

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

**PROSPEKTIVE STUDIE ZUR ERFASSUNG VON POSTOPERATIVEM
SCHMERZ BEI KINDERN ANHAND VON ÄNDERUNGEN DER
ELEKTRISCHEN HAUTLEITFÄHIGKEIT**

Inauguraldissertation

zur

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

vorgelegt von

BASTIAN KARSTEN DIERCK

aus Eckernförde

Kiel, 2013

1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ledowski

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Baron

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.10.2013

gez.: Prof. Dr. med. Weiler

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund der Studie	1
1.2 Schmerz, ein komplexes Phänomen	1
1.2.1 <i>Periphere Nozizeption</i>	1
1.2.2 <i>Zentrale Verarbeitung von Schmerz</i>	2
1.3 Folgen von Schmerz	4
1.3.1 <i>Akute perioperative Schmerzantwort</i>	5
1.3.2 <i>Chronische Folgen</i>	7
1.4 Erfassung von Schmerzen bei Kindern, aktuelle Methoden, Probleme	8
1.5 Die Messung der Änderung der Hautleitfähigkeit als neuer Ansatz zur Schmerzquantifizierung	9
1.6 Ziel der Studie	13
2. Material und Methoden	14
2.1 Studienpopulation	14
2.1.1 <i>Einschlusskriterien</i>	14
2.1.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	14
2.2 Erfassung der Studienparameter	15
2.2.1 <i>Hautleitfähigkeits-/NFSC-Messung</i>	15
2.2.2 <i>Zusätzlich erhobene Daten</i>	15
2.3 Ablauf	15
2.4 Statistische Analyse	18
2.5 Ethische Aspekte	19

3. Ergebnisse	20
3.1 Demographische Daten	20
3.1.1 <i>Allgemeine Daten</i>	20
3.1.2 <i>Erfasste Schmerzwerte</i>	20
3.1.3 <i>Verteilung der Schmerzwerte in den Altersgruppen</i>	21
3.2 Beziehung NFSC – NRS	22
3.3 Diagnostische Genauigkeit NFSC	24
3.3.1 <i>Alle Altersgruppen</i>	24
3.3.2 <i>Altersgruppe 1-3 Jahre</i>	25
3.3.3 <i>Altersgruppe 4-7 Jahre</i>	26
3.3.4 <i>Altersgruppe 8-16 Jahre</i>	28
3.4 Abhängigkeit der NFSC-Testgenauigkeit von der Prävalenz postoperativer Schmerzen	29
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis	36
7. Danksagung	41
8. Lebenslauf	42

Abkürzungen

AUC = area under the curve (Fläche unter der Kurve)

CPSP = chronic postsurgical pain

NFSC = number of fluctuations of skin conductance per second

NRS = numeric rating scale

SC = (mean level of) skin conductance

SD = Standardabweichung

ZNS = zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

Die objektive Erfassung des subjektiven Phänomens Schmerz ist auch in der modernen Medizin noch nicht ausreichend zu bewerkstelligen. Speziell im Falle von Kindern, bei denen sich das Kommunizieren des individuellen Empfindens problematisch darstellt, wäre eine solche Methode in Hinblick auf eine adäquate Schmerztherapie von großem Nutzen. (Carr, 2005)

1.2 Schmerz, ein komplexes Phänomen

Gemäß der International Association for the Studies of Pain (IASP) ist Schmerz definiert als „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“.

Neben den seit vielen Jahrhunderten als Vitalparameter geltenden Größen Blutdruck, Puls, Atmung und Körpertemperatur hat Schmerz im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung gewonnen und sollte als fünftes Vitalzeichen betrachtet, beobachtet und behandelt werden. (Lanser & Gessell, 2001)

Von der subjektiven Wahrnehmung „Schmerz“ unterschieden wird die Nozizeption, welche die physiologische Ebene der Verarbeitung nozizeptiver Reize abbildet.

1.2.1 Periphere Nozizeption

Kommt es bei einer Operation zur Verletzung von Gewebe, führt dies zur Ausschüttung von Histamin und inflammatorischen Mediatoren, darunter Peptide (z.B. Bradykinin), Lipide (z.B. Prostaglandine), Neurotransmitter (z.B. Serotonin) und Neurotropine (z.B. nerve growth factor = NGF). (Julius & Basbaum, 2001) Die Freisetzung der inflammatorischen Mediatoren bewirkt eine Aktivierung der peripheren Nozizeptoren, was wiederum die Transformation und Transmission der nozizeptiven Information an das zentrale Nervensystem (ZNS) sowie den Prozess

der neurogenen Entzündung bedingt. Bei letzterem spielen Neurotransmitter (Substanz P, calcitonin gene-related peptide = CGRP) eine tragende Rolle, sie induzieren die periphere Vasodilatation und Extravasation von Plasmavolumen. (Julius & Basbaum, 2001)

Die Transformation eines nozizeptiven Stimulus in einen elektrischen Reiz erfolgt über periphere Nozizeptoren, die Fortleitung dieser Information über („schnelle“) A-delta- und („langsame“) C-Nervenfasern von der viszeralen bzw. somatischen Lokalisation des Schmerzes zum Hinterhorn des Rückenmarks. An dieser Stelle findet die Integration von peripherer nozizeptiver Information und absteigenden modulatorischen Einflüssen (Neurotransmitter hier z.B. Serotonin, Norepinephrin, Gamma-Amino-Buttersäure = GABA, Enkephalin) statt. Die weitere Transmission der nozizeptiven Information wird von komplexen Mechanismen innerhalb des Rückenmarks bestimmt. Zum Teil gelangen Impulse zum ventralen bzw. ventrolateralen Horn, segmentale (spinale) Reflexe führen infolgedessen möglicherweise zu erhöhtem skelettalen Muskeltonus, funktioneller Inhibition des N. phrenicus und sogar verminderter gastrointestinaler Motilität. Auf der anderen Seite kommt es aber auch zu einer Fortleitung an höhere Zentren über den Tractus spinothalamicus und Tractus spinoreticularis mit der Folge einer suprasegmentalen bzw. kortikalen Antwort und somit bewusster Wahrnehmung des Schmerzes und dessen emotionaler Bewertung.

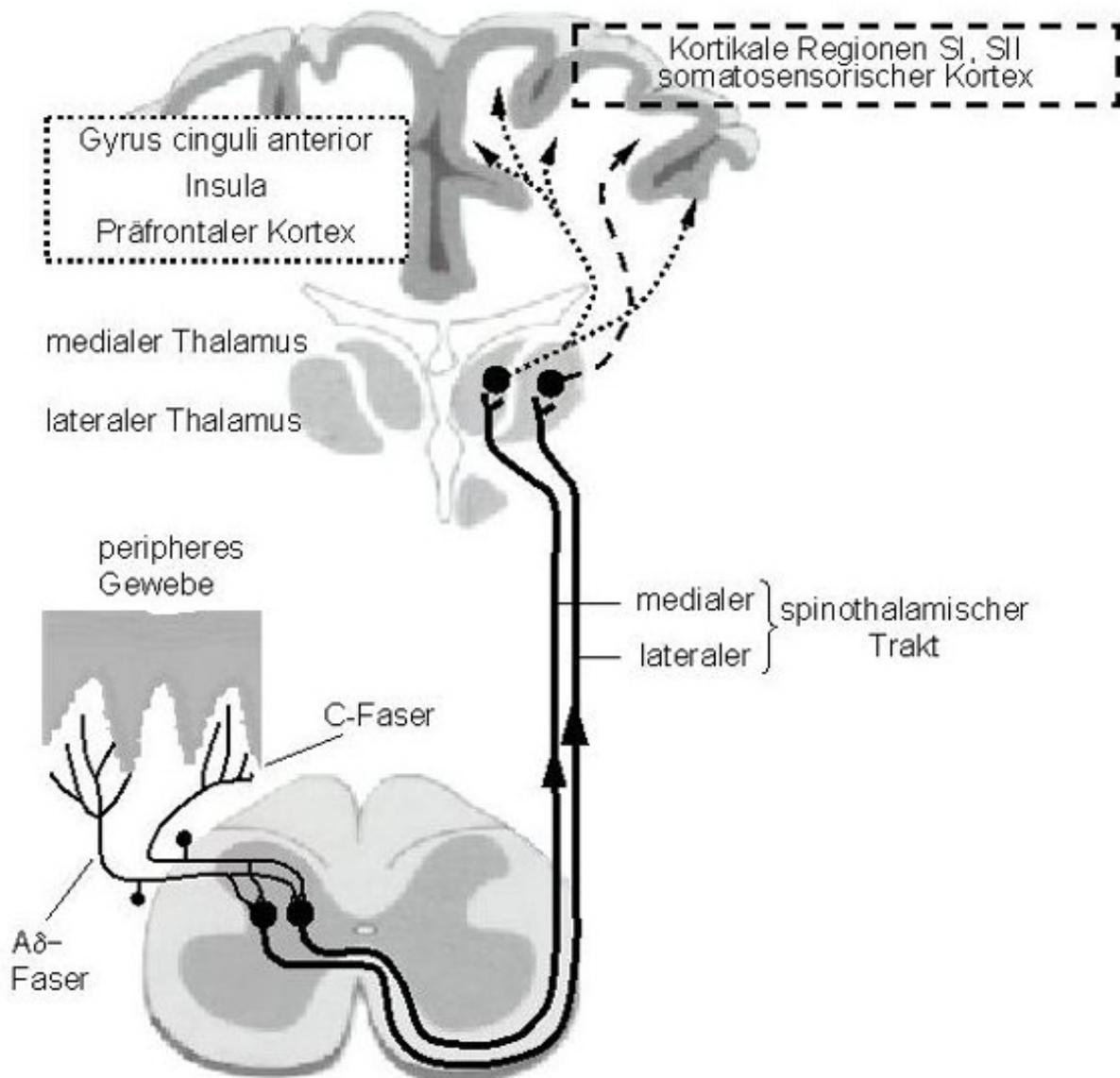
1.2.2 Zentrale Verarbeitung von Schmerz

Verschiedene bildgebende Verfahren wie Positronenemissionstomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) konnten den Nachweis erbringen, dass die tatsächliche Erfahrung von Schmerz bei Vorliegen einer noxischen Stimulation durch die Tätigkeit mehrerer, räumlich verteilter, kortikaler und auch subkortikaler Hirnareale vermittelt wird. (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000) So kommt der Formatio reticularis im Zusammenhang mit der Verarbeitung nozizeptiver Informationen eine große Bedeutung zu bei der Vermittlung motorischer, autonomer und vegetativer Funktionen. Der Thalamus ist auch bei noxischen Reizen wichtige Durchgangsstation auf dem Weg in kortikale Areale. Nozizeptiv innerviert sind vor allem drei thalamische Kerngebiete: das ventrobasale Kerngebiet, das

posteriore Kerngebiet sowie das mediale Kerngebiet. Unter den kortikalen Regionen sind der primäre (S1) und der sekundäre somatosensorische Kortex (S2) zu nennen. Der Inselkortex ist maßgeblich an der affektiven Verarbeitung von nozizeptiver Information beteiligt. Für motorische, autonome und affektive Verhaltensweisen spielt unter anderem der anteriore zinguläre Kortex eine Rolle. Der präfrontale Kortex leistet einen Beitrag zur Gesamtbewertung der Schmerzwahrnehmung. Weitere beteiligte Hirnareale sind Teile des Hypothalamus, der Nucleus lentiformis, der Hippocampus, die Amygdala, das periaquäduktale Grau und Teile des Hirnstamms. (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000; Price et al., 2006)

Die Vielzahl der beteiligten zerebralen Strukturen ist Sinnbild der Komplexität der Schmerzverarbeitung – jede Erfahrung von Schmerz birgt die Möglichkeit der Entwicklung langfristiger Konsequenzen.

