

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS NOZIZEPTIVER STIMULI AUF DEN ANALGESIE  
NOZIZEPTION INDEX WÄHREND TOTAL INTRAVENÖSER  
ANÄSTHESIE**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**THEKLA SCHÖNHERR**

aus Kassel

Kiel (2016)

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Matthias Grünewald

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Christel Waltraud Eckmann-Scholz

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 10.03.2016

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1	Entwicklung der Anästhesie	3
1.2	Nozizeption, Antinozizeption und deren intraoperative Balance	4
1.3	Möglichkeiten einer kontrollierten Narkoseführung	6
1.4	Fragestellung	9
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>11</b>
2.1	Patientenkollektiv	11
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.3	Narkose	12
2.3.1	Narkoseverfahren	12
2.3.2	Narkosegerät und Target-Controlled-Infusion	12
2.3.3	Propofol	13
2.3.4	Remifentanil	13
2.3.5	Rocuronium	14
2.4	Monitoring	15
2.4.1	ANI	15
2.4.2	SPI	17
2.4.3	BIS	17
2.5	Definierter nozizeptiver Stimulus	18
2.6	Studienprotokoll	18
2.6.1	Vorbereitung	18
2.6.2	Durchführung	19
2.6.3	Postoperative Visite	21
2.7	Statistische Auswertung	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1	Demographie	23
3.2	Einfluss der tetanischen Stimulation bei T1, T2, T3	23
3.3	Einfluss der einzelnen nozizeptiven Stimuli auf die verschiedenen Variablen	24
3.3.1	Übersicht der einzelnen Stimuli	24
3.3.2	$\Delta$ -Werte unter LMA-Anlage, T1, T2, T3 und Intubation	27
3.4	Reaktion „Bewegung“ und „HF-Anstieg $\geq 5/\text{min}$ “ nach T1, T2, T3	28
3.4.1	$\Delta$ -Werte der Mover und Non-Mover	29
3.4.2	Vorhersage der Ereignisse „Bewegung“ und „HF-Anstieg $\geq 5/\text{min}$ “	29
3.5	Einfluss von Remifentanil auf den ANI während Propofolmononarkose	32
3.6	Einfluss von Propofol auf den ANI während Narkoseinduktion	33
3.7	Zeitliche Entwicklung des ANI während der Tetanusreize	33

---

3.8 Postoperatives Interview .....	36
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>38</b>
4.1 Interpretation der erhobenen Daten .....	38
4.2 Der ANI im klinischen Alltag.....	44
4.3 Limitationen der Studie .....	47
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>50</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>52</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>60</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>64</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>68</b>
<b>Eidesstaatliche Erklärung.....</b>	<b>69</b>
<b>Projektbezogene Publikationen.....</b>	<b>70</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Entwicklung der Anästhesie

„*Meine Herren, das ist kein Humbug [...]*“ so soll der Nordamerikaner William T. G. Morton am 16. Oktober 1846 in Boston seine erste öffentliche Anwendung des Narkosemittels Äther beendet haben. Erstmals in der Geschichte der Medizin konnte eine Operation ohne Qual und ohne Schreien durchgeführt werden [1]. Dieser Tag wird heute als Geburtsstunde der Anästhesie angesehen. Es dauerte nicht lange bis das Narkosemittel Äther auch bei weitaus größeren Operationen eingesetzt wurde [2]. In Deutschland war es der berühmte Berliner Chirurg Johann Friedrich Dieffenbach, der die Äthernarkose etablierte. Nach seiner ersten erfolgreichen Anwendung soll er folgendes geäußert haben: „Der Schmerz, diese deutlichste Empfindung von der Unvollkommenheit unseres Körpers, hat sich beugen müssen vor der Macht des menschlichen Geistes, vor der Macht des Ätherdunstes“ [3]. In Folge seiner Veröffentlichung „Der Äther gegen den Schmerz“ [4] verbreitete sich die Äthernarkose in ganz Deutschland.

Narkosen wurden früher lediglich mit einem Medikament durchgeführt, sogenannte Mononarkosen. Als inhalative Anästhetika dienten neben dem Äther bald auch Lachgas bzw. Chloroform. Die Verwendung der genannten Substanzen war damals mit einer Reihe von Komplikationen und Nebenwirkungen, wie z.B. einer zu flachen Narkosetiefe und instabilen Vitalparametern, verbunden. Allein die Applikationsform dieser flüchtigen Stoffe stellte eine besondere Herausforderung dar.

Eine Kombination verschiedener Medikamente zeigte sich schon bald weitaus vorteilhafter gegenüber der damals üblichen Mononarkose. So konnte die Mischung von Sauerstoff mit Lachgas das perioperative Risiko und unerwünschte Wirkungen vermindern. Es dauerte nicht lange bis sich weitere verschiedene medikamentöse Kombinationen und Applikationsformen etablierten. Die erste intravenöse Anästhesie wurde mit der Entdeckung von Hexobarbital (1932), einem kurz wirksamen Barbituratderivat, in den klinischen Alltag eingeführt. Auf Grund der geringen Anschlagszeit und der günstigen Pharmakokinetik, bildete dieses Medikament den Grundstein für die Entwicklung weiterer Anästhetika neben den bereits bekannten Inhalativs.

Gegenwärtig werden moderne Narkosen unter anderem in Form von total intravenösen Anästhesien (TIVA) durchgeführt. Hierbei können drei Substanzklassen verwendet werden, ein Analgetikum, ein Hypnotikum und je nach Bedarf ein Muskelrelaxans.

---

---

Die analgetische Narkosekomponente einer TIVA besteht heute aus Opioiden. Diese Analgetika wurden bereits im Jahre 1806 entdeckt, nachdem es dem deutschen Apotheker Friedrich Wilhelm Sertümer gelang, Morphinum, das Rohalkaloid des Opioids, zu isolieren [5].

Des Weiteren werden Muskelrelaxantien für eine moderne TIVA eingesetzt. Im Jahr 1912 beschrieb der deutsche Chirurg Arthur Löwen erstmals den lähmenden Effekt des Pfeilgifts Curare. Dieses depolarisierende Pharmakon erzielt eine gewünschte Relaxation an der quergestreiften Muskulatur und erhielt somit den Einzug in die Chirurgie (1942).

Kay und Rolly berichteten 1977 über die erfolgreiche Anwendung von Propofol und seiner hypnotischen Wirkung [6]. Das intravenös verabreichte Propofol wirkt primär über eine gesteigerte Inhibition der synaptischen Übertragung via GABA-Rezeptoren [7, 8]. Propofol potenziert die GABA-Wirkung im ZNS über die Induktion einer Tyrosinkinase-abhängigen Phosphorylierung der  $\beta$ -Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptorkomplexes [9]. Somit steigert es erstens die Affinität von GABA zum GABA-Rezeptor und erhöht zweitens die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Ionenkanals [10]. Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor ist einer der wichtigsten inhibitorischen Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Er erhält seine Wirkung durch die Erhöhung der Permeabilität für Chlorid-Ionen. Dies erfolgt allerdings über eine gesonderte, nicht durch Propofol aktivierbare Bindungsstelle am GABA-Rezeptor, deren genaue Identifizierung bisher aussteht [11]. So zählt Propofol heute als Goldstandard bei der Durchführung einer TIVA. Trotz der weitverbreiteten Anwendung in der Anästhesie und der Intensivmedizin ist der genaue Wirkmechanismus dieser Substanz immer noch nicht vollständig geklärt.

