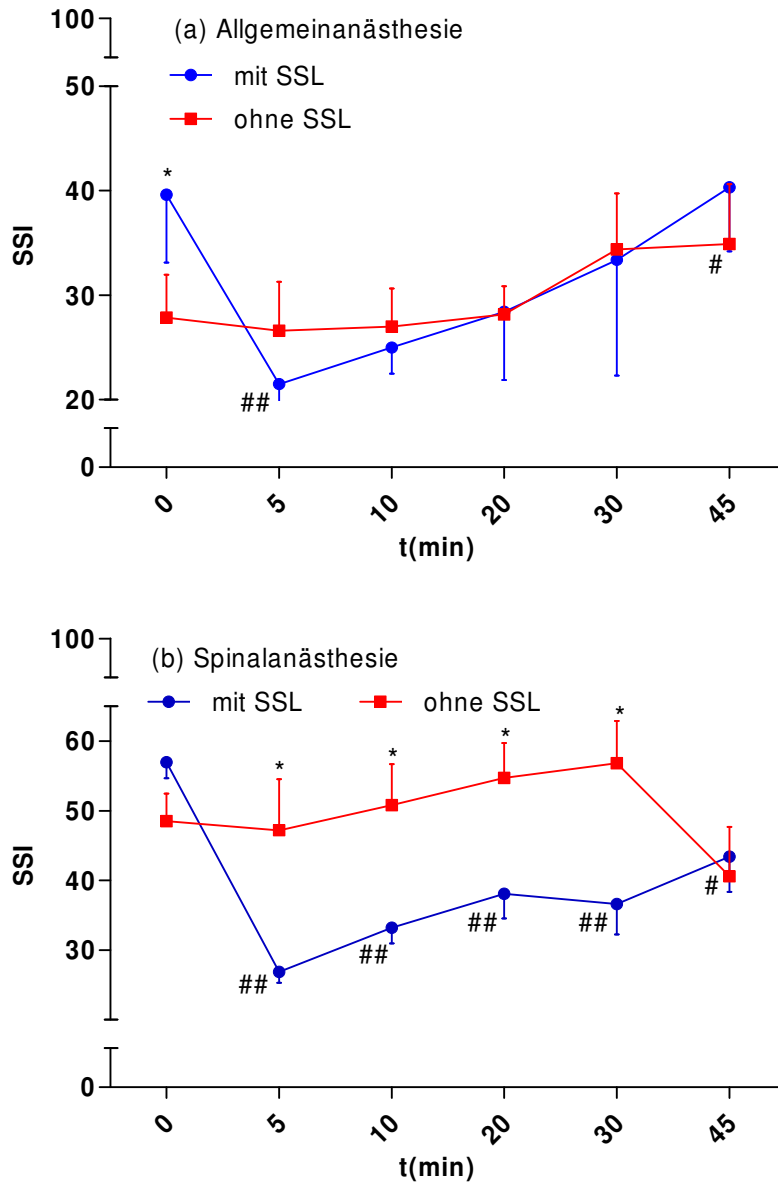


Abb. 8, Vergleich des Surgical Stress Index innerhalb der Gruppe mit Allgemeinanästhesie (a) bzw. Spinalanästhesie (b) zwischen Patienten mit und ohne SSL vor, sowie 5, 10, 20, 30 und 45 min nach SSL. *: $p < 0,001$ mit vs. ohne SSL, #: $p < 0,05$ vs. $t=0$ min innerhalb der Gruppe, ##: $p < 0,001$ vs. $t=0$ min innerhalb der Gruppe. Mittelwert (\pm Standardfehler).

Bei Patienten, die nach Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie nicht in Steinschnittlage gelagert wurden, wurde um Vergleichbarkeit zu erreichen $t=0$ min als 5 Minuten nach Intubation bzw. Punktion des Subarachnoidalraumes definiert. In

der *Allgemeinanästhesiegruppe* war der SSI bei Patienten mit und ohne SSL, mit Ausnahme vor SSL, über die gesamte Beobachtungsdauer vergleichbar; 40 (± 10 ; SD) in GA mit SSL vs. 28 (± 11) in GA ohne SSL, $p < 0,001$. Bei Patienten mit SSL zeigte sich nach fünf Minuten ein signifikanter SSI-Abfall, der fünf Minuten später nicht mehr nachweisbar war; 22 (± 9) nach 5 min vs. 40 (± 18) vor SSL, $p < 0,001$. In der *Spinalanästhesiegruppe* lag der SSI bei Patienten mit SSL nach dem anfänglichen Abfall bis einschließlich 30 Minuten nach SSL signifikant niedriger als bei Patienten ohne Steinschnittlage; 27 (± 10), 33 (± 14), 38 (± 19) und 37 (± 20) in der Gruppe mit SSL vs. 47 (± 23), 51 (± 18), 55 (± 16) und 57 (± 19) in der Gruppe ohne SSL für $t=5, 10, 20$ und 30 min, jeweils $p < 0,001$. Beim Vergleich des SSI vor mit den jeweiligen Werten nach SSL innerhalb der Subgruppen ließ sich in der Subgruppe mit SSL zu den gleichen Zeitpunkten ein signifikant niedriger SSI feststellen; $p < 0,001$ 5, 10, 20 und 30 min nach SSL bei Patienten mit SSL. Die Patienten mit Spinalanästhesie aber ohne SSL hatten bis einschließlich 30 Minuten nach dem als SSL definierten Zeitpunkt einen konstanten SSI. Nach 45 Minuten zeigte sich aber eine signifikante SSI-Abnahme; 49 (± 8) bei $t=0$ min vs. 41 (± 11) nach 45 min bei Patienten mit Spinalanästhesie ohne SSL, $p < 0,05$.

Ein SSI-Abnahme nach SSL ist sowohl bei Allgemeinanästhesie als auch Spinalanästhesie zu beobachten. Signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Subgruppe ohne SSL zeigten sich aber nur in der Gruppe mit Spinalanästhesie.

3.5 SSI-Veränderungen in Abhängigkeit von der Lagerung bei gesunden Probanden

In Abbildung 9 sind der SSI, die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck bei freiwilligen, jungen Probanden in Abhängigkeit von der Lagerung graphisch dargestellt.