Abbildung 1: Zentrale Verarbeitung von Schmerz



(Quelle der Abbildung: www.physiologie.uniklinikum-jena.de/Schmerz.html)

1.3 Folgen von Schmerz

Die Wahrnehmung von Schmerz erfüllt zunächst einmal den physiologischen Zweck der Erhaltung der Integrität eines Organismus. Die Vermeidung weiteren Schmerzes als Warnsignal potenziell bedrohlicher Verletzung reduziert das Risiko eines

tatsächlich signifikanten Traumas. Schmerzwahrnehmung per se ist daher elementarer Bestandteil des individuellen Selbstschutzes.

So sinnvoll also die Wahrnehmung akuten Schmerzes ist, so potenziell bedrohlich können trotz allem Komponenten der Schmerzantwort sein. Dies gilt insbesondere für unbehandelte schwere (z.B. akute postoperative) Schmerzen.

1.3.1 Akute perioperative Schmerzantwort

Während der perioperativen Zeitspanne kommt es zu einer Reihe von (patho-)physiologischen Antworten, die durch nozizeptive Einflüsse getriggert und aufrechterhalten werden. Die Transmission nozizeptiver Stimuli von der Peripherie in das ZNS resultiert in einer neuroendokrinen Stressantwort, die eine Kombination aus lokal inflammatorischen Substanzen (z.B. Zytokine, Prostaglandine, Leukotriene, TNF-alpha) und systemischen Mediatoren der neuroendokrinen Antwort darstellt. Teil der neuroendokrinen Antwort auf Schmerzstimuli sind vor allem hypothalamisch-pituitär-adrenokortikale und sympathoadrenale Interaktionen. Suprasegmentale Reflexantworten auf Schmerz führen zu einem erhöhten Sympathikotonus, vermehrter Sekretion von Katecholaminen und katabolen Hormonen (z.B. Kortisol, adrenokortikotropes Hormon = ACTH, antidiuretisches Hormon = ADH, Glukagon, Aldosteron, Renin, Angiotensin II) sowie einer verminderten Sekretion von anabolen Hormonen. (Kehlet, 1998) In der Konsequenz kommt es zur Natrium- und Wasserretention, man findet erhöhte Spiegel von Blutglukose, freien Fettsäuren, Ketonkörpern und Laktat. Es entsteht eine hypermetabolische, katabole Stoffwechsellage mit erhöhter Sauerstoffausschöpfung bei Mobilisierung von metabolischen Substraten aus körpereigenen Depots. Das Ausmaß dieser Stressantwort ist von mehreren Faktoren abhängig, u.a. von der Art der Narkose und dem Grad des operativen Traumas, wobei das Ausmaß der Stressantwort dem Grad des operativen Traumas proportional ist. (Desborough, 2000) Die Verminderung der Stressantwort und das Verringern des postoperativen Schmerzes sind unter Umständen förderlich für die postoperative Erholung des Patienten. Durch die neuroendokrine Stressantwort können schädliche physiologische Effekte an anderen Stellen des Körpers potenziert werden, z.B. bei der Entwicklung einer postoperativen Hyperkoagulabilität. (Liu et al., 1995) Gesteigerte Koagulation (d.h. verminderte

Spiegel von natürlichen Antikoagulanzen bei erhöhten Spiegel von Prokoagulanzen), Inhibition der Fibrinolyse, erhöhte Thrombozytenaktivität und Plasmaphosphatase könnten der vermehrten Inzidenz an postoperativen hyperkoagulabilitätsbezogenen Komplikationen wie tiefe Venenthrombose, vaskuläres Transplantatversagen und myokardiale Ischämie zuträglich sein. (Liu et al., 1995; Wu & Fleischer, 2000) Die Stressantwort könnte außerdem den Grad der postoperativen Immunsuppression verstärken, wiederum abhängig vom Ausmaß des operativen Traumas. (Carr & Goudas, 1999) Die der Stressantwort geschuldete Hyperglykämie ist möglicherweise mitverantwortlich für eine schlechte Wundheilung und die Depression der Immunfunktion. Unbehandelter postoperativer Schmerz führt zu einem erhöhten Sympathikotonus und kann so erhöhte Morbidität und Mortalität zur Folge haben. Sympathische Aktivierung kann den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöhen, was in der Entstehung von myokardialen Ischämien und Infarkten von Bedeutung sein (Liu et al., 1995; Wu & Fleischer, 2000) und die myokardiale Sauerstoffversorgung durch koronare Vasokonstriktion verringern könnte. (Liu et al., 1995) Eine weitere Folge von sympathischer Aktivierung ist die verzögerte Normalisierung der gastrointestinalen Motilität, was sich bis hin zu einem paralytischen Ileus ausweiten kann. Obwohl der postoperative Ileus das Resultat aus einer Kombination von hemmenden Einflüssen zentraler und lokaler Faktoren ist (Liu et al., 1995; Wu & Fleischer, 2000), kann erhöhte sympathische (efferente) Aktivität, ausgelöst durch z.B. unbehandelten postoperativen Schmerz, die gastrointestinale Motilität vermindern und die Normalisierung der gastrointestinalen Funktion verzögern. Auch pulmonale Einschränkungen können durch Schmerzstimuli verursacht werden. Die Aktivierung von Nozizeptoren nach operativen Traumata initiiert spinale Reflexbögen, die die respiratorische Funktion negativ beeinflussen, vor allem nach abdominalen und thorakalen Eingriffen. Die Inhibition der N. phrenicus – Aktivität durch spinale Reflexe ist eine der Hauptursachen für verminderte postoperative respiratorische Funktion. (Liu et al., 1995; Wu & Fleischer, 2000) Patienten mit unzureichend behandelten postoperativen Schmerzen sind oft nur zu verflachten Atemzügen in der Lage, können nicht adäquat abhusten und neigen zur Entwicklung von postoperativen pulmonalen Komplikationen. (Liu et al., 1995) Spinale Reflexe in Antwort auf Schmerz sind unter Umständen ebenfalls an einer Verzögerung der Normalisierung der gastrointestinalen Funktion beteiligt. (Liu

et al., 1995; Wu & Fleischer, 2000) Kommt es zur wiederholten Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren in der Peripherie, so sensibilisiert dies funktionale Nozizeptoren, weitere („schlafende“) Nozizeptoren werden überhaupt erst aktiviert. (Carr & Goudas, 1999) Eine Sensitivierung von peripheren Nozizeptoren drückt sich wie folgt aus: Die Aktivierungsschwelle des Rezeptors ist erniedrigt, bei Aktivierung kommt es zu einer höheren Entladung und die basale (spontane) Entladungsrate ist insgesamt vermehrt. (Carr & Goudas, 1999) Starke Schmerzreize aus der Peripherie können ebenfalls Ursache von zentraler Sensitivierung und Hyperexzitabilität sein. (Kissin, 2000) Unter anderem funktionelle Veränderungen im Hinterhorn des Rückenmarks führen zu einem gesteigerten postoperativen Schmerzempfinden. Der neurale Regelkreis im Hinterhorn und seine Vielzahl von Neurotransmittern und Rezeptoren sind noch nicht gänzlich verstanden (Julius & Basbaum, 2001; Besson, 1999), bestimmten Rezeptoren wie N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) kann aber bereits heute eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung von chronischen Schmerzen nach einer akuten Verletzung zugeschrieben werden. Andere Neurotransmitter oder Second Messenger-Botenstoffe (Substanz P, Proteinkinase C-gamma) sind möglicherweise ebenso beteiligt an der Sensitivierung im Rückenmark bzw. der Entstehung von chronischem Schmerz. (Basbaum, 1999) Klinische Studien haben gezeigt, dass die Intensität von akutem postoperativen Schmerz ein signifikanter Prädiktor für chronischen postoperativen Schmerz ist. (Perkins & Kehlet, 2000) Die Art und Weise der Kontrolle des perioperativen Schmerzes (multimodales perioperatives Management) könnte für die Erleichterung der Kurz- und Langzeit-Konvaleszenz eines Patienten entscheidend sein.

1.3.2 Chronische Folgen

Chronischer postoperativer Schmerz („chronic postsurgical pain“ = CPSP) ist ein oft verkanntes Problem, das bei 10% bis 65% der postoperativen Patienten (abhängig von der Art des Eingriffs) auftritt, von denen wiederum 2% bis 10% schwere Schmerzen erfahren. (Kehlet et al., 2006) Unzureichend behandelte postoperative Schmerzen ist möglicherweise ein wichtiger Prädiktor für das Entstehen von CPSP. (Perkins & Kehlet, 2000; Macrae, 2001) Zunehmende experimentelle und auch klinische Evidenz deutet darauf hin, dass der Übergang von akutem zu chronischem Schmerz sehr schnell und langfristige Änderungen sowohl im Verhalten als auch in

der Neurobiologie wesentlich früher als bisher angenommen erfolgen. (Carr & Goudas, 1999) CPSP ist relativ häufig nach Operationen wie Amputationen von Extremitäten (30% bis 83%), Thorakotomien (22% bis 67%), Sternotomien (27%), Brust- (11% bis 57%) und Gallenblaseneingriffen (bis zu 56%). (Perkins & Kehlet, 2000) Obwohl Studien vermuten lassen, dass der Schweregrad des akuten postoperativen Schmerzes einen wichtigen Prädiktor für die Entstehung von CPSP darstellt, bleibt der Beweis einer kausalen Beziehung zwischen akutem postoperativen Schmerz und CPSP aus. Andere Faktoren (z.B. die Lokalisation der postoperativ gesteigerten Schmerzempfindlichkeit) könnten sogar von noch entscheidenderer Bedeutung sein. (Eisenach, 2006) Die adäquate Erfassung und Behandlung von akutem postoperativen Schmerz kann die langfristige Erholung des Patienten bzw. das vom Patienten berichtete Outcome („quality of life“) verbessern. Patienten, deren Schmerzen früh postoperativ behandelt werden (besonders durch die Verwendung von kontinuierlichen epiduralen oder peripheren Maßnahmen), sind eher dazu in der Lage, aktiv an postoperativer Rehabilitation teilzunehmen, was sich wiederum günstig auf die kurz- und langfristige Erholung des Patienten nach einer Operation auswirkt. (Capdevila et al., 1999) Die Optimierung der Behandlung von postoperativem Schmerz kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life = HRQL) verbessern. (Carli et al., 2002)

1.4 Erfassung von Schmerzen bei Kindern, aktuelle Methoden, Probleme

Wie auch bei Erwachsenen kommt es in einem nicht unerheblichen Teil der pädiatrischen Patienten zur unzureichenden Behandlung von Schmerzen. (American Academy of Pediatrics and American Pain Society, 2001) Abgesehen von anatomischen, physiologischen, pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Unterschieden zu erwachsenen Patienten gibt es eine Reihe von Problemen in der adäquaten postoperativen Schmerztherapie von Kindern.