## **1.2 Nozizeption, Antinozizeption und deren intraoperative Balance**

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz folgendermaßen:

*„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“* [12]

Im klinischen Alltag ist es sinnvoll Schmerzen in eine akute und in eine chronifizierte Form einzuteilen. Die akute Schmerzsymptomatik, wie sie typischerweise nach Verletzungen auftritt, stellt ein körpereigenes Frühwarnsystem dar. Primäre Nozizeptoren befinden sich unter anderem in der Haut und wandeln Reize wie Hitze, Kälte oder mechanischen Druck in Aktionspotentiale um. Diese werden afferent über A $\delta$ - und C-Fasern an das zentrale Nervensystem

---

---

tem weitergeleitet. Die erste neuronale Verschaltung findet im Hinterhorn des Rückenmarks statt. Von dort werden die Aktionspotentiale über den Tractus spinothalamicus in das Großhirn übertragen um dort den Hypothalamus zu aktivieren. Erst dann kann der Schmerz bewusst wahrgenommen werden [13, 14].

Neben dieser zentralen Schmerzwahrnehmung kommt es direkt am Ort des Reizes zu einer lokalen Inflammation. Entzündungsfördernden Mediatoren wie Serotonin, Histamin und Adenosintriphosphat (ATP) werden durch Fibroblasten, Mastzellen, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten ausgeschüttet. Eine weitere Reizung der freien Nervenendigungen ist die Folge [13, 15]. Zusätzlich aktiviert die empfundene zentrale Schmerzwahrnehmung das sympathische Nervensystem. Nachfolgend kommt es zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin [16, 17]. Diese Botenstoffe vermitteln Blutdruckanstieg, Tachykardie und erhöhen die Glukosebereitstellung durch eine gesteigerte Glykolyse- und Glukoneogeneserate [16, 18]. Parallel laufen körpereigene schmerzunterdrückende Mechanismen ab. Bei dieser Antinozeption spielen Glucocorticoide, welche über die sympathische Aktivierung aus der Nebennierenrinde freigesetzt werden, eine zentrale Rolle.

Heute kann eine Schmerzunterdrückung bei operativen Eingriffen durch analgetische Pharmaka exogen herbeigeführt werden. Das Ziel moderner Narkosen besteht darin, eine sogenannte nozizeptive-antinozizeptive Balance zu schaffen. Entsteht hierbei aber ein Ungleichgewicht, so können schmerzbedingte intraoperative Abwehrbewegungen, vegetative Reaktionen sowie Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz (HF) die Folge sein. Liegt die Ursache der Inbalance seitens der verwendeten Anästhetika können Bradykardien und Blutdruckabfälle beobachtet werden.

Doch nicht nur die pharmakologisch induzierte Schmerzunterdrückung, sondern auch die jeweilige Narkosetiefe ist ein wichtiger Bestandteil gut geführter Anästhesien. Prys-Roberts beschreibt die Narkose als einen medikamentösen Bewusstseinsverlust. Während dieser Phase kann der Patient sich weder an das Geschehen erinnern, noch die nozizeptiven Stimuli wahrnehmen [19]. Zusätzlich wird die Unterdrückung von nicht schmerzhaften Sinneswahrnehmungen wie Sehen, Hören und Schmecken angestrebt. Eine Narkose kann also als Kombination aus Amnesie, Analgesie, Hypnose und Immobilität angesehen werden [20, 21]. Dabei lässt sich die Komponente Analgesie als Fehlen motorischer und vegetativer Reaktionen auf einen Schmerzreiz definieren. Trotz stetig wissenschaftlicher Forschung ist weiterhin wenig über die genauen molekularen Abläufe einer Vollnarkose bekannt und es existiert keine allgemein anerkannte Definition der Allgemeinanästhesie [21, 22]. Weder der Begriff Narkose selbst [22] noch deren unterschiedliche Tiefe [23] ist bis heute genau geklärt.

---

---

Eine gefürchtete Komplikation bei zu flach geführten Narkosen bildet die intraoperative Wachheit (Awareness). Awareness beschreibt das Phänomen, dass ein Patient während einer Allgemeinanästhesie das Geschehen in seiner Umwelt teilweise oder vollständig wahrnimmt. Die Häufigkeit einer bewussten intraoperativen Wachheit, mit expliziten Erinnerungen des Patienten an das stattgefundene Ereignis, liegt zwischen 0,2-2% [24]. In diesen Wachphasen können die Anzeichen einer hämodynamischen Entgleisung und vegetativer Veränderungen völlig fehlen. Muskelrelaxantien scheinen die Inzidenz sogar zu verdoppeln [25], da Abwehrbewegungen als Zeichen einer unzureichenden Anästhesie nicht möglich sind. Um solche Zustände zu vermeiden sind ein besseres Verständnis der organischen Narkosevorgänge, sowie die Quantifizierung der „Narkosetiefe“ von anästhesiologischer Bedeutung.

### **1.3 Möglichkeiten einer kontrollierten Narkoseführung**

Die Durchführung einer modernen Narkose sollte individuell auf den Patienten und die Operationssituation angepasst sein. Dies fordert bei der Durchführung einer TIVA unter anderem die genaue Überwachung der jeweiligen Medikamentendosierung und deren Wirkung. Es wurden verschiedene Möglichkeiten entwickelt, um die unterschiedlichen Anästhesieeffekte zu quantifizieren. Die ersten Methoden zum Monitoring der Narkosekomponente Muskelrelaxierung [26-28] wurden in den frühen 1970er mit der Train-of-four-Stimulation [29] eingeführt. Hierbei werden TOF-Einzelreize in Viererreihe mit einer Frequenz von 2 Hz verwendet.

Seit 1994 entstanden hinsichtlich der Komponente Hypnose eine Vielzahl von Narkose-Tiefe-Monitoren, allen voran der Bispektral Index (BIS) [30-32], welcher bereits Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat. Der BIS wurde 1996 von der „Food and Drug Administration“ zugelassen [33]. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass sein Einsatz die Komplikationsrate einer Awareness um 80% senken kann [30, 34, 35].

Das Monitoring der Analgesie stellt weiterhin ein Problem dar [36], denn keine der bisher erprobten Methoden kann den Anspruch erheben, Nozizeption valide widerzugeben. Zudem ist noch keine physiologische Variable bekannt, die als Korrelat einer Analgesie angesehen werden kann [21]. Die Unfähigkeit Schmerzen zu verbalisieren, wie beispielweise während einer Narkose, schließt ein Schmerzempfinden nicht aus [12]. Aus diesem Grund wäre es umso wichtiger Schmerzen objektivieren zu können.

Die Analgesie wird routinemäßig mittels dem PRST-Score beurteilt [37]. Dabei werden Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz sowie Spontanbewegungen des Patienten, Tränenfluss, Schwitzen oder das Pupillenspiel von dem Anästhesisten bewertet [38]. Diese Steigerungen der autonomen Reaktionen werden als Aktivität des sympathischen Nervensys-

---



---

tems verstanden und deuten auf ein Schmerzempfinden hin. Diese Variablen zeigen sich jedoch nicht verlässlich genug um intraoperative Schmerz- und Wachheitszustände zu erkennen, da beispielsweise die Pupillenreaktion von der verabreichten Opioid-Dosis abhängig ist [39]. Zudem können sie nur eine ungefähre objektive Aussage darüber machen, ob neu erschienene Schwankungen aufgrund intraoperativen Stresses aufgetreten sind oder ob andere äußere Stimuli für die Veränderungen der Variablen verantwortlich sind. Ein weiterer Nachteil dieser Methode besteht darin, dass die Beurteilung und Einschätzung subjektiv von dem Anästhesisten abhängt.