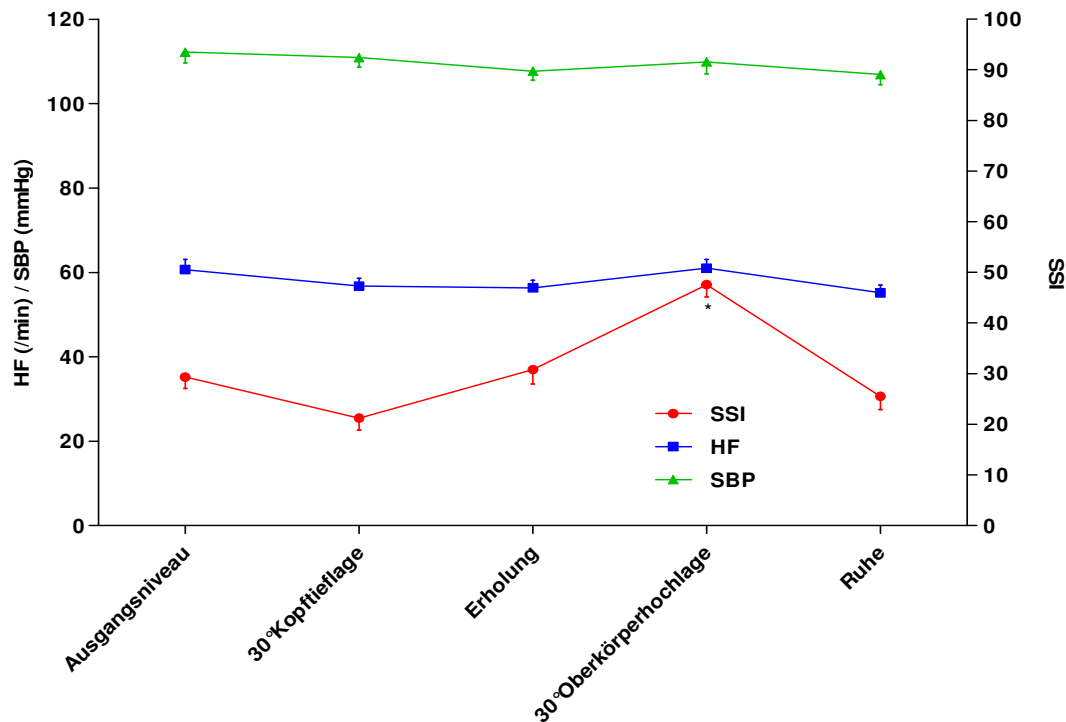


Abb. 9, Surgical Stress Index, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck bei Probanden in Abhängigkeit von der Lagerung; horizontale Lage bei Ausgangs-, Erholungs- und Ruhemessung, 30°-Oberkörperhoch- bzw. -Kopftieflage. *: $p < 0,001$ vs. horizontalen Lagerungen. Mittelwert (\pm Standardfehler). Keine Unterschiede zwischen Messperioden für HF und SBP.

Zwischen Ausgangsniveau, Erholung und Ruhemessung, bei denen die Probanden horizontal gelagert wurden, bestanden keine SSI-Unterschiede. Der SSI lag bei 30°-Oberkörperhochlage signifikant höher als in den horizontalen Lagerungen; 57 (± 11 ; SD) bei 30°-Oberkörperhochlage vs. 35 (± 11), 37 (± 13) und 31 (± 12) entsprechend für Ausgangsniveau, Erholung und Ruhemessung.

HF und SBP lagen hingegen über die gesamte Beobachtungszeit, unabhängig von der Lagerung, auf dem gleichen Niveau.

Während HF und SBP unverändert blieben, zeigte der SSI bei 30° erhöhtem Oberkörper eine signifikante Zunahme.

4 Diskussion

Die Resultate unserer prospektiven, randomisierten, nicht verblindeten Observationsstudie sind:

- (1.) der SSI ist, trotz kompletter Abschirmung nozizeptiven Inputs, während Spinalanästhesie höher als unter Ausgangsbedingungen und höher als während Allgemeinanästhesie,
- (2.) beim Vergleich zwischen Baseline- und AWR-Werten innerhalb der Gruppen liegt der SSI bei Patienten nach Allgemeinanästhesie im AWR signifikant höher als bei Baseline; nicht aber bei Patienten nach Spinalanästhesie,
- (3.) der SSI wird bei Patienten mit Spinalanästhesie durch eine Sedierung beeinflusst,
- (4.) SSI-Veränderungen werden unter Spinalanästhesie nicht durch die Herzfrequenz oder den systolischen Blutdruck widerspiegelt,
- (5.) Lageänderungen des Patienten führen zu SSI-Veränderungen.

Unter den bisher publizierten Studien zum klinischen Nutzen des Surgical Stress Index bei verschiedenen anästhesiologischen Verfahren und seiner Aussagekraft im Narkosemanagement befindet sich nur eine Studie, die den SSI während Regionalanästhesie angewendet hat. Wennervirta²⁸ fand heraus, dass der kumulative Bedarf an Alfentanil in der Gruppe mit interscalenärem Block niedriger war als in der Kontrollgruppe ohne Regionalanästhesie und dass in der Gruppe ohne Regionalanästhesie der SSI auch bei adäquater Analgesie höher lag. Eine Aussage zur Performance des SSI unter Regionalanästhesie ist jedoch durch diese Daten nicht einwandfrei möglich. In der genannten Studie erhielten die Patienten eine Kombination aus Allgemein- und Regionalanästhesie. Es kann vermutet werden, dass unter Regionalanästhesie durch Blockade des nozizeptiven Inputs die SSI-Werte niedriger liegen. Die Schlussfolgerung, dieser Effekt beruhe allein auf dem regionalen Anästhesieverfahren, ist aber zu voreilig. Das Hypnotikum, das Opioidanalgetikum und auch andere Medikamente können beispielsweise als Störvariablen nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist es naheliegend, dass bei adäquater Regionalanästhesie der Opioidbedarf sinkt.

4.1 Der Surgical Stress Index ist während Spinalanästhesie höher als während Allgemeinanästhesie und höher als unter Ausgangsbedingungen

In der vorliegenden Studie zur Evaluation des Surgical Stress Index während Spinal- und Allgemeinanästhesie konnte anhand von Patienten mit Spinalanästhesie, bei denen auf Rückenmarksebene eine Blockierung der nozizeptiven Afferenzen^{35, 36} besteht, gezeigt werden, dass trotz adäquater Regionalanästhesie im Operationsbereich während des gesamten Operationsverlaufs hohe SSI-Werte gemessen werden konnten. Bei vollkommener Blockierung von nozizeptiven Einflüssen, sowie insbesondere dem Bewusstwerden von Schmerzen, so unsere Hypothese, hätte der SSI, mit Ausnahme zum Zeitpunkt der Anlage der Spinalanästhesie, auf Baselinenniveau liegen müssen. Die SSI-Werte bei Patienten mit Spinalanästhesie lagen, wie in Abbildung 1 zu sehen, im Operationsverlauf sogar höher als bei den Allgemeinanästhesiepatienten. Bei Allgemeinanästhesien erfolgt durch Opioidanalgetika eine Modulation der nozizeptiven Afferenzen im Rückenmark und in zentralen schmerzwahnehmenden Arealen³³, nicht aber eine Ausschaltung. Eine bewusste Wahrnehmung von Schmerz, nach der Definition der IASP Basic Pain Terminology¹⁵, ist daher nicht ausgeschlossen. Demnach müsste der SSI unter Allgemeinanästhesie höher liegen als bei Spinalanästhesie.