Eines der wichtigsten Probleme bei der Behandlung kindlicher Schmerzen ist der nach wie vor zu findende Irrglaube, Kinder bzw. Säuglinge würden keinen Schmerz empfinden, sie hätten kein Schmerzgedächtnis und das Erfahren von Schmerzen

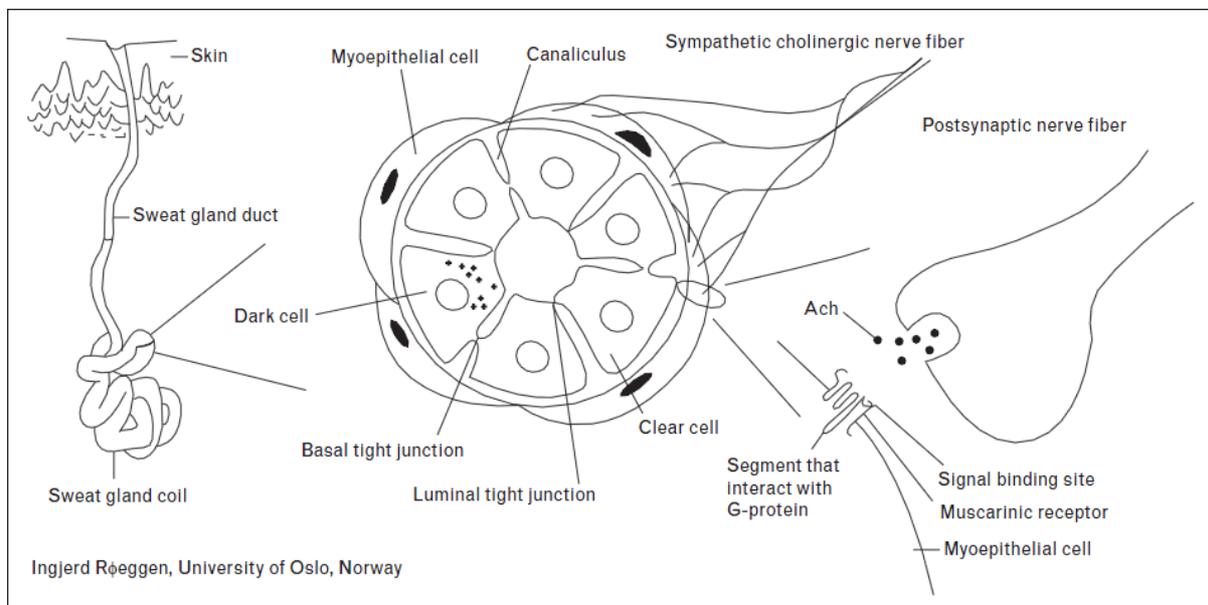
wäre für diese Patientengruppe ohne Konsequenz. (American Academy of Pediatrics and American Pain Society, 2001) Dies und andere fälschliche Annahmen verhindern unter Umständen die korrekte Therapie von postoperativem Schmerz bei Kindern. Auch kognitive und emotionale Abweichungen sowie Unterschiede in der Entwicklung können das Erfassen von Schmerzen bei pädiatrischen Patienten erschweren. Kinder sind möglicherweise nicht in der Lage, eine subjektive Erfahrung wie Schmerz in ein Konzept umzusetzen und dieses zu quantifizieren. (American Academy of Pediatrics and American Pain Society, 2001) Zu diesem Zweck sind spezielle Skalen bzw. Tabellen verfügbar (z.B. Visual Analogue Scale = VAS, Wong Baker Faces Scale, Numeric Rating Scale = NRS), die jungen Kindern dabei helfen können, ihren Schmerz zu verbalisieren. Allerdings sind auch diese Methoden hinsichtlich ihrer Sensitivität, Spezifität und Verallgemeinerbarkeit noch verbesserungswürdig. (Franck et al., 2000) Bei Kindern, die in ihrer sprachlichen Entwicklung noch am Anfang stehen oder solchen, denen es aus anderen Gründen unmöglich ist, das Ausmaß der empfundenen Schmerzen mitzuteilen, werden das Verhalten sowie physiologische Parameter zu Rate gezogen, um eine ungefähre Einschätzung der Schmerzintensität vorzunehmen. Messgrößen wie Blutdruck und Herzfrequenz spiegeln in der Regel allerdings lediglich Stressreaktionen während akuter Schmerzen wider und zeigen nur eine bedingte Korrelation zur Selbstausskunft des Patienten. (Ledowski et al., 2006)

1.5 Die Messung der Änderung der Hautleitfähigkeit als neuer Ansatz zur Schmerzquantifizierung

Schon Wallin hat 1981 den Zusammenhang zwischen neurophysiologischer Erregung, erhöhtem Sympathikotonus und Änderungen der elektrogalvanischen Eigenschaften beschrieben. Erhöhte Aktivität subkortikaler und kortikaler Hirnareale (Storm et al., 2000; Critchley et al., 2000) führt zu vermehrter Entladung der sympathischen, postganglionären cholinergen Neurone. Daraus resultiert eine zunehmende Füllung der Schweißdrüsen, die anhand von elektrischer Hautleitfähigkeit gemessen werden kann. Die Hautleitfähigkeit, als Kehrwert des

elektrischen Widerstandes, beschreibt das Ausmaß der Weiterleitung eines elektrisch induzierten Potenzials (Einheit: 1 S = Siemens). In diesem Zusammenhang geht man davon aus, dass sich die Schweißdrüsen wie parallel geschaltete Widerstände verhalten: Bei der Aktivierung zusätzlicher Schweißdrüsen wächst demnach nur die Leitfähigkeit linear an und nicht der Widerstand. Mit anderen Worten besteht eine lineare Beziehung zwischen dem Ausmaß der Hautleitfähigkeit und der Anzahl aktiver Schweißdrüsen. (Edelberg, 1967) Die Änderung der Hautleitfähigkeit ist als physiologisches Maß des emotionalen Zustandes von termingerechten Neugeborenen validiert worden, außerdem wurde ein enger Bezug zum Verhalten bzw. Schreien der Neugeborenen festgestellt. (Gladman & Chiswick, 1990) Die Aktivität der Hautleitfähigkeit misst Veränderungen der Sekretion von palmaren und plantaren Schweißdrüsen. Die dadurch veränderte Leitfähigkeit ist auf die Aktivität des sympathischen Nervensystems zurückzuführen, welches seinerseits, abhängig von der emotionalen Situation, Acetylcholin an den postsynaptischen Synapsen ausschüttet. (Venables & Christies, 1980)

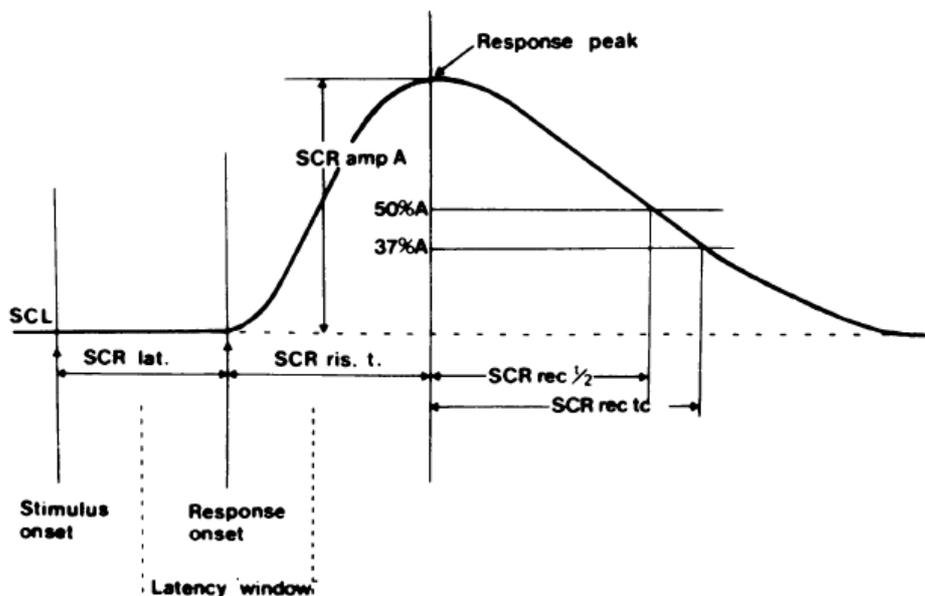
Abbildung 2: Sympathische Innervation der Schweißdrüsen



(Quelle der Abbildung: Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008, 21:796–804)

Jedes Mal, wenn das sympathische Nervensystem aktiviert wird, kommt es zu einer Zunahme von Sekret in den exkretorischen Ductus der palmaren und plantaren Schweißdrüsen. Dies wiederum bedingt eine höhere Permeabilität der Ausführungsgänge und damit einen Anstieg der Hautleitfähigkeit. (Edelberg, 1967; Bini et al., 1980) Die Anzahl und die Amplitude der Wellen vergrößern sich mit zunehmender Aktivität dieses Teils des sympathischen Nervensystems. (Edelberg, 1967; Bini et al., 1980)

Abbildung 3: Schematische Hautleitfähigkeitsantwort



(Quelle der Abbildung: Venables & Christie, 1980)