Um etwaige Aktivierungen des autonomen Nervensystems besser objektivieren zu können, wurden weitere Monitorsysteme in klinischen Untersuchungen erprobt. Die Messungen von Hautleitfähigkeit (skin conductance) [40-42], Herzratenvariabilität (HRV) [43-48], RIII-Reflex [49, 50] oder die Pulsplethysmographie [51, 52] sind nur einige Beispiele, um Schmerzen zu objektivieren.

Die Hautleitfähigkeit wird vor allem durch die Aktivität sympathisch innervierter Schweißdrüsen verändert [53]. Stresssituationen wie Schmerzen erhöhen durch vermehrte Schweißbildung die Leitfähigkeit der Haut. Storm et al. zeigten, dass die Bewertung dieser Methode einen besseren Indikator für Schmerzreize darstellen könnte als die prozessierte EEG-Variable BIS [40].

Die HRV kann über aufeinanderfolgende R-Zacken im Sinusrhythmus eines EKG bestimmt und bewertet werden [44]. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die kardiovaskuläre Regulation über das autonome Nervensystem gesteuert wird und somit Einfluss auf die HRV ausübt [44, 54]. Ein Problem der HRV stellt deren leichte Beeinflussbarkeit durch häufig verwendete Anästhetika dar [47]. Zudem können keine zuverlässigen Aussagen über die Narkosetiefe getroffen werden [47, 52]. Im Vergleich zu HF und Blutdruck ist die HRV ein unsicherer Indikator für schmerzinduzierte Bewegungen [52].

Zur Messung der Narkose-Komponente Analgesie kann der RIII-Reflex bewertet werden. Dabei handelt es sich um einen polysynaptischen spinalen Reflex, welcher auf einer Stimulation der neuronalen A $\delta$ -Fasern beruht. Präoperativ wird hierfür über die Stimulation des Nervus suralis eine Reizantwort des Musculus biceps femoris provoziert. Das Elektromyogramm (EMG) hilft dabei, einen individuellen Schwellenwert zu erfassen und die benötigte Stimulationsintensität zu messen [55]. Im Vergleich zur Schmerzbeurteilung wurden der individuelle Schwellenwert des RIII-Reflexes und der BIS in verschiedenen klinischen Untersuchungen verglichen [49, 50]. Hierbei konnte festgestellt werden, dass der RIII-Reflex, bezogen auf seine Vorhersagefähigkeit von Bewegungen als Reaktion auf einen Schmerzreiz, dem BIS

---

---

überlegen ist. Dieser Vorteil konnte allerdings nur während einer Propofol-Remifentanil-Anästhesie [49] und nicht während einer Propofol-Mononarkose [50] nachgewiesen werden. Als Nachteile des RIII-Reflexes können einerseits die aufwendigen und komplexen Messungen, andererseits die individuelle und patientenbezogene Variabilität des nozizeptiven Schwellenwertes gesehen werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Überwachung der Analgesie bietet die Pulsplethysmographie. Nozizeptive Reize können über Aktivierungen des Sympathikus zu Vasokonstriktionen führen. Diese können dann wiederum durch die photoplethysmographische Pulswellen Amplitude (PPGA) über einen Finger-Clip erfasst werden. Die Abnahme der PPGA korreliert positiv mit der Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Antwort auf einen Schmerzreiz. Die häufige Gabe von Opioiden wie Alfentanil unterdrückt aber diese Sympathikusaktivierung [51]. Somit stellt diese nozizeptive Messung kein verlässliches Verfahren dar [52].

Ein neueres Verfahren zur intraoperativen Analgesie-Beurteilung entwickelten Huiku et al. [56]. Der Surgical Pleth Index (SPI), früher Surgical Stress Index (SSI), wird über physiologische Variablen wie Herzschlagintervall und plethysmographischer Analyse der Pulswellen am Finger ermittelt [57]. Im Jahr 2007 wurde der SPI zur Messung der nozizeptiven-antinozizeptiven Balance während Allgemeinanästhesien mit intravenösen Anästhetika wie Propofol und Remifentanil bei gynäkologischen Patienten entwickelt. Der SPI soll die Remifentanil-Effektkonzentration ( $C_{e_{Remi}}$ ) und den Effekt unterschiedlicher nozizeptiver Stimuli reflektieren. Dafür haben Grünewald et al. den Einfluss von nozizeptiven Stimuli während einer Sevofluran-Anästhesie auf den SPI getestet [57]. Hierbei wurden zunächst die Auswirkungen von verschiedenen  $C_{e_{Remi}}$  auf den SPI untersucht. Zudem wurde die Vorhersagefähigkeit des SPIs, eine nozizeptive Reaktion zu erkennen, mit den Standard-Variablen wie Blutdruck und HF verglichen. In einigen Studien konnte belegt werden, dass der SPI im Vergleich zur HRV, Pulsplethysmographie und Entropie eine besserer Vorhersage über eine Bewegungsreaktion geben kann [56, 58, 59].

Diese Arbeit befasst sich mit dem klinischen Nutzen einer neuen, innovativen und vielversprechenden Variablen, dem Analgesie Nozizeption Index (ANI). Er wurde von der Firma PhysioDoloris<sup>TM</sup> Monitoring System entwickelt. Dieser neue Index soll die Möglichkeit geben intraoperativen Stress und Schmerz zu objektivieren. Zudem könne der ANI eine Vorhersagbarkeit von hämodynamischen Reaktionen auf einen nozizeptiven Stimulus ermöglichen. Somit versucht der ANI, ähnlich dem SPI, eine Aussage über die momentane nozizeptive-antinozizeptive Balance zu geben. Der ANI-Monitor misst die Veränderung der HRV durch das autonome Nervensystem (ANS) [60] anhand der routinemäßigen EKG-Ableitung sowie

---

---

deren Beeinflussung durch unterschiedliche Atemmuster. Eine Amplitudensenkung des ANI kann durch nozizeptive Stimuli sowie durch emotionale Belastung hervorgerufen werden [60] und deutet auf einen gesteigerten Tonus des Sympathikus hin [46, 61].

Eine der ersten klinischen Studien über den ANI erfolgte bei Schwangeren während geburtsbezogener Uteruskontraktionen [62]. Des Weiteren wurde der ANI während laparoskopischen Studien beschrieben [55, 62]. Jeanne et al. wollten die bessere Sensitivität des ANI, eine nozizeptive-antinozizeptive Inbalance zu detektieren, belegen [55]. Bisher liegt noch keine prospektive Studie über den ANI vor, welche den Einfluss standardisierter Schmerzreize während verschiedener Opioid-Konzentrationen untersucht. Weiterhin sind bisher keine Messungen zu der Vorhersagefähigkeit einer hämodynamischen Reaktion auf einen Schmerzreiz vorhanden. In den aktuellen wissenschaftlichen Veröffentlichungen fehlen bisher sowohl ausreichende Daten über den Nutzen des ANI sowie seiner Effektivität.