Höhere SSI-Werte während der Einleitung, d.h. vor dem Anlegen der Spinalanästhesie, als auch bei Punktion des Subarachnoidalraumes lassen sich durch die unbekannte Situation, die damit verbundene Aufregung, den psychischen Stress bzw. den Schmerz bei Haut- und Durapenetration naheliegender erklären. Hu³⁷ fasste zusammen, dass Regionalanästhesie, wie chirurgische und diagnostische Verfahren, eine Erfahrung sein kann, die mit erheblichem Stress einhergeht und dass Schmerz bei Hautpenetration der negativste Einflussfaktor sei. Bei adäquater Wirkung der Spinalanästhesie sollten jedoch während der Operation keine nozizeptiven Einflüsse auf die nozizeptiv-antinozizeptive Balance einwirken; der SSI folglich niedriger sein als unter Allgemeinanästhesie. Eine adäquate Wirkung der Spinalanästhesie wurde vor sowie während des operativen Eingriffs wiederholt getestet. Es gab bei keinem Patienten klinische Anzeichen einer unzureichenden Analgesie im Operationsbereich und bei Nachfrage gaben alle Patienten Wohlbefinden an. Schmerzen wurden verneint.

Eine nahe liegende Schlussfolgerung aus dieser Beobachtung ist das Vorliegen von Störfaktoren. Jedoch lassen sich nur Vermutungen zu den Einflüssen im Studien-

aufbau anstellen. Die bewusste Wahrnehmung und Verarbeitung des Erlebten, sowie das Gefühl des Patienten hilflos zu sein, kann eine enorme psychische Anspannung verursachen. Konsekutiv kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus. Die hämodynamischen Veränderungen, die dieser Verschiebung im Gleichgewicht des autonomen Nervensystem folgen, führen zu einer Variation der physiologischen Kenngrößen auf denen der SSI-Algorithmus²⁴ beruht. Ein Herzfrequenzanstieg führt zu einer Veränderung des Herzschlagintervalls, während eine Vasokonstriktion im peripheren Kreislauf insbesondere die Gewebedurchblutung und damit die photoplethysmographische Pulswellenamplitude senkt. Die autonome Regulation wirkt sich direkt auf den SSI aus.

4.2 Der Surgical Stress Index ist im Aufwachraum bei Patienten nach Allgemeinanästhesie höher als unter Ausgangsbedingungen

Im Aufwachraum stellte sich dagegen die Situation, wie in Abbildung 2 graphisch dargestellt, anders dar. Bei den Patienten mit Spinalanästhesie lag der SSI auf Baselinenniveau; bei Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten hatten, signifikant höher als bei Baseline. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass in einer angenehmeren Umgebung, in der weniger externe Stressoren auf den Patienten einwirken, mittels SSI eine Detektion von postoperativem nozizeptivem Einfluss möglich erscheint. Die anzunehmende Erleichterung über das Ende der Operation und damit einsetzende Entspannung könnten zudem einen Einfluss haben. Unter Annahme der noch anhaltenden Blockierung der nozizeptiven Afferenzen bei den Patienten mit Spinalanästhesie lassen sich, in Anlehnung an das Modell der nozizeptiv-antinozizeptiven Balance, die SSI-Werte auf Baselinelevel erklären. Der antinozizeptive Einfluss der noch anhaltenden Spinalanästhesie überwiegt hier. Alle Patienten verneinten im Aufwachraum Schmerzen und Unwohlsein. Die höheren SSI-Werte von Patienten mit Allgemeinanästhesie nach Ausleitung lassen aber einen erhöhten nozizeptiven Input vermuten. Die inadäquate Analgesie bedingt einen erhöhten Sympathikotonus. Eine Evaluation des Schmerzempfindens der Patienten mittels Numerischer Rangskala (NRS), sowie eine Objektivierung von postoperativen Schmerzen erfolgte jedoch nicht.

Thee³⁸ konnte kürzlich zeigen, dass im Aufwachraum eine moderate, aber signifikante Korrelation zwischen SSI und NRS besteht und der SSI mit dem Opioidbedarf korreliert, was sich mit den beobachteten niedrigeren SSI-Werten bei Spinalanästhesiepatienten im AWR deckt. Ledowski²⁵ beobachtete eine geringere Korrelation mit niedrigerer Sensitivität und Spezifität und postulierte, dass keine relevante klinische Korrelation mit der Numerischen Rang Skala bestehe. Die Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen lässt sich eventuell durch eine größere Anzahl an Schmerzmessungen (555 bei Ledowski vs. 1300 bei Thee) und ein umfangreicheres Kollektiv an Operationen in der Observationsstudie von Thee erklären. Die von Thee publizierten Daten sind aus diesem Grund vermutlich als aussagekräftiger einzustufen. Der höhere SSI bei Allgemeinanästhesiepatienten lässt demnach auf einen erhöhten nozizeptiven Input schließen.

4.3 Eine leichte Sedierung beeinflusst den Surgical Stress Index während Spinalanästhesie

Zur genaueren Abgrenzung von Einflüssen, die in den Gruppen mit Spinalanästhesie zu höheren SSI-Werten geführt haben, erhielten die Patienten in Gruppe SpA-S nach Anlage der Spinalanästhesie eine leichte Sedierung mit Propofol bei einer definierten Laufrate von 1 mg/kgKG/h. Die Patienten waren bei Spontanatmung leicht sediert, mit einem Richmond Agitation Sedation Score zwischen -1 und -3. Dieser Bereich des RASS entspricht einer leichten bis moderaten Sedierung, bei welcher der Patient entweder auf Ansprache für mehr (RASS: -1) bzw. weniger (RASS: -2) als zehn Sekunden mit Augenöffnen und Blickkontakt reagiert, oder bei einem RASS von -3 auf Ansprache mit Augenöffnen oder Bewegung reagiert, jedoch keinen Blickkontakt aufbaut.

Unter der leichten Sedierung im Operationssaal erreichten die SSI-Werte bei den Patienten mit Sedierung Baselinenniveau. Der SSI lag bei Hautschnitt in der Gruppe mit Sedierung signifikant niedriger als bei den Patienten ohne Sedierung. Nach Abklingen der Sedierung stieg der SSI wieder an. Eine leichte Sedierung scheint verfahrensbedingte psychische Belastungen und äußere Einflussfaktoren abzumildern. Dieses führt zu SSI-Werten, die mit denen bei Baseline vergleichbar sind. Außerdem scheint der interindividuell unterschiedliche Einfluss von mentalem Stress die Wahrnehmung von postoperativen Schmerzen zu modulieren. Bei vollem Bewusstsein wird Schmerz in hohem Maße von der jeweiligen Aufmerksamkeit beeinflusst, während dieses unter Sedierung und bei Allgemeinanästhesie nicht der Fall ist¹⁴. Bei reduziertem Bewusstsein unter leichter bis moderater Sedierung erfolgt vermutlich eine Filterung von externen Stressoren. Infolgedessen verringert sich die Aktivität des Sympathikus. Die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck waren im Vergleich zur Gruppe ohne Sedierung tendenziell niedriger. Dieses als auch eine adäquate Medikamentenwirkung, repräsentiert durch RASS-Werte im erwünschten Bereich, lassen eine verminderte Sympathikusaktivität vermuten. Der Verlauf der hämodynamischen Parameter unterschied sich, wie in Abbildung 3 und 4 dargestellt, bei den Spinalanästhesiepatienten mit Sedierung nicht signifikant von den Verläufen bei Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten hatten.