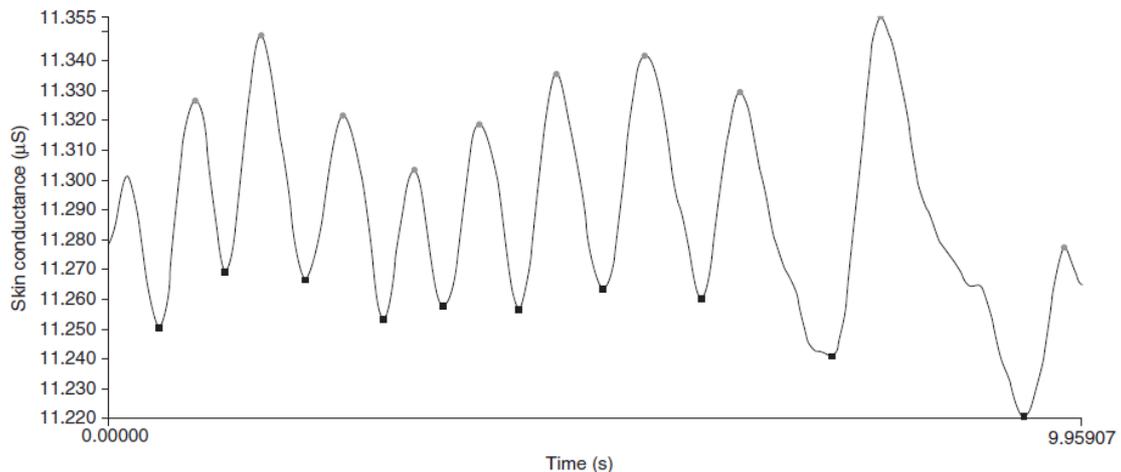
Die Grundlinie, definiert als das mittlere Hautleitfähigkeitsniveau, ist sowohl mit dem sympathischen Nervensystem als auch mit den Eigenschaften der Haut assoziiert (z.B. Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneum, Membrandurchlässigkeit). (Edelberg, 1967)

Die Genauigkeit dieser Methode basiert auf Stimuli, die die Stressantwort induzieren. In unserer Studie wird die Stressantwort durch das Vorhandensein von Schmerzen hervorgerufen.

Bei der Messung der elektrischen Hautleitfähigkeit unterscheidet man den mittleren Hautleitfähigkeitswert (mean level of skin conductance = SC) von der Zahl der

Fluktuationen der Hautleitfähigkeitswerte pro Sekunde (number of fluctuations of skin conductance per second = NFSC).

Abbildung 4: Beispiel einer Hautleitfähigkeitsaufzeichnung auf dem Monitor



Gipfel und Täler der Hautleitfähigkeitskurve, die 0,02 µS überschreiten, sind mit Punkten markiert. Die Anzahl dieser Fluktuationen ist definiert als NFSC.

(Quelle der Abbildung: Ledowski et al.: „Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity“)

In letzter Zeit haben sich mehrere Studien der möglichen Korrelation von postoperativem Schmerz und Änderungen der elektrischen Hautleitfähigkeit gewidmet. Dabei zeigte sich NFSC der SC überlegen. (Ledowski et al., 2006) Ledowski et al. untersuchten 2006 in einer Pilotstudie 25 Patienten und legten *post-hoc* einen NFSC-Grenzwert von 0,1 fest, der für die Unterscheidung von keinem bzw. mildem Schmerz und mittleren bzw. starken Schmerzen in der untersuchten Patientengruppe eine hohe Sensitivität (89%) sowie gute Spezifität (74%) aufwies. Neuere prospektive Untersuchungen an erwachsenen Patienten konnten dieses Ergebnis nur bedingt reproduzieren. (Ledowski et al., 2009) Eine kürzlich veröffentlichte Studie wiederum fand bei 180 pädiatrischen Patienten, dass ein NFSC-Grenzwert von 0,13 mit einer Sensitivität von 90% und Spezifität von 64% zwischen keinem bzw. mildem Schmerz und mittleren bzw. starken Schmerzen zu unterscheiden vermochte. Insbesondere da die NFSC-Grenzwerte in dieser Studie

retrospektiv ermittelt worden waren, merkten die Autoren an, dass eine prospektive Überprüfung der Sensitivität und Spezifität der Methode erforderlich sei. (Hullet et al., 2009)

1.6 Ziel der Studie

Das Ziel unserer Studie war daher die prospektive Validierung der von Hullet et al. publizierten Ergebnisse.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation enthält 150 Patienten, davon zu gleichen Anteilen (n=50) drei untersuchte Altersgruppen: 1-3, 4-7 und 8-16 Jahre. Diese Altersgruppen repräsentieren unterschiedliche Abschnitte neurokognitiver Entwicklung in Hinblick auf die Schmerzwahrnehmung und die Möglichkeiten der Schmerzerfassung.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Alter 1-16 J.
- (elektive) OP-Indikation
- American Society of Anaesthesiologists (ASA) physical status I oder II
- Einverständnis der Eltern

2.1.2 Ausschlusskriterien

- neurologische Entwicklungsverzögerung
- Syndrom / Systemerkrankung
- Medikamentenanamnese mit Einfluss auf das autonome Nervensystem (Antidepressiva, Anticholinergica, ADHS-Medikation im Allgemeinen; Clonidin, Atropin, Ketamin, Glycopyrrolat im Speziellen)
- ASA physical status III oder IV
- Hände nicht zugänglich
- Kontaktallergie auf Klebeelektroden

2.2 Erfassung der Studienparameter

2.2.1 Hautleitfähigkeits-/NFSC-Messung

Die NFSC wurde über einen MEDSTORM AS 2005 Monitor (Medstorm Innovations, Oslo, Norwegen) bestimmt. Dabei kamen ein 3-Elektroden-System (Mess-/Gegen-/Referenzelektrode) sowie pädiatrische Ag/AgCl-EKG-Elektroden (Neotrode, ConMed Corp., Utica, NY, USA) zum Einsatz. Bei Ankunft im Aufwachraum wurden die Elektroden auf der Hand des Patienten platziert (Messelektrode: Thenar, Gegenelektrode: Hypothenar, Referenzelektrode: Palmarseite Caput MC III). Das System betrieb einen Wechselstrom von 88 Hz und eine angewandte Spannung von 50 MV (höchste Dichte 2,5 μ A). Zur Darstellung und Verarbeitung der gemessenen Daten war der Monitor über einen seriellen Port mit einem Laptop-PC verbunden. Die auf dem Laptop aktive Software legte automatisch Spitzen und Täler innerhalb der mittleren Hautleitfähigkeit fest (kleinste erkannte Amplitude: 0.02 μ S) und berechnete die NFSC aus diesen Daten.

2.2.2 Zusätzlich erhobene Daten

Im Rahmen der Teilnahme des Patienten wurden eine Reihe an zusätzlichen Daten vermerkt: Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpertemperatur sowie die Umgebungstemperatur im Aufwachraum und die postoperativ im Aufwachraum in Anspruch genommene analgetische Medikation. Für die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum wurden die Patienten außerdem an einen Standard-Monitor (GE Healthcare/Datex, Helsinki, Finnland) angeschlossen. Dies gehört zum postoperativen Standardablauf im Princess Margaret Hospital. Auf diesem Weg wurde die Herzfrequenz, der Blutdruck sowie die Atemfrequenz des Patienten aufgezeichnet. Die gemessene Atemfrequenz beruhte dabei auf der Zahl der Thoraxexkursionen pro Minute (Messung der Impedanzänderung).

2.3 Ablauf

Die Patienten wurden am Tag vor oder am Tag der Operation durch einen der Untersucher rekrutiert. Voraussetzung war die vorangegangene schriftliche

Aufklärung bzw. das Einverständnis der Eltern und des Kindes, wenn angemessen. Der für die Operation zuständige Anästhesist wurde über die Teilnahme des Patienten an der Studie in Kenntnis gesetzt. Intraoperativ wurde eine Anästhesietechnik nach Wahl des Anästhesisten angewendet, unter Berücksichtigung der Erhaltung von Normothermie des Patienten sowie Vermeidung der oben genannten Medikamente. Im Aufwachraum wurden die Schmerzwerte alle drei bzw. zehn Minuten (s.u.) mittels verschiedener Schmerzscores quantifiziert. Hierfür wurden unterschiedliche Schmerzskaleten in Abhängigkeit der jeweiligen Altersgruppe eingesetzt: Schmerz in der Gruppe der ein- bis dreijährigen Patienten erfasste der Untersucher mit Hilfe der FLACC-Skala (F: Face, L: Legs, A: Activity, C: Cry, C: Consolability), bei den vier- bis siebenjährigen fand eine Gesichter-Schmerzskala (Revised Faces Pain Scale = FPS-R) Verwendung, während die acht- bis 16-jährigen den empfundenen Schmerz über die numerische Schmerzskala (Numerical Rating Scale = NRS) berichteten. Die drei Skalen reichten jeweils von 0 bis 10 Punkten, wobei 0 gleichbedeutend mit "keine Schmerzen" war und 10 die "schlimmsten jemals erfahrenen Schmerzen" bedeutete. Die Erfassung der Schmerzwerte begann mit dem Erwachen des Patienten aus der Narkose. Erzielte der Patient einen Wert von 3 oder kleiner, also „keine“ bis „milde“ Schmerzen, so erfolgte die nächste Erfassung erst nach 10 Minuten. Ergab die Schmerzskala einen Wert größer als 3, also „mittlere“ bis „starke“ Schmerzen, wurde der Schmerz des Patienten bereits nach 3 Minuten wieder abgefragt. Zeitgleich notierte ein zweiter Untersucher die gemessenen Hautleitfähigkeitswerte. Die Teilnahme des Patienten an der Studie endete entweder mit dem Verlassen des Aufwachraums, wenn der Patient zweimal in Folge einen Wert von 3 oder kleiner erzielt hatte oder wenn die Messung aus verschiedenen Gründen nicht mehr zumutbar war (z.B. extremes Unwohlsein des Patienten). Die Behandlung des postoperativen Schmerzes im Aufwachraum erfolgte gemäß dem „PMH PACU Narcotic Protocol“. Die Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum geschah nach klinischer Standardpraxis, das heißt, der Patient war zum Zeitpunkt der Entlassung wach, verhielt sich angemessen und wirkte den Beobachtungen nach stabil.