#### **1.4 Fragestellung**

Diese Arbeit befasste sich mit einer monitorisierten Objektivierbarkeit von Schmerzen und der Vorhersagefähigkeit einer hämodynamischen Reaktion nach einem nozizeptiven Stimulus. In jüngster Vergangenheit wurden vielversprechende Ergebnisse, die auf Messungen der Pulswellenamplitude (SPI) basieren, veröffentlicht. Anhand des SPIs können bereits Reaktionen auf analgetische Reize vorhergesagt werden. Eine neuere Messmethode (ANI) soll nicht invasiv die Beurteilung von Schmerz und Narkosetiefe vereinfachen. Damit sich dieser Monitor im klinischen Alltag etablieren kann, sollte dieser eine bessere Vorhersage der nozizeptiven-antinozizeptiven Balance geben können als die bereits vorhandenen Variablen (HF, MAD). Bei Inbalancen sollte der Anästhesist rechtzeitig vom Monitor gewarnt werden, um auf einen akuten operativen Stimulus mit einer Erhöhung der Analgetika zu reagieren. Diese Überlegung führt zur ersten Hauptfrage.

***Frage 1:*** „Ist der ANI während einer TIVA den Variablen SPI, BIS, HF und MAD zur Detektion nozizeptiver Reize überlegen?“

Bisher gibt es keine standardisierten Untersuchungen über den ANI, welche den Einfluss von unterschiedlichen Opioidkonzentrationen während einer Vollnarkose beurteilen. Daher soll in dieser Arbeit zunächst der Einfluss eines standardisierten Reizes unter verschiedener  $C_{e_{Remi}}$  während einer TIVA untersucht werden. Dies führt zur Aufstellung der zweiten Hauptfrage.

***Frage 2:*** „Ist der ANI bei der Detektion nozizeptiver Stimuli abhängig von unterschiedlichen  $C_{e_{Remi}}$ ?“

---

---

Der ANI sollte dem Anästhesisten zusätzlich anzeigen können, ob Ereignisse wie „Bewegung“ oder „HF-Anstieg“ zu erwarten sind. Zudem konnte schon in einigen Studien gezeigt werden, dass der SPI Reaktionen auf Schmerzreize vorhersagen kann [57, 63, 64]. Aus diesem Grund sollte die neue Methode (ANI) mit der bestehenden (SPI) verglichen werden.

**Frage 3:** „Kann der ANI das Ereignis „Bewegung“ und „HF-Anstieg“ während einer TIVA vorhersagen? Ist die Vorhersagefähigkeit besser als die des SPIs?“

Zur Standardmedikation einer Narkose zählen Opiode. Aus diesem Grund ist es unabdingbar zu wissen, ob der ANI von Opioiden wie Remifentanyl beeinflusst wird. Daraus resultiert die 4. Nebenfrage.

**Nebenfrage 4:** „Wird der ANI durch das Opioid Remifentanyl beeinflusst?“

Das Anästhetikum Propofol wird heutzutage für Kurznarkosen sowie zum Einleiten oder Aufrechterhalten einer Allgemeinanästhesie eingesetzt. Bei der Verwendung von Propofol muss die fehlende analgetische Potenz berücksichtigt werden; daher werden zusätzlich analgetische Substanzen wie z.B. Remifentanyl verabreicht [65]. Aus diesem Grund befasst sich die Nebenfrage 5 mit dem Einfluss des Narkotikums Propofol auf den angewendeten Monitor.

**Nebenfrage 5:** „Wird der ANI durch das Narkotikum Propofol beeinflusst?“

---

---

## **2 Material und Methoden**

Die vorliegende, prospektive Interventionsstudie untersuchte den „Einfluss nozizeptiver Stimuli auf den Analgesie Nozizeption Index (ANI) während total intravenöser Anästhesie“. Die Studie wurde am 26.04.2011 unter der Nummer A 143/08 durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt. Eine Kopie des Antrags ist im Anhang beigefügt. Zudem wurde die Studie bei [www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org) unter der Nummer NCT01522508 angemeldet.

### **2.1 Patientenkollektiv**

In dieser Studie wurden 25 Patienten am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel untersucht. Alle Patienten unterzogen sich einem elektiven chirurgischen Eingriff aus den operativen Abteilungen der Allgemeinen Chirurgie und Thoraxchirurgie, Gynäkologie sowie Urologie. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen eine Operationsdauer von nicht länger als zwei Stunden zu erwarten war.

Am Vortag der Operation wurden die Patienten im Rahmen der Prämedikationsvisite mündlich und schriftlich über die Ziele und der praktischen Durchführung der Studie durch einen Arzt der Anästhesie verständlich aufgeklärt. Zu jedem Zeitpunkt war den Patienten die Möglichkeit gegeben ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszutreten. Zusätzlich wurde jedem Patienten eine schriftliche Zusammenfassung aller wichtigen Studieninformationen in Form eines Aufklärungsbogens ausgehändigt.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden nur einwilligungsfähige Patienten mit geplanter Vollnarkose im Alter zwischen 18 und 65 Jahren. Es wurden nur Patienten der American Society of Anesthesiologists (ASA) Risikoklasse I-II berücksichtigt.

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Kriterien definiert:

- kardiale Vorerkrankungen (Herzrythmusstörungen, Herzschrittmacher)
  - Bradypnoe (AF < 9/min)
  - chronische Einnahme kardial-wirksamer Medikamente
  - Notfalleingriffe
-

- 
- Schwangerschaft
  - Alkohol-/Drogenabusus
  - neurologische Erkrankungen
  - Erkrankungen mit neuronaler Beteiligung (Diabetes Mellitus)
  - Kontraindikation für Maskeneinleitung

## **2.3 Narkose**

### **2.3.1 Narkoseverfahren**

Als Narkoseverfahren wurde die total intravenöse Anästhesie (TIVA) gewählt. Die TIVA wird heute als Standardverfahren bei minimal invasiven chirurgischen Eingriffen angewendet. Hierbei wird auf die Verwendung von Inhalationsanästhetika verzichtet. An deren Stelle wurde in vorliegender Studie das Anästhetikum Propofol [Propofol-Lipuro 1% Durchstechflasche 10mg/ml B. Braun Melsungen AG] genutzt. Als Analgetikum diente das Opioid Remifentanyl [Ultiva®, GlaxoSmithKline, München, Deutschland]. Nach einer anfänglichen Bolusgabe wurde ein konstanter medikamentöser Plasmaspiegel (steady state) mittels Target-Controlled-Infusion aufgebaut. Zur Muskelrelaxierung erhielten die untersuchten Patienten Rocuronium [Esmeron®, Essex Pharma, NV Organon, Niederlande]. Dieser konnte variabel an die verschiedenen Studien- und Operationsphasen angepasst werden, somit bestand die Möglichkeit die Narkosetiefe individuell zu verändern. Die Beatmung wurde mit reinem Sauerstoff, später mit einem Sauerstoff-Luft Gemisch durchgeführt.

### **2.3.2 Narkosegerät und Target-Controlled-Infusion**

Es wurde ein transportables Narkosegerät der ADU® [GE-Health Care, Helsinki Finnland] genutzt. Dieses Gerät enthält einen Datex Ohmeda S/5™ Compact Airway-Modul M-CaiOV, welches die endtidale Kohlendioxidkonzentration photospektrometrisch misst. Außerdem werden durch dieses Gerät Herzfrequenz (HF), Elektrokardiogramm (EKG), nicht invasiv gemessener Blutdruck (NIBD), Pulsoxymetrie, sowie Beatmungsvariablen angezeigt.

Die verwendete Target-Controlled-Infusion [Orchestra® Module DPS, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland] applizierte unter Berücksichtigung von Körpergröße, Körpergewicht und Patientenalter, die jeweils benötigte Effektkonzentration (Ce) von Propofol und Remi-

---

---

fentanyl. Die  $C_{eRemi}$  und  $C_{eProp}$  konnte somit über einen bestimmten Zeitraum kontinuierlich und konstant infundiert werden.