Es lässt sich vermuten, dass eine leichte Sedierung, durch Abschirmung von Umgebungseinflüssen und als Folge dessen einem abgemilderten Sympathikotonus, SSI-Werte senkt und womöglich eine exaktere Darstellung der nozizeptiv-anti-nozizeptiven Balance bei Regionalanästhesie erlaubt.

4.4 SSI-Veränderungen werden während Spinalanästhesie nicht von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck widergespiegelt

HF und SBP finden in der klinischen Praxis täglich Anwendung und sind als Standardmonitoring zur hämodynamischen Überwachung klinisch etabliert. Sie dienen häufig als Surrogatparameter für eine adäquate Narkose. Die bisherigen Studienergebnisse zum SSI geben weder Aufschluss über eine Beziehung zwischen SSI und anderen Herz-Kreislauf-Parametern noch darüber, ob der SSI eine intraoperative Nozizeption des Patienten³⁷ während Spinalanästhesie besser widerspiegelt als eben diese Surrogatparameter. Der SSI zeigt eine bessere Korrelation mit der Analgetikakonzentration am Wirkort²⁷, sowie eine höhere Voraussagewahrscheinlichkeit zur Erfassung höherer Stress-Level²⁸ als andere Parameter und ermöglicht die Detektion von Schmerzreizen, die nicht von anderen Standardvariablen zur Narkoseüberwachung entdeckt werden²², eine Beurteilung unter Spinalanästhesie blieb aber bisher aus.

Zur Beurteilung der Fähigkeit des SSI intraoperativen Stress widerzuspiegeln, wurden die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck mit den SSI-Werten innerhalb der jeweiligen Gruppe korreliert. Bei Korrelation der Messgrößen konnte nur einmalig eine signifikante Korrelation festgestellt werden. Die Korrelation von SSI und HF bei Baseline in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie konnte beispielsweise nicht in den Gruppen mit Spinalanästhesie reproduziert werden. Die Korrelation von SSI und SBP war ebenfalls nicht eindeutig. Beim Vergleich der SSI-, HF- und SBP-Verläufe war auffällig, dass beispielsweise der SSI unter Sedierung abfiel und bei Hautschnitt signifikant niedriger lag als in der Gruppe ohne Sedierung, während Herzfrequenz und systolischer Blutdruck konstant blieben. Außerdem zeigte sich in allen Gruppen, dass bei Patienten, die für die Operation in SSL gelagert wurden, ein signifikanter SSI-Abfall zu verzeichnen war. HF und SBP blieben initial wiederum unbeeinflusst.

Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass der SSI bei Spinalanästhesien neben nozizeptiven und antinozizeptiven auch andere Einflüsse reflektiert. Diese werden von SBP und HF nicht abgebildet.

4.5 Änderungen des Surgical Stress Index beruhen auf autonomen Regulationsmechanismen

Aufgrund des großen Anteils an urologischen Eingriffen in unserem Patientenkollektiv wurden zwei Drittel der Patienten nach Einleitung der Allgemeinanästhesie bzw. nach Anlage der Spinalanästhesie für die Operation in Steinschnittlage gebracht. Dabei wurde beobachtet, dass kurz nach Lageänderung bei allen Patienten eine signifikante SSI-Abnahme zu verzeichnen war. In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass die SSI-Abnahme, wie aus Abbildung 5 ersichtlich, bei Patienten mit Spinalanästhesie ausgeprägter war. Im Verlauf der Operation stieg der SSI in allen Gruppen wieder an, erreichte in der Gruppe mit Sedierung aber nicht im Beobachtungszeitraum das Ausgangsniveau vor SSL. Die SSI-Abnahme war bei Patienten mit Sedierung stärker ausgeprägt als bei solchen ohne Sedierung. HF und SBP blieben dagegen nach SSL anfänglich in allen Gruppen im Vergleich zum gruppeninternen Ausgangsniveau konstant. Bei der gruppeninternen Betrachtung des SSI-Verlaufs zwischen Patienten mit und ohne SSL, ersichtlich aus Abbildung 8, konnten diese Ergebnisse reproduziert werden.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten die daraufhin unternommenen Lagerungsversuche an gesunden, jungen Probanden. Während Herzfrequenz und Blutdruck über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant blieben, folgten auf die 30°-Oberkörperhoch- bzw. -Kopftieflage kurzfristige SSI-Änderungen. Im Vergleich mit den horizontalen Lagerungen fiel der SSI bei 30°-Kopftieflage ab, während er bei 30°-Oberkörperhochlage signifikant anstieg.

In Abhängigkeit von der Lagerung variiert der venöse Rückstrom zum Herzen und Lagerungsmaßnahmen bedingen, zur Aufrechterhaltung einer konstanten Gewebedurchblutung, orthostatische Regulationsmechanismen. Der für eine an die äußere Situation angepasste Gewebedurchblutung notwendige arterielle Mitteldruck wird mittels kurzfristiger und langfristiger Mechanismen gewährleistet. Langfristige, volumenregulatorische Mechanismen spielen bei Orthostase eine untergeordnete Rolle. Die kurzfristige Blutdruckstabilisation erfolgt mittels peripherer und sympatho-noradrenerger Vasomotorenregulation. Beim Übergang vom Sitzen zum Liegen, nach Positionierung in Steinschnittlage als auch bei 30°-Kopftieflage nimmt der venöse Rückstrom zum Herzen, als auch der Füllungsdruck der Vorhöfe, zu. Reguliert über den Frank-Starling-Mechanismus³⁹ kommt es zu einer Zunahme des Schlagvolumens mit vergrößerter Blutdruckamplitude, was wiederum von dehnungsabhängigen Presso- und Barorezeptoren in der Gefäßwand von Carotissinus, A. carotis communis und Aortenbogen registriert wird. Die