Abbildung 5: FLACC-Skala

FLACC PAIN SCALE

Categories	Scoring		
	0	1	2
FACE	No particular expression or smile	Occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested.	Frequent to constant quivering chin, clenched jaw.
LEGS	Normal position or relaxed.	Uneasy, restless, tense.	Kicking, or legs drawn up.
ACTIVITY	Lying quietly, normal position moves easily.	Squirming, shifting back and forth, tense.	Arched, rigid or jerking.
CRY	No cry, (awake or asleep)	Moans or whimpers; occasional complaint	Crying steadily, screams or sobs, frequent complaints.
CONSOLABILITY	Content, relaxed.	Reassured by occasional touching hugging or being talked to, distractable.	Difficulty to console or comfort

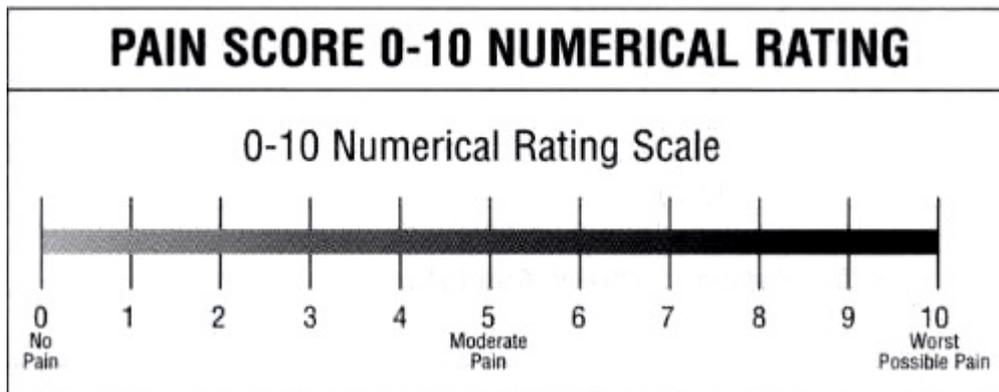
(Quelle der Abbildung: <http://futureholisticnurse.blogspot.com/>)

Abbildung 6: Wong-Baker Faces Scale



(Quelle der Abbildung: www.intelihealth.com)

Abbildung 7: Numerical Rating Scale



(Quelle der Abbildung: <http://www.physiotherapy-treatment.com/pain-rating-scale.html>)

2.4 Statistische Analyse

Die Patientendaten wurden unter Verwendung von angemessen zusammenfassenden Statistiken geordnet: Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (Interquartilsabstand) für metrische Daten sowie Nummerierung (Prozent) für kategoriale Daten.

Die Schmerzwerte wurden dichotomisiert bei einem Wert von 3, wobei ≤ 3 keinen oder milden Schmerz bedeutete und > 3 mittlere oder starke Schmerzen. Die NFSC-Messungen erfuhren eine Dichotomisierung bei einem Wert von 0,13. Ein Wert von $\geq 0,13$ repräsentierte in diesem Fall ein positives Testergebnis für mittlere oder starke Schmerzen, ein Wert von $< 0,13$ hingegen ein negatives Testergebnis für mittlere oder starke Schmerzen. Sensitivität und Spezifität wurden mit 95-prozentigen Konfidenzintervallen berechnet, unter Einbeziehung der Abhängigkeit von wiederholten Messungen am selben Patienten. Als Korrelationsmaß für die Paare von NFSC-Messungen und Schmerzwerten wurde Spearman's Rangkorrelationskoeffizient gewählt.

Die diagnostische Genauigkeit von NFSC für mittlere bis starke Schmerzen wurde mit Hilfe von Receiver-Operating-Characteristic(ROC)-Kurven erfasst. Hierzu wurden Sensitivität und Spezifität in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen. Maßgeblich war die Größe der unter der Kurve entstehenden Fläche, wobei eine größere Fläche eine höhere diagnostische Genauigkeit bedeutete und umgekehrt. Für die Daten der drei Altersgruppen 1-3 Jahre, 4-7 Jahre und 8-16 Jahre wurden jeweils einzelne ROC-Analysen angefertigt. Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen unter Inanspruchnahme von linear gemischten Modellen ließen das wiederholte Beobachten von Patienten zu. Wir gingen von einer austauschbaren Korrelationsstruktur für die verallgemeinerten Modelle der Schätzungsgleichungen aus und verwendeten robuste Varianzschätzer für alle Hypothesentests. Alle P-Werte waren zweiseitig, dabei wurden P-Werte kleiner 0,05 als signifikant betrachtet.

2.5 Ethische Aspekte

Die Studie wurde durch das „Princess Margaret Hospital for Children Ethics Committee“ genehmigt (Aktenzeichen 1683/EP). Während der Durchführung der Studie wurden keine Nebenwirkungen oder Beschwerden von Seiten der Patienten bzw. ihrer Eltern registriert. Das Platzieren der Elektroden auf den Händen der Kinder war weder schmerzhaft, noch mit anderen Risiken verknüpft. Wie schon oben erwähnt, wurde die postoperative Behandlung der Schmerzen nicht beeinflusst oder gegenüber dem Standardprotokoll im Aufwachraum verändert. Die Daten jedes teilnehmenden Patienten wurden vor Analyse de-identifiziert und mit einer Studiennummer versehen. Die Datenformulare der Patienten werden für 20 Jahre in abgeschlossenen Karteischränken im Department of Anaesthesia and Pain Management am Princess Margaret Hospital, Perth, Australien, aufbewahrt. Die elektronischen Datenbanken für die statistische Analyse sind auf Passwortgeschützten Computern im Princess Margaret Hospital gespeichert.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

3.1.1 Allgemeine Daten

Es wurden insgesamt 386 Schmerzwerte von 150 Patienten im Anschluss an orthopädische (n=60), allgemein-chirurgische (n=43), dermatologische (n=6), ophthalmologische (n=4) sowie Operationen auf dem Gebiet der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (n=37) erfasst. An der Studie nahmen 90 Jungen sowie 60 Mädchen teil. Das mittlere Alter der Patienten betrug 6,5 Jahre (SD: 4,27). Die mittlere im Aufwachraum verbrachte Zeit lag bei 33 Minuten (SD: 14). Die mittlere Raumtemperatur wurde mit 22,6° C (SD: 1,1), die mittlere Körpertemperatur der Patienten mit 36,4° C (SD: 0,5) gemessen. Der Median für alle erfassten Schmerzwerte betrug 1 (25. Perzentile: 0; 75. Perzentile: 4).

3.1.2 Erfasste Schmerzwerte

Unter allen erfassten Schmerzwerten wurden 254-mal (65,8 Prozent) keine oder milde Schmerzen angegeben, 132-mal (34,2 Prozent) wurden die Schmerzen als mittel oder schwer eingestuft. Bei Aufnahme in den Aufwachraum sagten 82,5 Prozent (123 von 149) der Patienten aus, keine oder milde Schmerzen zu empfinden, während 17,5 Prozent (26 von 149) der Studienteilnehmer über mittlere oder starke Schmerzen berichteten. Bei Verlassen des Aufwachraums schilderten 79,2 Prozent (118 von 149) der Kinder keine oder milde Schmerzen, 20,8 Prozent (31 von 149) schätzten ihre Schmerzen als mittel oder stark ein.

Tabelle 2: Erfasste Schmerzwerte

Schmerzska- len- Wert (Skala je nach Altersgruppe)*	Insgesamt		Bei Aufnahme in den Aufwachraum		Bei Verlassen des Aufwachraums	
	n	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0	176	45,6	82	55,0	89	59,7
1	37	9,6	23	15,4	16	10,7
2	27	7,0	14	9,4	9	6,0
3	14	3,6	4	2,7	4	2,7
4	50	13,0	10	6,7	20	13,4
5	32	8,3	4	2,7	4	2,7
6	15	3,9	5	3,4	4	2,7
7	12	3,1	3	2,0	1	0,7
8	5	1,3	2	1,3	1	0,7
9	3	0,8	0	0	1	0,7
10	15	3,9	2	1,3	0	0
Gesamt	386	100,0	149**	100,0**	149**	100,0**

* 1-3 Jahre: FLACC-Score, 4-7 Jahre: Revised Faces Scale, 8-16 Jahre: Numerische Schmerzskala

** Angaben eines Patienten fehlen.

3.1.3 Verteilung der Schmerzwerte in den Altersgruppen

Im Vergleich der Prävalenz gemessener Schmerzintensitäten in den Altersgruppen zeigten sich deutliche Unterschiede: So war der Anteil der Patienten mit mittleren oder starken Schmerzen in der Altersgruppe der 8-16-Jährigen wesentlich höher (85 von 160 = 53%) als in den übrigen Altersgruppen (1-3 Jahre: 17%, 4-7 Jahre: 24%).

Tabelle 3: Verteilung der Schmerzwerte in den Altersgruppen

Schmerzskalen-Wert (Skala je nach Altersgruppe)*	1-3 Jahre	4-7 Jahre	8-16 Jahre
0	65	69	42
1	15	8	14
2	8	11	8
3	1	2	11
4	14	18	18
5	1	7	24
6	2	4	9
7	1	0	11
8	0	0	5
9	0	0	3
10	0	0	15

* 1-3 Jahre: FLACC-Score, 4-7 Jahre: Revised Faces Scale, 8-16 Jahre: Numerische Schmerzskala

3.2 Beziehung NFSC – NRS (Äquivalent je nach Altersgruppe)

Im Gesamtkollektiv aller Kinder fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den gemessenen NFSC-Werten bei Schmerzangaben ≤ 3 und den NFSC-Werten bei Schmerzangaben > 3 . Bei Betrachtung der einzelnen Altersgruppen ergaben sich diese signifikanten Unterschiede für die 1-3-Jährigen ($P < 0,01$) sowie die 4-7-Jährigen ($P < 0,001$). Demgegenüber waren diese Unterschiede in der Gruppe der 8-16-Jährigen nicht signifikant. Spearman's Rangkorrelationskoeffizient zeigte keine

Korrelation für die gesamte Studiengruppe ($R_s=0,164$). Eine mäßig positive Korrelation resultierte bei den 1-3-Jährigen ($R_s=0,421$) und 4-7-Jährigen ($R_s=0,493$), während die Messwerte in der Altersgruppe der 8-16-Jährigen keinen Hinweis auf eine Korrelation zuließen ($R_s=-0,045$).