### 2.3.3 Propofol

Propofol ist ein Alkylphenolderivat, 2,6-Diisopropylphenol (Abb. 1). Dieses wurde erstmals im Jahre 1977 klinisch eingeführt [66] und ist seit 1988 unter dem Markennamen „Disoprivan“ in der Bundesrepublik Deutschland zugelassen [67]. Propofol ist ein rasch und kurz wirkendes, barbituratfreies, intravenöses Anästhetikum ohne analgetische Potenz. Die Wirkung von Propofol beruht auf Hemmung zentraler Natriumkanäle sowie einer agonistischen Aktivierung am GABA-Rezeptor [68]. Zudem weist es eine antiemetische Wirkung auf und führt zu keiner Histaminliberation [69].

Der Bewusstseinsverlust tritt innerhalb einer Minute, bei einer Injektion von 2,0-2,5 mg/kg/KG, ein. Bei einmaliger Applikation hält dieser Zustand für ungefähr 2-8 Minuten an [70]. Die Eliminationshalbwertszeit variiert je nach Stoffwechsellage zwischen 1 und 3 Stunden. Propofol wird hepatisch nach Konjugation mit Glukuronsäure und Sulfat metabolisiert. Die wasserlöslichen Metabolite sind inaktiv und werden renal ausgeschieden [71].

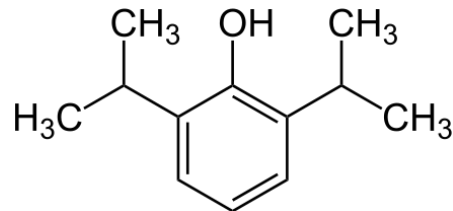


Abbildung 1: Propofol

### 2.3.4 Remifentanyl

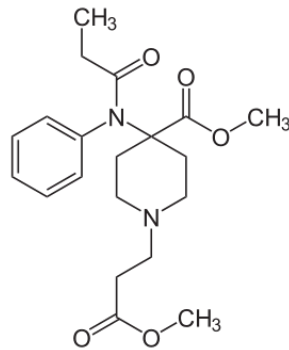
Remifentanyl wurde im Jahre 1996 in Deutschland zugelassen. Der  $\mu$ -Opiod-Agonist [72] [3-(4Methoxycarbonyl-4- [(1-oxopropyl) Phenylamino]-1- Piperidin) Propansäuremethylester] ist ein Hydrochlorid mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Die Wirksamkeit dieses synthetischen Opioids weist eine relative Potenz von 450-900 im Vergleich zu der Bezugssubstanz Morphin auf. Das beschriebene Opioid wird organunabhängig durch ubiquitär vorkommende Esterasen hydrolytisch gespalten. Daraus resultiert, dass unabhängig von der Dauer der Applikation, nach 5-10 min keine aktiven Metabolite im Blut nachweisbar sind. Die inaktiven Abbauprodukte werden renal eliminiert.

Ein konstanter Plasmaspiegel kann bereits nach 10 min kontinuierlicher Infusion erreicht werden. Remifentanyl führt, wie andere Opiode, zu atemdepressiven und hämodynamischen

---

---

Veränderungen. Typische beschriebene Nebenwirkungen sind Blutdruck- und HF-Abfall [73, 74]. Diese Veränderungen sind nach Beendigung der Gabe auf Grund der kurzen Halbwertszeit zügig reversibel [75, 76]. Durch seine günstigen pharmakodynamischen Eigenschaften stellt Remifentanyl den Goldstandard der TIVA dar.

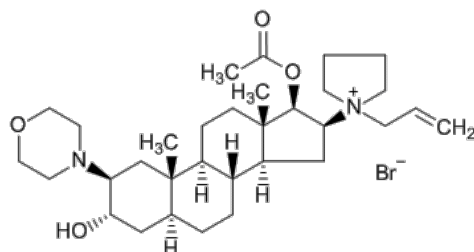


**Abbildung 2: Remifentanyl**

### 2.3.5 Rocuronium

Rocuronium gehört der Gruppe der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans an und zählt zu den Aminosteroiden. Das Medikament wurde 1995 in Deutschland in die klinische Anästhesie eingeführt. Die Wirkung ist stark muskelrelaxierend mit partiell vagolytischen Eigenschaften. Größtenteils findet die Metabolisierung in der Leber statt, anschließend werden die Metabolite über die Nieren ausgeschieden.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien interagieren mit cholinergen, nikotinartigen Rezeptoren der motorischen Endplatte. Zusätzlich wirken sie an muskarinartigen Rezeptoren der postganglionären parasympathischen Endigungen, beispielsweise am Herzen. Bevor allerdings die ersten Zeichen einer neuromuskulären Blockade wahrnehmbar sind, müssen mindestens 70 bis 80 % der Rezeptoren durch das Relaxans besetzt sein.



**Abbildung 3: Rocuronium**

---



---

## 2.4 Monitoring

Alle untersuchten Patienten wurden während der Studie über ein 5-Kanal-EKG überwacht. Die non-invasive Blutdruckmessung erfolgte maschinell in einem 2 minütigen Intervall am rechten Oberarm. Mittels Pulsoxymetrie wurde die Sauerstoffsättigung am linken Daumen gemessen. Dieser Sensor ermittelt über einen transkutanen Lichtsensor die Sauerstoffkonzentration im Blut. Ergänzt wurde dieses standardisierte anästhesiologische Monitoring durch ANI, SPI und BIS.

### 2.4.1 ANI

Der ANI wurde von der Firma PhysioDoloris<sup>TM</sup> Monitoring System [MetroDoloris, Loos, Frankreich] entwickelt, um eine kontinuierliche objektivierbare Darstellung von nozizeptiven Ereignissen zu ermöglichen. Für diese Echtzeit-Messung des ANS wird der ANI mittels HRV aus den Informationen eines 5-Kanal-EKG ermittelt. Hierzu werden die einzelnen elektrokardiographischen RR-Intervalle erfasst.

Die HF ist nicht konstant, sondern schwankt um einen Mittelwert. Diese Schwankungen treten infolge einer Modulation der Aktivität des ANS auf. Diese zyklischen Veränderungen der HF werden als HRV bezeichnet [77]. Diese Variabilität kann durch Lagerungswechsel sowie mentalen oder emotionalen Stress beeinflusst werden. Der primäre Einfluss der HRV stellt der parasympathische Tonus ( $p\Sigma$ ) dar [60, 78]. Der Parasympathikus steuert verschiedene Organsysteme und steht selbst wiederum unter dem Einfluss unterschiedlicher Organe. Beispielsweise kann jeder Atemzug der Lunge zu einem kurzfristigen Abfall des  $p\Sigma$  führen. Dieser Abfall spiegelt sich in einem Absinken der Atemfrequenz und in einer reflektorischen Schwankung der Blutdruckamplitude wieder. Die Information über diese Veränderungen erhält der Sinusknoten über vagale Fasern. Hierdurch kann sich die HF verlangsamen, welches der ANI über das RR-Intervall registriert. Zusätzlich kann der  $p\Sigma$  durch den Hirnstamm beeinflusst werden, da dieser über afferente Fasern bronchialer Dehnungsrezeptoren mit dem Atmungssystem in Verbindung steht. Daraus ergibt sich, dass jeder Atemzug ob aktive Spontanatmung oder passive Beatmung Informationen über den momentanen  $p\Sigma$  geben kann. Des Weiteren zählen Arrhythmie, Atemfrequenz unter 9 Zügen pro Minute, variierende Tidalvolumen, irreguläre Spontanatmung (sprechen, lachen, Schluckauf), Schrittmacher, Zustand nach Herztransplantation und Medikamente mit Wirkung auf den Sinusknoten (z.B. Atropin,  $\beta$ -Blocker) als Störfaktoren der Messung.