Entladungsrates der Pressorezeptoren nimmt zu. Rezeptoren in den Vorhöfen und der A. pulmonalis wirken im Niederdrucksystem synergistisch. Der ebenfalls zunehmende hydrostatische Druck bei Lageänderung wirkt in gleicher Weise auf die Presso-, Baro- und Vorhofrezeptoren. Die pulssynchronen Entladungen werden als Afferenzen über den N. glossopharyngeus und den N. vagus zur Formatio reticularis in der Medulla oblongata fortgeleitet, wo kreislaufsteuernde Neurone sitzen und diese mit anderen Afferenzen, u.a. aus dem respiratorischen System oder auch von Nozi- und Thermorezeptoren, integrieren. Im Hypothalamus findet dann, als höhere Integrationsebene kreislaufwirksamer Reflexe, eine Verknüpfung von emotionalen, vegetativen und endokrinen Reaktionen statt. Der Sympathikotonus an Herz und peripheren Gefäßen nimmt ab. Der Ursprung der vegetativen Efferenzen liegt im Kerngebiet der ventrolateralen Medulla, während direkte Effektoren zum einen das Herz, über Kontrolle der Chrono- und Inotropie, als auch Arterien, Arteriolen, Venolen und Venen, über Kontrolle der Vasokonstriktion und -dilatation, sind. Es kommt über die orthostatischen, kreislaufstabilisierenden Kreislaufreflexe zu einer Abnahme der Herzfrequenz und der Herzkraft, bei gleichzeitiger Vasodilatation in Widerstands- und Kapazitätsgefäßen, so dass über einen konstanten systemischen Blutdruck die Gewebedurchblutung sicher gestellt wird³⁹. In der vorliegenden Studie konnte vermutlich dieses beobachtet werden. Der SSI fiel bei den Patienten mit SSL ab und reagierte auch in der Probandengruppe auf Lageänderungen.

Die leichte Herzfrequenzabnahme, sowie die konstanten Blutdruckwerte der Patienten nach Steinschnittlage, bei gleichzeitig signifikant abfallendem SSI lassen vermuten, dass Herzfrequenz und systolischer Blutdruck durch die erläuterten autonomen Regulationsmechanismen nach Steinschnittlage stabilisiert wurden, während vom SSI offensichtlich Veränderungen der autonomen Balance widerspiegelt werden. Die Beobachtungen im Rahmen der Lagerungsversuche unterstützen diese Annahme. Die ablaufenden autonomen Regulationsmechanismen werden anscheinend vom SSI-Algorithmus reflektiert. Höcker⁴⁰ konnte bei Intensivpatienten zeigen, dass sowohl das Parasympatholytikum Atropin in einer Dosierung von 10 µg/kgKG als auch eine Herzschrittmacheraktivität in Abhängigkeit von der Frequenz ohne nozizeptiven Einfluss einen signifikanten SSI-Anstieg verursachen. Verschiedene Einflüsse, darunter Volumenverschiebungen, Medikamente mit starkem Effekt auf das kardiovaskuläre System, wie z.B. Katecholamine, β-Adrenozeptorantagonisten, α₂-Agonisten, Parasympatholytika, können die autonome Balance verändern und damit voraussichtlich die Interpretation von SSI – Werten erschweren.

Außerdem ist zu beachten, dass es eine sich wechselseitig beeinflussende, womöglich gar eine synergistische, Wirkung zwischen Sedierung und SSL gibt. Beides senkt, wie gezeigt wurde, den SSI. Die SSI-Abnahme nach SSL war in der Spinalanästhesiegruppe mit Sedierung stärker ausgeprägt als in der Gruppe ohne Sedierung. Die Tendenz zur SSI-Erhölung nach SSL und insbesondere deren Verlauf waren aber, wenn auch auf niedrigerem Niveau, in der Gruppe mit und ohne Sedierung, vergleichbar. Diese Beobachtungen sprechen für die Annahme einer Interaktion. Eine abschließende Beurteilung und Deutung der offensichtlich interagierenden Effekte von Sedierung und SSL ist aber mangels ausreichender Daten schwierig. Trotzdem sollte diese Beobachtung, bis zu Klärung der zugrunde liegenden Mechanismen, bei der Anwendung berücksichtigt werden.

Der SSI könnte in Zukunft eventuell zur Beurteilung der autonomen Regulation herangezogen werden, gleichzeitig stellen autonome Regulationsmechanismen im klinischen Alltag eine wichtige Störvariable dar, die Vorsicht bei der Interpretation von SSI-Werten als Korrelat der nozizeptiv-antinozizeptiven Balance gebieten.

4.6 Limitationen

Während die vorliegende Studie neue Erkenntnisse zum SSI erbracht hat, besitzt sie gewisse Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Von den 69 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 48 aufgrund einer urologischen Indikation operiert. Dabei ist ein eher geringer nozizeptiver Input zu erwarten. Die übrigen 21 Operationsindikationen waren orthopädisch. Da jedoch in den bisher veröffentlichten Studien neben urologischen und orthopädischen Operationen auch Operationen in anderen medizinischen Fachbereichen eingeschlossen wurden und vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden, scheint das Überwiegen von urologischen Eingriffen als weniger bedeutsam.

Die Geschlechtsverteilung ist zwar zwischen den Gruppen, nicht aber im Gesamtpatientenkollektiv ausgeglichen. Circa 75% der Studienpatienten sind Männer. Es ist bisher nicht abschließend geklärt, ob sich Schmerz Wahrnehmung und Schmerztoleranz bei Männern und Frauen unterscheiden, jedoch scheint der Einfluss des Geschlechts nicht groß zu sein⁴¹.

Des Weiteren ist zu beantworten, ob das verwendete Anästhesieverfahren per se den SSI beeinflusst, da sowohl Stress bei uneingeschränktem Bewusstsein als auch eine Lageänderung des Patienten zu autonomen Veränderungen führen, die vom SSI detektiert werden können. Für Spinalanästhesien ist eine Sympathikusblockade³⁶ beschrieben. Infolge der Hemmung des peripheren Sympathikus kommt es durch Aufhebung des sympathischen Vasokonstriktortonus im Anästhesiebereich zu einer Vasodilatation mit venösem Pooling und Blutdruckabnahme. Infolge der verringerten venösen Füllung des rechten Vorhofs kommt es u.a. über den Bezold-Jarisch-Reflex³⁹, sowie oben beschriebene autonome Regulationsmechanismen, zu einer verminderten Entladung von Dehnungsrezeptoren und konsekutiv einer Aktivierung des kardialen Sympathikus. Eine gleichzeitig verringerte Entladung von Barorezeptoren im Carotissinus verstärkt diesen Effekt. Es stehen sich letztlich ein aktivierter kardialer und ein abgeschwächter peripherer Sympathikus in den blockierten Segmenten gegenüber. Die beschriebenen physiologischen Reaktionen als Folge der Spinalanästhesie sind theoretisch denkbar, lassen sich in unserem Studienaufbau aber weder zufrieden stellend auf die SSI-Variationen unter Spinalanästhesie übertragen noch ausschließen.

4.7 Abschließende Beurteilung der Ergebnisse und klinischer Ausblick

Vor dem Hintergrund dieser Limitationen lassen sich folgende Aussagen treffen.