Tabelle 4: NFSC-Werte bei leichten ($NRS \leq 3$) bzw. schweren ($NRS > 3$) Schmerzen

Altersgruppe		NFSC		95-prozentiges Konfidenzintervall		P-Wert	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient (NRS-NFSC)
		Mittelwert	Standard-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze		
1-3 Jahre	NRS 0-3	0,215	0,025	0,164	0,265	< 0,01	0,421
	NRS 4-10	0,369	0,054	0,261	0,477		
4-7 Jahre	NRS 0-3	0,112	0,018	0,075	0,148	< 0,001	0,493
	NRS 4-10	0,217	0,031	0,156	0,279		
8-16 Jahre	NRS 0-3	0,114	0,016	0,081	0,147	n.s.	-0,045
	NRS 4-10	0,137	0,020	0,097	0,176		
alle Altersgruppen	NRS 0-3	0,148	0,013	0,123	0,173	< 0,01	0,164
	NRS 4-10	0,211	0,019	0,173	0,249		

3.3 Diagnostische Genauigkeit NFSC

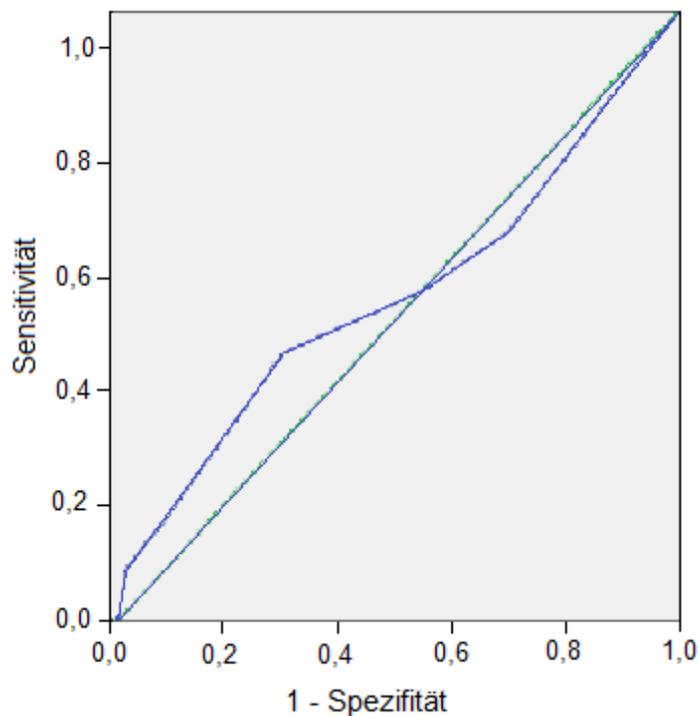
3.3.1 Alle Altersgruppen

Die Fläche unter der ROC-Kurve (Area under the curve = AUC) für das Vorhersagen von mittleren oder starken Schmerzen mit Hilfe des NFSC-Cutoff-Wertes von 0,13 (s. Methoden) lag für das gesamte Patientenkollektiv bei 0,53, entsprechend einer Sensitivität von 46% und einer Spezifität von 54%.

Abbildung 8: ROC-Kurve für die diagnostische Genauigkeit von NFSC, alle Altersgruppen

Receiver Operating Curve (ROC) für Sensitivität und Spezifität des Skin Conductance Parameters

ROC-Kurve



NFSC (blaue Linie) aus allen Schmerzzeitpunkten, diejenigen mit Schmerzen > 3 zu identifizieren.
Grüne Linie = Referenzlinie („line of no prediction“).

3.3.2 Altersgruppe 1-3 Jahre

Für das Vorhersagen von mittleren oder starken Schmerzen bei den 1-3-Jährigen erreichte NFSC eine Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) von 0,86 (95-prozentiges Konfidenzintervall, untere Grenze: 0,78, obere Grenze: 0,95).

Abbildung 9: ROC-Kurve für die diagnostische Genauigkeit von NFSC, Altersgruppe 1-3 J.

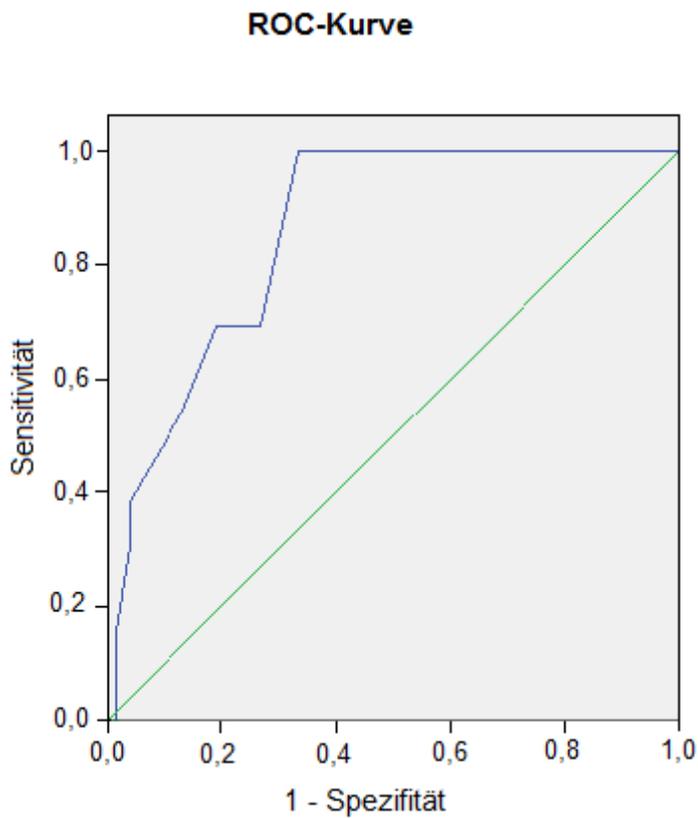


Tabelle 6: Fläche unter der ROC-Kurve (Test-Ergebnis-Variable: NFSC), Altersgruppe 1-3 J.

Fläche	Asymptotisches 95-prozentiges Konfidenzintervall		Standard-Fehler	P-Wert
	Untere Grenze	Obere Grenze		
0,861	0,777	0,945	0,043	< 0,001

3.3.3 Altersgruppe 4-7 Jahre

In der Altersgruppe 4-7 Jahre ergab sich für die Unterscheidung von mittleren oder starken gegenüber keinen oder milden Schmerzen mit Hilfe der NFSC-Werte eine AUC von 0,69 (95-prozentiges Konfidenzintervall, untere Grenze: 0,56, obere Grenze: 0,82).

Abbildung 10: ROC-Kurve für die diagnostische Genauigkeit von NFSC, Altersgruppe 4-7 J.

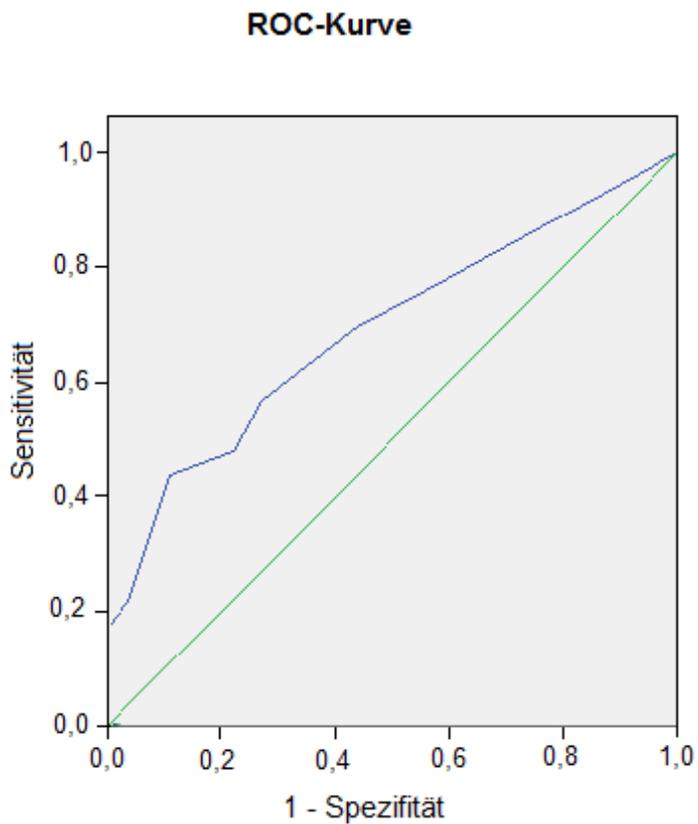


Tabelle 7: Fläche unter der ROC-Kurve (Test-Ergebnis-Variable: NFSC), Altersgruppe 4-7 J.

Fläche	Asymptotisches 95-prozentiges Konfidenzintervall		Standard-Fehler	P-Wert
	Untere Grenze	Obere Grenze		
0,689	0,555	0,823	0,068	< 0,01

3.3.4 Altersgruppe 8-16 Jahre

Die AUC für das Vorhersagen von mittleren oder starken Schmerzen anhand der NFSC-Werte in der Gruppe der 8-16-Jährigen lag bei 0,47 (95-prozentiges Konfidenzintervall, untere Grenze: 0,37, obere Grenze: 0,56).

Abbildung 10: ROC-Kurve für die diagnostische Genauigkeit von NFSC, Altersgruppe 8-16 J.

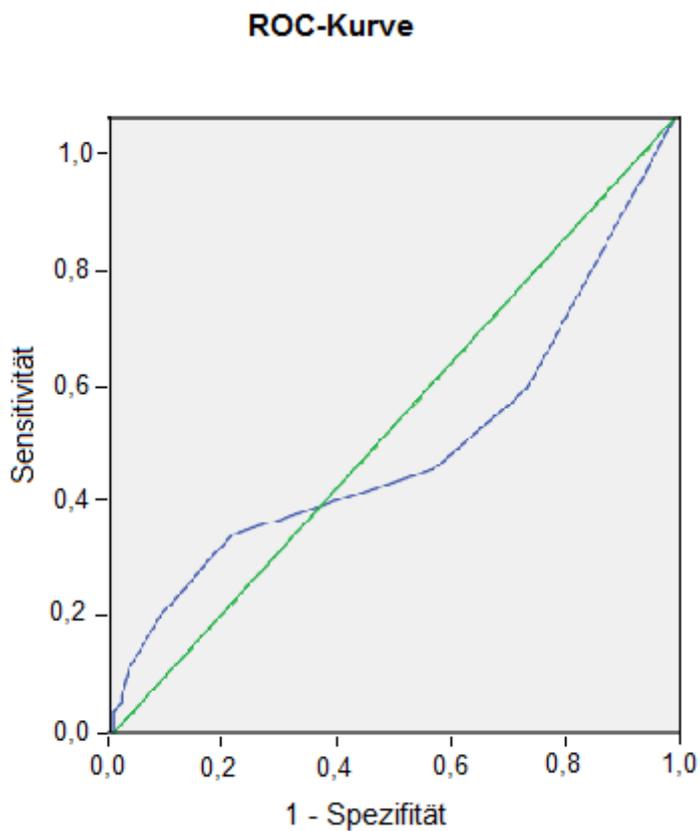


Tabelle 8: Fläche unter der ROC-Kurve (Test-Ergebnis-Variable: NFSC), Altersgruppe 8-16 J.