Aus den in Echtzeit gemessenen RR-Intervallen werden durch eine mathematische Korrektur Artefakte herausgefiltert. Geringe HF-Schwankungen (0,04-0,15 Hz) zeigen dabei sowohl

---

eine Aktivität des sympathischen sowie des parasympathischen Nervensystems an. Dagegen spricht eine hohe Frequenzänderung (0,15-0,4 Hz) für rein vagale Aktivitäten [45, 46]. Der Quotient aus niedriger und hoher Frequenz reflektiert das sogenannte sympathiko-vagale Gleichgewicht [44]. Eine Veränderung der HRV kann zum Beispiel durch nozizeptive Stimuli, sowie durch emotionale Belastung hervorgerufen werden. Zudem korreliert die HRV mit dem Gleichgewicht zwischen nozizeptiven Reiz und analgetischen Level [79].

Anhand des aktuellen  $p\Sigma$  können Rückschlüsse auf den momentanen reinen sympathischen Tonus ( $s\Sigma$ ) gezogen werden:  $s\Sigma+p\Sigma = 100\%$  [60, 78]. Die Berechnungsformel des gesamten ANI lautet:

$$ANI = 100 * (\alpha * AUC_{min} + \beta) / 12,8 \quad [78]$$

Eine Berechnung des ANI dauert zwischen 80 und 100 Sekunden (sec), da die Messung über 64 sec gemittelt wird. Hierbei wird das Zeitfenster zur neuen Berechnung alle 4 sec verschoben. In dem Zeitraum der 64 sec wird eine Fläche (AUC) über minimale und maximale Amplitudenausschläge berechnet. Dies bedeutet, je größer der  $p\Sigma$ , desto größer die Fläche.

Der ANI wird auf einer Skala von 0-100 dargestellt, wobei ein hoher Wert für eine Parasympathikus und ein tiefer Skalenwert für eine Sympathikus-Aktivität spricht. Während einer Vollnarkose sollte ein ANI zwischen 50-70 angestrebt werden, um eine ausreichende Analgesie zu gewährleisten [80]. Sollten die Werte unter 30 sein, gibt der ANI laut Hersteller Hinweise auf eine mögliche hämodynamische Reaktion [80]. Bei einem wachen Patienten deuten hohe ANI-Werte zwischen 90 und 100 auf Schmerzfreiheit hin. Niedrige ANI-Werte stellen nicht zwangsläufig Schmerzen oder einen Schmerzreiz dar, sondern können durch psychischen Stress bedingt sein [80].

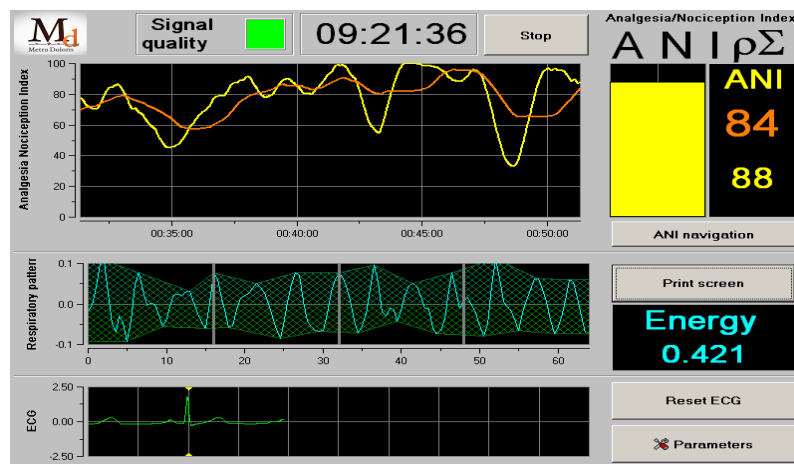


Abbildung 4: Beispiel einer ANI-Aufzeichnung aus dieser Studie

---

Dargestellt sind im oberen Fenster der aktuelle und der über zwei Minuten gemittelte ANI mit numerischer Anzeige. Das mittlere Fenster zeigt das Atemmuster. Die schraffierte Fläche stellt den Einfluss der Atmung auf die RR-Serien dar. Die Fläche verhält sich proportional zum relativen parasympathischen Tonus  $p\Sigma$ . Im unteren Fenster ist die momentane EKG-Aufzeichnung zu sehen.

### 2.4.2 SPI

Der Surgical Pleth Index (SPI) wurde durch Huiku et al. zur Messung der nozizeptiven-antinozizeptiven Balance eingeführt [56] und von der Firma GE Healthcare [Helsinki, Finnland] entwickelt. Der SPI misst autonome Aktivitäten indirekt über verschiedene Parameter. Dazu zählen die normalisierte photoplethysmographische Pulswellenamplitude ( $PPGA_{norm}$ ) und das normalisierte Herzschlagintervall ( $HBI_{norm}$ ). Durch die Berücksichtigung beider Messvariablen verringert sich die Restfehlerwahrscheinlichkeit. Mathematisch lässt sich der SPI wie folgt berechnen:

$$SPI = 100 - (0,67 * PPGA_{norm} + 0,33 * HBI_{norm}) \quad [56]$$

Der Monitor stellt einen dimensionslosen Index im Bereich von 0 bis 100 dar. Ein Wert von 100 entspricht dabei einem maximalen und ein SPI von 0 einem minimalen Stresslevel. Der SPI steigt sowohl während einer starken nozizeptiven Stimulation, wie auch bei zu geringen Konzentrationen applizierter Analgetika und Anästhetika an. Analog können niedrige Werte auf eine geringe Schmerzeinwirkung bzw. hohe analgetische Medikamentenspiegel hinweisen. Die Messung erfolgte durch einen Plethysmographie-Fingerclip am Zeigefinger des rechten Daumens. Die Software des SPI-Monitors wertet Roh-Daten kontinuierlich aus und entwickelt daraus einen kalkulierten SPI. Der Monitor reagiert auf die Veränderung ermittelter Signale mit einer Verzögerung von circa 10 sec. Der Frequenzbereich der Signalumwandlung liegt bei 100Hz.

### 2.4.3 BIS

Der bispektrale Index (BIS) [Aspect Medical Systems, Framingham, MA, USA] wurde entwickelt um die Narkose-Komponente Hypnose zu quantifizieren. Diese Messung beruht auf der Analyse von kontinuierlich gemessenen Hirnströmen und berücksichtigt neben der Frequenzkomponente auch die Phasenbeziehungen im EEG. Neben Spektralanalysen werden verschiedene gemessene Welleninformationen ausgewertet. Die Bispektralanalyse berücksichtigt hierbei abhängige und unabhängige Wellen (Bikohärenz) im Roh-EEG und berechnet untereinander gekoppelte Frequenzkombinationen [81].

Die EEG-Aufnahme erfolgt über spezielle BIS-Elektroden, die frontotemporal auf der Stirn des Patienten platziert werden. Bevor die Elektroden geklebt werden, wird die Haut mit Abra-

---

---

siv-Paste entfettet und aufgeraut. Der BIS wurde mit einem speziellen Pad, bestehend aus 4 Elektroden [BIS™ Quattro-Sensor, Aspect Medical Systems Inc., Natick, MA, USA] abgeleitet. Die Sensoren wurden entsprechend der Empfehlung der Herstellerfirma auf je einer Stirnhälfte zwischen Medianlinie und Schläfe angebracht. Nach einer Digitalisierung des analogen Signals, dem Durchlaufen verschiedener Filter und Artefakt-Erkennungen wird der BIS-Index auf Basis eines Algorithmus ermittelt. Der ermittelte Wert wird als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 auf dem Monitor dargestellt. Hierbei entspricht 100 einem wachen Patienten und 0 einer isoelektrischen Hirnaktivität. Während der Narkose sollte der BIS zwischen 30 und 60 liegen, um die optimale Narkosetiefe für den Patienten zu erreichen.