Alle bisherigen Studien zum SSI befassen sich mit dessen Aussagekraft und Fähigkeit die nozizeptiv-antinozizeptive Balance widerzuspiegeln. Die Bewertung fiel überwiegend positiv aus. Basierend auf einem simultanen Monitoring von Hypnose und Nozizeption und der getrennten Adjustierung der Analgetika- und Hypnotikaapplikation ist eine zielgerichtete Narkoseführung das Ziel. Dieses setzt voraus, dass der SSI relativ spezifisch den nozizeptiven Input wiedergibt, und nicht anderweitig beeinflusst wird.

Die vorliegenden Beobachtungen legen nahe, dass bei wachen Patienten die Aussagekraft des SSI reduziert sein könnte. Äußere Einflüsse besitzen anscheinend bei Spinalanästhesie eine größere Bedeutung als unter Allgemeinanästhesie. Der SSI-Algorithmus wurde auf Basis von physiologischen Variablen, die während Allgemeinanästhesie bei definierter Narkosetiefe erhoben und auf das Beobachtungskollektiv normalisiert wurden, generiert, weshalb Umgebungseinflüsse einen systematischen Fehler in SSI-Aufzeichnungen bei wachen Patienten bewirken könnten. Eine leichte bis moderate Sedierung besitzt einen SSI-senkenden Einfluss und scheint diese Einflüsse abzumildern. Außerdem belegen die vorliegenden Studienergebnisse, dass die Patientenlagerung eine Störgröße darstellen kann, und der SSI vermutlich nicht nur die Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption widerspiegelt, sondern vielmehr die autonome Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus. Diese wird zwar durch Schmerz beeinflusst, aber auch durch andere Einflussgrößen. Eine synergistische Wirkung von Sedierung und SSL lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht abschließend beweisen. Die Tendenz zum SSI-Anstieg nach SSL auf das Ausgangsniveau vor SSL, als auch dessen Verlauf, war zwischen Spinalanästhesiepatienten mit und ohne Sedierung vergleichbar, weshalb zumindest eine Interaktion theoretisch denkbar ist.

Aus diesen Gründen ist es sinnvoll, bei Nutzung des SSI zur Analgetikatitrierung während Operationen Störvariablen zu berücksichtigen und eher relative Änderungen des SSI als Absolutwerte zur Steuerung bei der Verabreichung von Opioiden zu verwenden.

Als Surrogatparameter für Nozizeption trifft die Forderung von Struys⁴², man benötige eine adäquate und vor allem verlässliche Kontrollvariable zum Monitoring der Medikamentenwirkung, auf den SSI nur mit Einschränkungen zu. Direkte Indikatoren für Hypnosetiefe und Ausprägung der Analgesie seien für eine

kontrollierte Applikation von Medikamenten im Rahmen einer balancierten Anästhesie essentiell. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien, den bisherigen Studienergebnissen, der vorliegenden Ergebnisse bei Spinalanästhesie und den aufgezeigten Limitationen des SSI ist eine vorbehaltlose Anwendung des SSI als Messgröße der nozizeptiv-antinozizeptiven Balance und darauf beruhenden Analgetikaapplikation, nur bei Vollnarkosen gegeben. Während einer balancierten Anästhesie scheint der SSI annäherungsweise die Anforderungen von Struys zu erfüllen und klinisch etablierte Zeichen einer Nozizeption ergänzen zu können. Besondere Sorgfalt sollte aber bei der Interpretation und Anwendung bei wachen Patienten, z.B. auf der Intensivstation oder bei regionalen Anästhesieverfahren, unter leichter bis moderater Sedierung, sowie bei instabiler autonomer Balance gelten und die klinische Entscheidungsfindung und Analgetikaapplikation zunächst nur unter Vorbehalt beeinflussen. Während beispielsweise ein SSI von 70 bei Allgemeinanästhesie mit größerer Sicherheit auf eine inadäquate Analgesie hinweisen kann, müssen, wie gezeigt wurde, bei der Interpretation unter Spinalanästhesie neben einem nozizeptivem Stimulus auch die Umgebung des Patienten, seine psychische Verfassung, die Lagerung und vermutlich noch andere Einflussfaktoren mit einbezogen werden. Externe Einflüsse besitzen hier eine größere Bedeutung.

Bei der Etablierung des SSI als Qualitätsparameter bei der Narkoseführung sind aufgrund der vorliegenden Ergebnisse stets weitere klinische und physiologische Kenngrößen erforderlich. Der SSI kann dennoch unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen hilfreich sein.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: In der anästhesiologischen Praxis finden heute sowohl Monitoring der Hypnosetiefe als auch der Qualität eines neuromuskulären Blocks im Rahmen einer balancierten Anästhesie Anwendung und stellen den klinischen Goldstandard dar. Währenddessen ist die Überwachung der Analgesie immer noch schwierig. Anästhesisten verlassen sich dabei auf klinische Zeichen, wie beispielsweise Grimassieren und Augentränen, sowie hämodynamische Veränderungen. Kürzlich wurde der Surgical Stress Index, kurz SSI, basierend auf photoplethysmographischen Signalen, als Surrogatvariable der Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption eingeführt. Die bisher veröffentlichten Studien lassen den SSI als hoffnungsvollen neuen Ansatz erscheinen, jedoch wurde dieser bisher nicht bei wachen Patienten während Spinalanästhesie, sowie in Abhängigkeit von der Patientenlagerung, evaluiert. Die vorliegende prospektive, randomisierte, nicht-verblindete, klinische Observationsstudie hatte das Ziel, den SSI bei Patienten während Spinalanästhesie im Vergleich zu Patienten während Allgemeinanästhesie bei Routineoperationen zu beurteilen. Um den Einfluss des Bewusstseins zu untersuchen, erhielt die Hälfte der Patienten mit Spinalanästhesie eine leichte Sedierung. Außerdem wurde der Einfluss der Lagerung bei den Patienten sowie gesunden Probanden untersucht.

Methoden: Es wurden 71 Patienten mit Allgemein- (n=24), Spinalanästhesie mit (n=24) und ohne Sedierung (n=23) in die Studie eingeschlossen. Der SSI, die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck wurden einen Tag präoperativ, sowie an definierten Zeitpunkten während der Operation und im Aufwachraum bestimmt. Außerdem wurde das Verhalten des SSI nach Steinschnittlage und bei gesunden Probanden in Abhängigkeit von der Lagerung dokumentiert. Der SSI wurde zwischen den Gruppen als auch innerhalb der Gruppen mit hämodynamischen Variablen, wie Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, verglichen.

Ergebnisse: Der SSI war intraoperativ bei Patienten mit Spinalanästhesie ohne Sedierung im Vergleich zu Patienten mit Allgemeinanästhesie, als auch zu Spinalanästhesiepatienten mit Sedierung und zu Baseline höher. Im Aufwachraum lag der SSI bei Patienten mit Allgemeinanästhesie höher als bei Baseline; nicht aber bei Patienten mit Spinalanästhesie. Außerdem folgten auf Änderungen der Lagerung, sowohl bei gesunden Probanden als bei den Studienpatienten mit Steinschnittlage, spezifische SSI-Änderungen. Diese wurden nicht von den untersuchten hämodynamischen Variablen wiedergegeben.