Fläche	Asymptotisches 95-prozentiges Konfidenzintervall		Standard-Fehler	P-Wert
	Untere Grenze	Obere Grenze		
0,466	0,374	0,557	0,047	0,459

3.4 Abhängigkeit der NFSC-Testgenauigkeit von der Prävalenz postoperativer Schmerzen

Bei der Gegenüberstellung der durch NFSC erreichten AUC (Fläche unter der Kurve) und den Prävalenzen der Schmerzintensitäten wurde ersichtlich, dass sich diese in unserer Untersuchung invers zueinander verhielten: In der Altersgruppe mit der niedrigsten Prävalenz mittlerer oder starker Schmerzen (1-3 Jahre) ergab sich mit einer AUC von 0,86 eine deutlich höhere diagnostischen Genauigkeit von NFSC als in den anderen beiden Gruppen, in denen die Prävalenz mittlerer oder starker Schmerzen wiederum größer war.

Tabelle 9: Vergleich NFSC-Testgenauigkeit / Prävalenz postoperativer Schmerzen

Altersgruppe	Anteil NRS \leq 3 (%)	Anteil NRS $>$ 3 (%)	AUC (Fläche unter der Kurve)
1-3 Jahre	83	17	0,86
4-7 Jahre	76	24	0,69
8-16 Jahre	47	53	0,47
insgesamt	66	34	0,53

4. Diskussion

Bei Zusammenschau unserer Ergebnisse zeigte sich, dass zwischen NFSC und den Schmerzangaben eine nur mäßig positive (Altersgruppe 1-3 J.: $R_s=0,421$, Altersgruppe 4-7 J.: $R_s=0,493$) bzw. keine Korrelation (Studiengruppe insgesamt: $R_s=0,164$, Altersgruppe 8-16 J.: $R_s=-0,045$) bestand. Die NFSC-Testgenauigkeit für das Vorhandensein von mittleren oder starken Schmerzen war schlecht (Sensitivität 46%, Spezifität 54%). Lediglich das Kollektiv der 1-3-Jährigen zeigte mit einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,86 (gegenüber einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,53 für das gesamte Patientenkollektiv) eine gute Testgenauigkeit. Interessanterweise war in eben dieser Altersgruppe die Prävalenz von mittleren oder starken Schmerzen deutlich niedriger als im übrigen Kollektiv.

Auch andere Arbeitsgruppen haben sich innerhalb der letzten Jahre mit unserer Thematik beschäftigt. Eine Studie von Hullet et al. umfasste 2009 (s.o.) eine Gruppe von 165 Patienten im Alter von 1 bis 16 Jahren. Auch hier wurden sowohl die NFSC-Werte als auch die Schmerzangaben der Probanden notiert und anschließend der Zusammenhang dieser beiden Parameter erfasst. Hullet et al. fanden, dass Werte unterhalb eines NFSC-Grenzwertes von 0,13 mit einer Sensitivität von 90,3 % und einer Spezifität von 64,0 % mittlere oder starke Schmerzen ausschloss. Zu beachten ist dabei, dass in diesem Fall die Prävalenz von mittleren oder starken Schmerzen mit 18,0 % deutlich niedriger war als bei unserer Untersuchung und dass der NFSC-Grenzwert (für die höchste Sensitivität und Spezifität der Diagnostik stärkerer Schmerzen) erst post-hoc festgelegt wurde. Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Koo et al., in der 165 Patienten (Alter: 7 bis 17 Jahre) untersucht wurden. Allerdings betrug die Prävalenz starker Schmerzen in diesem Kollektiv 36 %, das heißt, sie war doppelt so hoch wie die von Hullet beschriebene und der in unserem Kollektiv nahezu identisch. NFSC zeigte hier bei einem NFSC-Grenzwert von 0,23 mit einer Sensitivität von 56,3 % und einer Spezifität von 78,4 % starke Schmerzen ($NRS > 7$) an. Die Autoren folgerten, dass die Messung des Parameters NFSC zur Einschätzung des Vorhandenseins von Schmerzen zwar in einem perioperativen Setting theoretisch plausibel sei, jedoch nicht in der Lage wäre, einen individuellen

Bedarf an Analgetika vorherzusagen. (Koo et al., 2010) Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der Hullet-Studie ist daher sicherlich die unterschiedliche Prävalenz starker Schmerzen. Statistisch betrachtet ist die Messgenauigkeit eines Testes, der ein bestimmtes Ereignis (z.B. Schmerz) ausschliessen soll, der Prävalenz dieses Ereignisses invers proportional. Man darf daher annehmen, dass die Messgenauigkeit der NFSC, starke Schmerzen auszuschliessen bei einer höheren Prävalenz (z.B. der der Koo-Studie oder unserer Untersuchung) selbst in der Untersuchung von Hullett et al. deutlich niedriger gewesen wäre.

Grundsätzlich existieren eine Reihe an Störfaktoren, die den verlässlichen Einsatz der Messung von NFSC als negativen oder positiven Prädiktor für mittlere oder starke Schmerzen erschweren. Bei der Erfassung von Hautleitfähigkeitswerten zeigen sich zum einen Bewegungsartefakte. Dies ist vergleichbar mit der Schwierigkeit der Datenerhebung bei einem Elektrokardiogramm oder einem Elektroenzephalogramm. Patienten, die Schmerzen erfahren, zeigen nicht unbedingt ein größeres Maß an Bewegung, oft ist sogar ein Rückgang von Spontanbewegungen zu beobachten. Besonders interessant wäre die Anwendung unserer Methode allerdings vor allem bei kleineren Kindern oder auch geistig behinderten bzw. kommunikationsgestörten Patienten – einer Gruppe also, in der Agitation und somit Bewegungsneigung deutlich gehäuft vorkommen. (Koo et al., 2010) Zusammenfassend entsteht durch das inkonsistente Auftreten von Bewegungsartefakten eine unzureichend kontrollierbare Größe für die Auswertung der NFSC-Werte. Zudem besteht eine hohe interindividuelle Variabilität der vegetativen Schmerzantwort, in der auch Alter und Geschlecht eine Rolle zu spielen scheinen. (Stein et al., 2011; Tousignant-Laflamme & Marchand, 2006; Tousignant-Laflamme et al., 2005)

Eine weitere Limitierung der Methode ist ohne Frage die direkte Abhängigkeit der gemessenen NFSC-Werte von der Aktivität des sympathischen Nervensystems. Aus diesem Grund ist es wahrscheinlich, dass Zustände wie Angst, Erwachen aus der Narkose, Übelkeit und Erbrechen durch Einflussnahme auf den Sympathikotonus im Aufwachraum zu einer Änderung der Hautleitfähigkeit führen können. Zudem

könnten, wie auch in unserer Studie durchgeführt, die Erklärung von Schmerzskalen gegenüber dem jüngeren Patienten als intellektuelle Herausforderung sowie die Trennung des Kindes von seiner Bezugsperson im Rahmen der Aufwachphase, als zusätzliche Stresssituation, verändernd auf die Hautleitfähigkeit des Patienten wirken. (Fredrikson et al., 1998; Patterson et al., 2002)

Als Einschränkung anzusehen bei der Beurteilung unserer Ergebnisse in Hinblick auf eine Verifizierung der Resultate von Hullet et al. ist mit Sicherheit der deutliche Unterschied in der Prävalenz von mittleren oder starken Schmerzen (s.o.). Hinzu kommt, dass wir wenige unserer Patienten über mehr als zwei Messpunkte hinaus beobachten konnten. Dies war den Vorgaben bezüglich der Messungen (s. Material und Methoden) aus verschiedenen Gründen geschuldet: Nicht nur hatten viele Kinder an den ersten zwei Messpunkten keine oder milde Schmerzen (somit war ihre Teilnahme an diesem Punkt beendet), sondern oft waren aufgrund einer zunehmenden Unruhe der Patienten weitere Messungen weder zumut- noch verwertbar. Allgemein war der Aufenthalt im Aufwachraum und somit die für uns zur Verfügung stehende Untersuchungsphase relativ kurz. Für die Interpretation unserer und auch der Ergebnisse früherer Studien darf außerdem nicht außer Acht gelassen werden, dass es derzeit keinen verlässlichen Standard für das Erfassen von akuten Schmerzen bei Erwachsenen wie Kindern gibt. Das Problem ist, dass alle in unserer Untersuchung eingesetzten Skalen vom Beobachter abhängig und/oder auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen sind. (s.o.)

Wie bereits oben erläutert, ist bei niedrigerer Prävalenz starker Schmerzen die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Werte erhöht, eine „Unterbehandlung“ starker Schmerzen aber eher unwahrscheinlich. Hierauf basierend erscheint eine Anwendung der NFSC zur Messung von Schmerzen in einem generellen postoperativen Setting mit unbekannter oder variabler Prävalenz starker Schmerzen nicht geeignet. Bei einer sehr niedrigen Prävalenz starker Schmerzen (z.B. In der Endoskopie) wäre ein solcher Test hingegen eher geeignet, durch ein negatives Testergebnis (NFSC unterhalb des Grenzwertes) tatsächlich mit hoher Wahrscheinlichkeit starke Schmerzen auszuschliessen. Allerdings sind zur Überprüfung dieser klinischen Anwendbarkeit weitere Untersuchungen notwendig.

Insgesamt muss konstatiert werden, dass die in unseren Untersuchungen erfassten NFSC-Werte bzgl. der Diagnostik von mittleren oder starken Schmerzen die vielversprechenden Ergebnisse früherer Studien nicht bestätigen konnten.

5. Zusammenfassung

Die Erfassung von postoperativen Schmerzen bei kleinen Kindern sowie auch anderen kommunikationseingeschränkten Patienten ist nach wie vor unzureichend. Ein kooperations-unabhängiger Monitor für Analgesiequalität wäre daher sehr wünschenswert. Die Messung der Änderung der elektrischen Hautleitfähigkeit (Skin Conductance, SC) ist dabei eine mögliche Methode. Hullett et al. publizierten 2009 eine hohe Testgenauigkeit für SC, in einem pädiatrischen Kollektiv moderate und starke Schmerzen auszuschliessen. Die Ergebnisse der letztgenannten Studie basierten allerdings auf post-hoc-Kalkulationen von SC-Grenzwerten.

Ziel unserer Untersuchung war die prospektive Evaluierung der SC als Methode zur Erfassung bzw. zum Ausschluss stärkerer Schmerzen bei Kindern.

Hierzu wurden Daten von 150 Patienten erhoben, jeweils 50 Patienten in den Altersgruppen 1-3 Jahre, 4-7 Jahre und 8-16 Jahre. Im Aufwachraum wurden mittels altersentsprechender, etablierter Schmerzskalen zu verschiedenen Zeitpunkten postoperative Schmerzen evaluiert. Skaliert wurde jeweils von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schwerste Schmerzen). Gleichzeitig erfolgte die Messung des SC-Parameters „number of fluctuations per second“ (NFSC) durch drei auf die Handinnenflächen aufgebrachte Klebeelektroden.