Es gibt technische und patientenbezogene Artefakte, welche die Messung des BIS beeinflussen können. Patientenbezogene Einflussfaktoren sind z.B. Augenbewegungen, Lidschlag und Muskelkontraktionen. Auch EEG Veränderungen aufgrund von Schwitzen, Hämatomen der Kopfschwarte oder schädelbezogene Knochendefekte werden hierzu gezählt. Technische Artefakte treten durch gerätebedingte Störungen oder durch externe elektromagnetische bzw. elektrostatische Felder auf [82].

## **2.5 Definierter nozizeptiver Stimulus**

Die Nervenstimulation erfolgte über einen standardisierten Tetanusreiz am linken Nervus Ulnaris des distalen Unterarms. Die Stimulation wurde mit einem peripheren Nervenstimulator [Innervator, Fisker&Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland] manuell ausgelöst. Hierfür klebten zwei Oberflächenelektroden im Abstand von 5 cm auf der volaren Ulnarseite des distalen Unterarms. Der elektrisch ausgelöste Tetanusreiz war standardisiert mit 50 Hz, 60 mA und wurde über maximal 30 sec angewendet. Vorherige Untersuchungen nutzten diesen Reizstandard ebenfalls [83-88]. Im Gegensatz zu einer chirurgischen Hautinzision konnte so ein nicht-invasiver, wiederholbarer und standardisierter Schmerzreiz gesetzt werden.

## **2.6 Studienprotokoll**

### **2.6.1 Vorbereitung**

Die 25 Patientinnen und Patienten wurden 24 Stunden vor der Operation von einem Arzt der Anästhesie über den Narkoseverlauf und über die Studie aufgeklärt. Es wurde darauf hingewiesen, dass eine weitere Studienteilnahme jederzeit auf eigenen Wunsch abgelehnt werden konnte. Der Anästhesist erläuterte den nötigen Verzicht auf eine Prämedikation, um mögliche Interaktionen mit den Anästhetika oder dem ANI während der Studie zu vermeiden. Am

---

---

Abend oder am frühen Morgen vor der Operation wurden die Patienten auf der Station von dem Stationspersonal aufgenommen. Die Patienten wurden ca. 60 min vor dem elektiven chirurgischen Eingriff in den Einleitungssaal der Anästhesie eingeschleust. Dort wurden sie vom Pflegepersonal und den Doktoranden empfangen. Es folgte die Patientenidentifizierung und die erneute Frage nach dem Einverständnis zur Studienteilnahme. Anschließend wurde das Standard-Monitoring, bestehend aus 5-Kanal-EKG, Blutdruckmanschette am rechten Arm und ein Pulsoxymeter am linken Finger angelegt. Zudem wurde ein intravenöser Zugang [Vasofix® Safety, B. Braun Melsungen AG] gelegt und mit einer kristalloiden Lösung [Sterofundin® ISO, Braun Melsungen AG, Deutschland; 2-4 ml/kg/h] offengehalten. Erweitert wurde das Monitoring durch das ANI PhysioDoloris™ Monitoring-System, welches direkt an das Narkosegerät angeschlossen wurde. Zusätzlich wurde der Plethysmographie-Fingerclip für den SPI an dem Daumen der linken Hand angebracht. Die BIS-Elektroden wurden, wie oben beschrieben, frontotemporal platziert.

Das Hypnotikum Propofol und das Analgetikum Remifentanyl wurden mit Hilfe der Target-Controlled-Infusion nach dem Schema von Minto et al. [89] appliziert. Hierfür wurde der Infusomat mit den erhobenen Patientendaten (Körpergröße, Gewicht und Alter) programmiert und die Perfusorspritzen mit Propofol und Remifentanyl eingelegt. Die Medikamentenapplikation erfolgte zusammen mit der kristalloiden Lösung über einen Dreiwegehahn am peripheren venösen Zugang [Discofix®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland].

### **2.6.2 Durchführung**

Die Messungen wurden 30 min vor der geplanten OP im Einleitungssaal der Anästhesie durchgeführt und anhand eines standardisierten Protokolls ausgeführt und dokumentiert. Die Dokumentation wurde sowohl handschriftlich als auch auf der Software des ANI-Monitors aufgezeichnet. Die Untersuchung beinhaltete folgende Variablen:

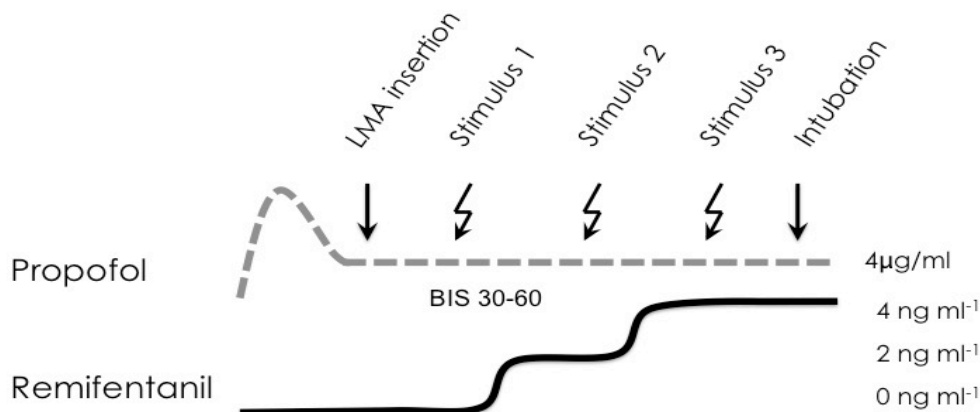
- ANI
  - SPI
  - BIS
  - HF
  - MAD
  - O<sub>2</sub>-Sättigung
-

---

- somatische Reaktionen, wie Bewegungen oder veränderte Atmung.

Die Patienten wurden mindestens drei min vor der Propofol-Narkoseeinleitung mit 5 l Sauerstoff präoxygeniert. Die Narkoseinduktion mittels Propofol startete mit einer  $CE_{Prop}$  im Median [IQR] von 6  $\mu\text{g/ml/kg KG}$  [6-8  $\mu\text{g/ml}$ ]. Nach dem Bewusstseinsverlust und dem erloschenen Wimperreflex erfolgte die Anlage einer Larynxmaske [LMA Unique™, LMA Deutschland GmbH, Bonn, Deutschland]. Das angesteuerte BIS-Niveau sollte Werte zwischen 30 und 60 annehmen. Die Atmung des Patienten zeigte sich spontan oder wurde bei Bedarf durch eine druckkontrollierte Beatmung unterstützt, dabei sollte eine Normokapnie mit 35-40 mmHg endtidaler  $\text{CO}_2$ -Konzentration angestrebt werden.