Schlussfolgerungen: Bei wachen Patienten unter Spinalanästhesie spiegelt der SSI nicht nur die nozizeptiv-antinozizeptive Balance wider. Als ursächlich hierfür kann eine hohe psychische Belastung angenommen werden, die eine Verschiebung der Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus in Richtung erhöhtem Sympathikotonus bewirkt. Eine leichte Sedierung mildert die stressbedingten Einflüsse ab. Die Annahme der Sympathikusaktivierung und deren Detektion durch den SSI wird durch die Beobachtungen der SSI-Abhängigkeit von der Lagerung bekräftigt. Die beobachteten Änderungen des SSI beruhen auf den autonomen Regulationsmechanismen, die nach Lageänderung die periphere Durchblutung und Versorgung der Organe sicherstellen. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist es ratsam, bei wachen Patienten, instabiler autonomer Balance, unter Sedierung und nach Lagerung des Patienten SSI-Werte kritisch zu beurteilen und eher relative Änderungen des SSI als Absolutwerte zu nutzen. Die Anwendung des SSI ist bei Berücksichtigung der bisherigen Erkenntnisse weiterhin viel versprechend.

6 Literaturverzeichnis

- (1.) Eger EI, 2nd, Sonner JM. Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best practice & research* 2006; **20**: 23-9
- (2.) Hoymork SC. Antinociceptive monitors: tools or fools? *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008; **52**: 1035-7
- (3.) Kissin I. A concept for assessing interactions of general anesthetics. *Anesthesia and analgesia* 1997; **85**: 204-10
- (4.) Kissin I. Anesthetic interactions following bolus injections. *Journal of clinical anesthesia* 1997; **9**: 14S-7S
- (5.) Kopman AF. Neuromuscular monitoring: old issues, new controversies. *Journal of critical care* 2009; **24**: 11-20
- (6.) Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *British journal of anaesthesia* 2007; **98**: 302-16
- (7.) Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia* 2009; **64 Suppl 1**: 82-9
- (8.) Ali HH, Savarese JJ, Lebowitz PW, Ramsey FM. Twitch, tetanus and train-of-four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981; **54**: 294-7
- (9.) Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 1757-63
- (10.) Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007: CD003843
- (11.) Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *British journal of anaesthesia* 2006; **97**: 85-94
- (12.) Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, Ypparila-Wolters H, Takala P, Huiku M, Kymalainen M, Seitsonen E, Korhonen I. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2006; **96**: 367-76
- (13.) Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2002; **46**: 887-95
- (14.) Guignard B. Monitoring analgesia. *Best practice & research* 2006; **20**: 161-80
- (15.) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; **137**: 473-7

- (16.) Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; **6**: 249
- (17.) Monk TG. Processed EEG and patient outcome. *Best practice & research* 2006; **20**: 221-8
- (18.) Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia* 2000; **85**: 109-17
- (19.) Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; **73**: 308-27
- (20.) Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Current opinion in supportive and palliative care* 2008; **2**: 14-8
- (21.) Laubenthal H, Valet M, Sprenger T, Woller A, Tolle TR, Ropcke H, Wirz S, Schroter C, Schiltenswolf M, Henningsen P, Sundermeier T, Ebell HJ, Kohnen N, Hauser W. [Pain and consciousness. Articles from the summer workshop held by the German Interdisciplinary Collaboration for Pain Therapy (DIVS) in 2005]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 2007; **21**: 238-44, 46-62
- (22.) Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Hocker J, Hanss R, Scholz J, Bein B. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2009
- (23.) Seitsonen ER, Korhonen IK, van Gils MJ, Huiku M, Lotjonen JM, Korttila KT, Yli-Hankala AM. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2005; **49**: 284-92
- (24.) Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymalainen M, Merilainen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertio-Oja H, Yli-Hankala A. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2007; **98**: 447-55
- (25.) Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia* 2009
- (26.) Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *British journal of anaesthesia* 2007; **98**: 456-61
- (27.) 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-remifentanil infusion. *British journal of anaesthesia* 2007; **99**: 359-67
- (28.) 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 anaesthesiologica Scandinavica* 2008; **52**: 1038-45
- (29.) Kallio H, Lindberg LI, Majander AS, Uutela KH, Niskanen ML, Paloheimo MP. Measurement of surgical stress in anaesthetized children. *British journal of anaesthesia* 2008; **101**: 383-9
- (30.) Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology*; **112**: 1175-83
- (31.) Vuyk J. Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic propofol-opioid interactions. *Acta anaesthesiologica Belgica* 2001; **52**: 445-51
- (32.) Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2001; **86**: 523-7
- (33.) Wagner KJ, Sprenger T, Kochs EF, Tolle TR, Valet M, Willoch F. Imaging human cerebral pain modulation by dose-dependent opioid analgesia: a positron emission tomography activation study using remifentanil. *Anesthesiology* 2007; **106**: 548-56
- (34.) Hofbauer RK, Fiset P, Plourde G, Backman SB, Bushnell MC. Dose-dependent effects of propofol on the central processing of thermal pain. *Anesthesiology* 2004; **100**: 386-94
- (35.) Gerheuser F, Crass D. [Spinal anaesthesia]. *Der Anaesthesist* 2005; **54**: 1245-67, quiz 68-70
- (36.) Heck M. FM. Regionalanästhesie. *Repetitorium Anästhesiologie*. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007: 133-66
- (37.) Hu P, Harmon D, Frizelle H. Patient comfort during regional anesthesia. *Journal of clinical anesthesia* 2007; **19**: 67-74
- (38.) Thee C, Ilies C, Kleinschmidt A, Steinfath M, Bein B. Reliability of the Surgical Stress Index (SSI) for assessment of postoperative pain. *Anesthesiology 2010, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 2010*
- (39.) Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. *Physiologie*. München: Elsevier GmbH, URBAN & FISCHER, 2005
- (40.) Hocker J, Broch O, Grasner JT, Gruenewald M, Ilies C, Steinfath M, Bein B. Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *British journal of anaesthesia*
- (41.) Hurley RW, Adams MC. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesthesia and analgesia* 2008; **107**: 309-17

6 LITERATURVERZEICHNIS

- (42.) Struys MM, Mortier EP, De Smet T. Closed loops in anaesthesia. *Best practice & research* 2006; **20**: 211-20

Weitere Quellen:

- (1.) Goerig M, Schulte am Esch J. Die Anästhesie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. In: Schüttler J, ed. *50 Jahre Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin - Tradition und Innovation*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2003: 27-67

7 Danksagungen

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Berthold Bein für das Thema meiner Doktorarbeit, für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit und die Betreuung bedanken.