Insgesamt 386 Schmerzevaluationen wurden durchgeführt: 254 mal wurden Schmerzen als „nicht vorhanden“ oder „mild“ eingestuft und 132 mal als „moderat“ oder „schwer“. Receiver-Operating-Characteristic(ROC)-Kurven dienen zur Berechnung der Testgenauigkeit. Die Fläche unter der ROC-Kurve für die diagnostische Genauigkeit eines NFSC-Grenzwertes von 0,13, mittlere bis starke Schmerzen (ein Wert von > 3 auf der jeweiligen Schmerzskala) vorherzusagen lag bei 0,53, entsprechend einer Sensitivität von 46 % und einer Spezifität von 54 %. Für das gesamte Kollektiv zeigte sich keine Rangkorrelation nach Spearman ($R_s=0,164$). Einzig in der Gruppe der 1-3-Jährigen zeigte ein NFSC-Grenzwert von 0,13 mit einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,86 eine gute diagnostische Genauigkeit. Hier

konnten wir jedoch statistisch nachweisen, dass dies an der in dieser Gruppe niedrigeren Prävalenz von mittleren bis starken Schmerzen lag.

6. Literaturverzeichnis

American Academy of Pediatrics and American Pain Society: *The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents*. Pediatrics 2001;108:793.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K (2005) *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*. Eur J Pain 9: 463–484

Basbaum AI: *Spinal mechanisms of acute and persistent pain*. Reg Anesth Med 24:59, 1999.

Besson JM: *The neurobiology of pain*. Lancet 353:1610, 1999.

Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P, Wallin BG. *Thermoregulatory and rhythmgenerating mechanisms governing the sudomotor and vasoconstrictor outflow in human cutaneous nerves*. J Physiol (Lond) 1980;306:537–52.

Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, et al: *Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery*. Anesthesiology 91:8, 1999

Carli F, Mayo N, Klubien K, et al: *Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: Results of a randomized trial*. Anesthesiology 97:540, 2002.

Carr DB: *Why children's pain matters*. IASP Pain Updates 2005; 13:1–6

Carr DB, Goudas LC: *Acute pain*. Lancet 353:2051, 1999.

Choo E, Magruder W, Montgomery C, Lim J, Brant R, Ansermino J. *Skin Conductance Fluctuations Correlate Poorly with Postoperative Self-report Pain Measures in School-aged Children*. Anesthesiology 2010; 113:175– 82

Critchley HD, Elliott R, Mathias CJ, Dolan RJ. *Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study*. J Neurosci 2000; 20: 3033–40

Desborough JP: *The stress response to trauma and surgery*. Br J Anaesth 85:109, 2000.

Edelberg A. *Electrical properties of the skin*. In: Brown CC, ed. *Methods in Psychophysiology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1967; 1–53

Eisenach JC: *Treating and preventing chronic pain: A view from the spinal cord – Bonica Lecture*, ASRA Annual Meeting, 2005. Reg Anesth Pain Med 31:146, 2006.

Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. *Pain assessment in infants and children*. Pediatr Clin North Am 2000;47:487– 512.

Fredrikson M, Furmark T, Olsson MA, Fischer H, Andersson J, Långstrom B. *Functional neuroanatomical correlates of electrodermal activity: A positron emission tomographic study*. Psychophysiology 1998; 35:179 – 85
Gladman G, Chiswick ML. *Skin conductance and arousal in the newborn infant*. Arch Dis Child 1990;65:1063–6.

Hullett B, Chambers N, Preuss J, Zamudio I, Lange J, Pascoe E, M.Biostats, Ledowski T. *Monitoring Electrical Skin Conductance: A Tool for the Assessment of Postoperative Pain in Children?* Anesthesiology 2009; 111:513–7

Julius D, Basbaum AI: *Molecular mechanisms of nociception*, Nature 413:203, 2001

Kehlet H: *Modification of responses to surgery by neural blockade*. In Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.

Kehlet H, Holte K: *Effect of postoperative analgesia on surgical outcome*. Br J Anaesth 87:62, 2001.

Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ: *Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention*. Lancet 3367:1618, 2006.

Kissin I: *Preemptive analgesia*. Anesthesiology 93:1138, 2000.

Kundra P, Gurnani A, Bhattacharya A. *Preemptive epidural morphine for postoperative pain relief after lumbar laminectomy*. Anesth Analg 1997;85: 135–8.

Lanser P., Gessell S. *Pain management: the fifth vital sign*. Healthcare Benchmarks. June 2001; 8(6): 68-70

Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. *Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity*. British Journal of Anaesthesia 2006; 97: 862–5.

Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. *Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index*. [Anaesthesia](#). 2009 Jul;64(7):727-31. Epub 2009 Jan 28.

Liu S, Carpenter RL, Neal JM: *Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome*. Anesthesiology82:1474, 1995.

Macrae WA: *Chronic pain after surgery*. Br J Anaesth 87:88, 2001.

McGrath PA, Brigham MC. *The assessment of pain in children and adolescents*. In: Turk DC, Melzack R, eds. Handbook of Pain Assessment. New York, NY: Guilford Press; 1992:295–314

Patterson JC, Ungerleider LG, Bandettini PA. *Task-dependent functional brain activity correlation with skin conductance changes: An fMRI study*. NeuroImage 2002; 17:1797–806

Perkins FM, Kehlet H: *Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors*. Anesthesiology 93:1123, 2000.

Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000) *Functional imaging of brain responses to pain. A review and metaanalysis* (2000). Neurophysiol Clin 30: 263–288

Price DD, Verne GN, Schwartz JM (2006) *Plasticity in brain processing and modulation of pain*. Prog Brain Res 157: 333–352

Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, et al. *The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain*. Anesth Analg 2002;94: 11–5.

Stein J, Albus S, MacDonald B. *The influence of age and sex on the relationship between heart rate variability, haemodynamic variables and subjective measures of acute post-operative pain*. Eur J Anaesthesiol. 2011 Jun;28(6):433-7.

Storm H, Fremming A, Oedegaard S, Martinsen OG, Moerkrid L. *The development of a software program for analysing spontaneous and elicited skin conductance changes in infants and adults*. Clin Neurophysiol 2000; 111: 1889–98

Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. *Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients*. Eur J Pain 2006;10:603–14.

Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S. *Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect*. J Pain 2005;6: 341–7.

Venables PH, Christies MJ. *Electrodermal activity*. In: Martin I, Venables PH, eds. Techniques in psychophysiology. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1980:3–67.

Wallin BG. *Sympathetic nerve activity underlying electrodermal and cardiovascular reactions in man*. Psychophysiology 1981; 18: 470–6

Woolf CJ, Chong MS. *Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization*. Anesth Analg 1993;77: 362–79.

Wu CL, Fleisher LA: *Outcomes research in regional anesthesia and analgesia*.
Anesth Analg 91:1232, 2000.

7. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jens Scholz sowie seinen Vertretern Herrn Prof. Dr. med. Markus Steinfath und Herrn Prof. Dr. med. Norbert Weiler, die mir dank der Kooperation mit dem Royal Perth Hospital dieses Projekt überhaupt erst ermöglicht haben.

Danken möchte ich auch meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Thomas Ledowski, der mir stets ein verbindlicher und zuverlässiger Ansprechpartner war. Ich habe mich immer unterstützt gewusst und konnte dank eines roten Fadens, der mir frühzeitig an die Hand gegeben wurde, die Arbeit zielstrebig fertigstellen. Ich weiß, dass dies nicht selbstverständlich ist. Die Möglichkeit, im Zuge meiner Dissertation ein fantastisches Land wie Australien noch näher kennenlernen zu dürfen, war mir eine ausgesprochene Freude.

Ich danke Frau Elaine Pascoe, die mich sehr bei der Erhebung der Daten sowie der statistischen Auswertung dieser unterstützt hat.

Zu besonderem Dank bin ich meiner Freundin Lena und meiner Familie verpflichtet, die immer für mich da waren und mich zu jeder Zeit motiviert haben. Ich bin sehr glücklich, dass ihr ein Teil meines Lebens seid.

Zuletzt vielen Dank an meine Freunde Jan und Christian, die mich während der Datenerhebung in Australien besucht haben und mit denen ich einen unvergesslichen Road-Trip unternehmen durfte.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Bastian Karsten Dierck

geb. 11.08.1984 in Eckernförde

Eltern: Thomas Hans Heinrich Dierck

Susanne Dierck, geb. Both

Assistenzarztzeit / Fachärztliche Weiterbildung:

Seit 06/2012

Ev. Amalie-Sieveking-Krankenhaus,
Hamburg

Assistenzarzt in der Unfallchirurgie /
Orthopädie

Hochschulbildung :

10/2005 – 12/2011 Studium der Medizin an der

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

09/2007

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

12/2011

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

- 08/2010-12/2010 Inselspital Bern, Schweiz
1. Tertial des Praktischen Jahres, Orthopädie
- 12/2010-04/2011 Inland Klinik Eckernförde
2. Tertial des Praktischen Jahres, Innere
Medizin
- 04/2011-07-2011 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
3. Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie

Famulaturen:

- 02/2008-03/2008 Lubinus Clinicum Kiel
vierwöchige Famulatur in der Unfallchirurgie
- 08/2008 Städtisches Krankenhaus Kiel
zweiwöchige Famulatur in der Inneren
Medizin
- 08/2009-09/2009 Gemeinschaftspraxis am Sophienhof, Kiel
zweiwöchige Praxisfamulatur (Nephrologie)
- 03/2009 Orthopädische Praxis Dr. Wolfgang Hunger,
Kiel
zweiwöchige Praxisfamulatur

09/2009 Royal Perth Hospital, Perth, Australien
vierwöchige Famulatur in der Anästhesie

3/2010 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
zweiwöchige Famulatur in der Herz- u.
Gefäßchirurgie

Zivildienst:

08/2004-04/2005 Integrative Kindertagesstätte Süd,
Eckerförde
neunmonatiger Zivildienst

Schulbildung:

08/1991-07/1995 Grundschule Kiel-Schilksee

08/1995-02/2000 Hebbelschule Kiel, Gymnasium

02/2000-05/2004 Internatsgymnasium Louisenlund

05/2004 Abitur

Veröffentlichungen:

05/2011 Präsentation der Ergebnisse auf dem
Deutschen Anästhesiekongress in Hamburg

10/2012

Präsentation der Ergebnisse auf dem ASA-
Kongress in Hobart, Australien