Ebenso gilt mein Dank Dr. med. Christoph Ilies, der mir zu jeder Tages- und Nachtzeit als Betreuer und Mentor zur Seite stand. Er hat diese Arbeit mit seinen Ideen, seiner Geduld und Erfahrung, sowie vielen fruchtbaren Diskussionen immer wieder vorangetrieben und im richtigen Moment in neue Bahnen gelenkt. Seine Kritik ließ mich des Öfteren neue Denkansätze finden und problematische Aspekte überdenken.

Neue Kraft und Ausgleich gaben mir meine Freunde, die während meiner wissenschaftlichen Arbeit unermüdliche Geduld und Ausdauer bewiesen.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern für Ihre Unterstützung während meines Studiums und unsere enge freundschaftliche Beziehung. Außerdem natürlich meinen Geschwistern Helen und Matthias.

Zum Schluss sind noch alle Patienten, die Probanden, als auch das gesamte Anästhesieteam des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, und die Op-Pflege zu erwähnen, ohne die meine Forschungsarbeit unmöglich gewesen wäre.

8 Eidesstattliche Erklärung

Name und Vorname: **LUDWIGS, Jan Anders**
Geburtsdatum und -ort: 27.01.1986 in Gummersbach
Staatsangehörigkeit: deutsch
Email: JanLudwigs@googlemail.com

Betreuer: Prof. Dr. med. Berthold Bein
Dr. med. Christoph Ilies

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass meine Dissertation mit dem Thema:

„Evaluierung des Surgical Stress Index bei Allgemein- und Spinalanästhesien“

1. abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher, weder ganz noch in Teilen, keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat.
2. Veröffentlichungen nach den Richtlinien über Benotung von Dissertationen in folgender Form erfolgt sind. Publikation im British Journal of Anaesthesia. (siehe Kapitel 10)
3. die zuständige Ethikkommission zugestimmt hat, dass Forschungsvorhaben an Menschen vorgenommen wurden. Ethikantrag AZ: A120/08, Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
4. ich bis zum heutigen Tag zwei Jahre an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel studiert habe.
5. Herr Prof. Dr. med. Markus Steinfath, Kommissarischer Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel, einverstanden ist, dass diese Dissertation an seiner Einrichtung geschrieben wurde.
6. für die Nutzung von Arbeitsmöglichkeiten der wissenschaftlichen und klinischen Einrichtung der Fakultät durch mich, die Einverständnis der Leitung der Einrichtung vorliegt.

Ich widerspreche nicht nach §5, Abs. 2k der Promotionsordnung der Teilnahme von Zuhörern an der mündlichen Doktorprüfung.

Kiel, den 20. März 2012

Jan Anders Ludwigs

9 LebenslaufPersönliche Daten:

Name: **Jan Anders Ludwigs**
 Email: JanLudwigs@googlemail.com
 Geburtsdatum: 27.01.1986
 Geburtsort: Gummersbach

Schulbildung:

08/1992-08/1996 Gemeinschaftsgrundschule Gummersbach-Steinenbrück
 08/1996-06/2005 Gymnasium Grotenbach, Gummersbach
 08/2002-07/2003 Owen Sound Collegiate and Vocational Institute,
 Owen Sound, Ontario, Canada

Schulabschluss:**Allgemeine Hochschulreife**Studium:

seit 10/2005 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 Studiengang: Humanmedizin
 07/2007 **1.Staatsexamen nach ÄAppO 2003**
 12/2011 **Approbation als Arzt nach ÄAppO 2003**
 10/2008-03/2012 Dissertation in der Klinik für Anästhesiologie und Operative
 Intensivmedizin, Prof. Dr. Steinfath, UKSH, Campus Kiel.
 Schwanenweg 21, 24105 Kiel

Publikationen:

02/2012 Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, et al. **The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia*** ;
 10/2010 Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, et al. **Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *British journal of anaesthesia***; 105: 533-7
 10/2009 Ilies C, Ludwigs J, et al. Evaluation of the Surgical Stress Index during spinal and general anesthesia. *Anesthesiology 2009, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting*, 2009. Conference Paper.

Praktisches Jahr:

08-11/2010 Institut für Anästhesie und Intensivmedizin, Dr. S. Krayger
 Zuger Kantonspital AG, Landhausstr. 11, CH - 6340 Baar.
 12/2010-03/2011 Klinik für Innere Medizin, Prof. Dr. F. S. Keck
 Westküstenklinikum Heide, Esmarchstr. 50, 25746 Heide.
 04-07/2011 Kliniken für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel.

Famulaturen

02-03/2008 Klinik für Innere Medizin, Station Elisabeth, Prof. Dr. von Eiff
 Malteser Krankenhaus St. Hildegardis
 Bachemer Straße 29-33, 50931 Köln.
 08-09/2008 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie & Psychotherapie
 Prof. Dr. J. Klosterkötter, Klinikum der Universität zu Köln
 Kerpenerstr. 62, 50937 Köln.
 10/2009 Gemeinschaftspraxis am Sophienhof, Dr. M. Bellersen und
 Dr. K. Hedke, Fachärzte für Innere Medizin & Nephrologie,
 Hopfenstr. 20-22, 24114 Kiel.

9 LEBENSLAUF

02-03/2009 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin,
Prof. Dr. J. Scholz, UKSH, Campus Kiel, Schwanenweg 21,
24105 Kiel.

02-03/2010 Onkologische Ambulanz, UKSH, Campus Kiel,
Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie,
Prof. Dr. P. Dohrmann, Leiter der Sektion Thoraxchirurgie
UKSH, Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel

Anstellungen:

12/2007,07/2008,07/2009
&06-07/2010 studentische Hilfskraft, Physiologisches Institut,
Prof. Dr. M. Bleich, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Olshausenstraße 40, 24098 Kiel.

12/2007-02/2008 studentische Hilfskraft, Anatomisches Institut,
Prof. Dr. Dr. Schünke, Christian-Albrechts-Universität zu
Kiel, Otto-Hahn-Platz 8, 24118 Kiel.

05-06/2009&05-06/2010 studentische Hilfskraft, Medizinische Fakultät, EKM-
Praktikum, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Haus der
Lehre, Feldstr. 10-12, 24105 Kiel.

10/2009-06/2010 studentische Hilfskraft, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Prof. Dr. med. J. Cremer, UKSH, Campus Kiel,
Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel.

03-06/2010 studentische Hilfskraft, Klinik für angewandte Zelltherapie,
Prof. Dr. med. F. Fändrich, UKSH, Campus Kiel,
Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel.

Fremdsprachenkenntnisse: Englisch: fließend
Französisch: Schulkenntnisse

10 Publikationen

Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, et al. **The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index.** *Anaesthesia; Epub ahead of print.*

Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, et al. **Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia.** *British journal of anaesthesia; 105: 533-7*

Ilies C, Ludwigs J, et al. **Evaluation of the Surgical Stress Index during spinal and general anesthesia.** *Anesthesiology 2009, American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, 2009. Conference Paper.*