Die Stimuli wurden standardisiert durchgeführt und orientierten sich an dem vorliegenden Studienprotokoll (Abb.5). Es wurden zu drei Messzeitpunkten bei jeweils verschieden festgelegten  $CE_{Remi}$  Tetanusreize gesetzt. Weitere Reizstimuli bildeten LMA-Anlage und Intubation. Bei allen 25 Patienten wurden somit insgesamt 125 Reize gesetzt. Der erste Messpunkt T1 wurde bei  $CE_{Remi}$  0ng/ml definiert, der zweite Messpunkt T2 wurde bei  $CE_{Remi}$  2ng/ml festgelegt und der dritte Messpunkt T3 bei  $CE_{Remi}$  4ng/ml. Die Erhöhung der  $CE_{Remi}$  geschah schrittweise. Die Stimulation erfolgte jeweils nach einer fünf-minütigen Stabilisierungsphase aller gemessenen Variablen bevor die nächste  $CE_{Remi}$  angesteuert wurde.



**Abbildung 5: Darstellung des Messverlaufs**

**Dargestellt sind die einzelnen Reizstimuli bei den jeweiligen  $CE_{Remi}$  und  $CE_{Prop}$ . Der erste Stimulus wurde durch die LMA-Anlage induziert, gefolgt von drei tetanischen Stimulationen bei 0, 2 und 4ng/ml  $CE_{Remi}$ , anschließend folgte die Intubation.**

---

---

Die gemessenen Variablen wurden jeweils eine Minute vor und bei maximalem Ausschlag (ca. 120 sec) nach dem Stimulus aufgezeichnet. Im Anschluss an die drei Messdurchgänge erhielten die Patienten 0,3 mg/kg KG Rocuronium zur Muskelrelaxation. Nach vollkommener Relaxierung wurde die Larynxmaske entfernt und der Patient endotracheal intubiert [Tubus-Lo-Contour-Murphy, Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland]. Die Messwertphase endete 5 min nach der Intubation. Anschließend erfolgte die Übergabe in den Operationsaal.

Bei der kleinsten Abwehrbewegung wurde der Reiz abgebrochen und die Narkose mit einem Propofolbolus von 30 mg vertieft. Wiesen die Patienten zielgerichtete Bewegungen wie Husten, Kauen oder Grimassieren auf, wurde dies als Antwort auf den Tetanusreiz gewertet („Mover“). Zeigten die Patienten keine Reaktion auf den Schmerzreiz wurde dies als keine Antwort bewertet („Non-Mover“).

### **2.6.3 Postoperative Visite**

Die untersuchten Patienten wurden spätestens 24 Stunden nach der Operation auf der Station besucht. Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden sie über den Verlauf sowie Erinnerungseignisse während der Narkose, der Messung und der Operation befragt. Das Ziel des Interviews war es, mögliche Nebenwirkungen der Narkose wie Übelkeit, Erbrechen, aber auch Schmerzen zu detektieren. Die Patienten wurden gebeten diese unerwünschten Nebenwirkungen auf einer Skala von 1-10 einzuschätzen (1= keine Beschwerden; 10= maximale Beschwerden). Des Weiteren sollte die Patientenzufriedenheit und die Bereitschaft einer erneuten Studienteilnahme ermittelt werden. Die Zufriedenheit konnte durch die Patienten in einem Skalenbereich von 0 bis 100 (0= unzufrieden; 100= sehr zufrieden) angegeben werden. Der verwendete Fragebogen ist im Anhang beigelegt.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Alle gesammelten Daten wurden offline ausgewertet und mittels der Statistik Software Graphpad Prism 5 (Graphpad Software Inc., San Diego, CA, USA), sowie dem Tabellenkalkulator Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) bearbeitet. Ein P-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Die Auswertung der demographischen Daten ist tabellarisch durch Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Zum Vergleich aller gemessenen Variablen (HF, BIS, ANI, SPI, MAD) wurde der Median sowie die 25. und die 75. Quartile [IQR] ermittelt.

---

---

Die Auswirkungen auf den ANI während der Narkoseeinleitung durch Propofol wurden per Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit Bonferroni-Korrektur errechnet. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test stellt eine nicht-parametrische Messung dar. Der Test vergleicht gepaarte Stichproben und kann anhand des p-Wertes signifikante Unterschiede zwischen den Proben eruieren.

Um eine Veränderung der gemessenen Daten (HF, BIS, ANI, SPI, MAD) zu analysieren, wurden jeweils eine Minute vor der Stimulation der Median gebildet und mithilfe des Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test mit dem maximalen Ausschlag nach der Stimulation (ca. 120 sec) verglichen. Der Delta-Wert ( $\Delta$ -Wert) errechnet sich aus der Differenz zwischen den ermittelten post- und prätetanischen Werten. Dadurch war es möglich die Veränderungen der nozizeptiven Stimuli objektiv zu erfassen.

Durch den Mann-Whitney-Test wurde verglichen, ob sich die Daten der „Mover“ von denen der „Non-Mover“ signifikant unterschieden. Der Mann-Whitney-Test ist parameterfrei und kann somit zwei unabhängige Stichproben bezüglich desselben Endpunktes vergleichen.

Die Bestimmung der Schwellenwerte für  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -HF erfolgte mittels Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Analyse. Damit lassen sich Sensitivität und Spezifität der Schwellenwerte bestimmen. Desweiteren wurde geprüft, inwiefern die untersuchten Variablen eine Vorhersage hinsichtlich einer Bewegungsreaktion auf einen Schmerzreiz geben können. Der von Smith et al. entwickelte „Prediction Probability“ ( $P_k$ -Wert) [90] berechnet die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer Bewegung. Der  $P_k$ -Wert nimmt Werte von 1 bis 0 an. Hierbei sagt ein  $P_k$ -Wert=0 keine und ein  $P_k$ -Wert=1 ein Ereignis wie beispielsweise „Bewegung“ voraus. Dies bedeutet, dass der Indikator (z.B. ANI oder SPI) in 100% der Fälle eine richtige Vorhersage geben kann. Ist der  $P_k$ -Wert=0,5 kündigt dies an, dass der Indikator nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% eine Bewegungsreaktion korrekt vorhersagt und somit als rein zufällig angesehen werden kann. Zur Ermittlung des  $P_k$ -Wertes wurden die von Smith et al. üblichen Programme  $P_k$ -MACRO und  $P_k$ -DMACRO verwendet [90]. Diese Programme ermöglichen neben der Eruierung des  $P_k$ -Wertes auch die Ermittlung des Standardfehlers mittels Jackknife-Methode, sowie Jackknife-Analyse für paarige Stichproben, um zu kontrollieren, ob sich die errechneten  $P_k$ -Werte unterscheiden [90].

---



---

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demographie

Insgesamt umfasste die vorliegende klinische Studie 25 Patienten. Die zugehörigen demographischen Daten zeigt die Tabelle 1. Das Patientenkollektiv wies ein mittleres Lebensalter von 44 Jahren auf. Der prozentuale Anteil weiblicher zu männlicher Patienten lag mit 68% seitens der Frauen.

**Tabelle 1: Demographische Patientendaten**

	<b>Gesamt n=25</b>
<b>Geschlecht (m/w)</b>	8/17
<b>Alter (Jahre)</b>	44±12
<b>Größe (cm)</b>	169±10
<b>Gewicht (kg)</b>	72±11
<b>ASA* (I/II)</b>	7/18

Die Patientendaten sind als nominale Zahlen angegeben. Berechnet wurden Mittelwert und Standardabweichung. \* American Society of Anesthesiologists

### 3.2 Einfluss der tetanischen Stimulation bei T1, T2, T3

Jeder Patient wurde zu drei Zeitpunkten bei verschiedenen  $C_{e_{Remi}}$  mit 3 Tetanusreizen stimuliert. Diese wurden jeweils bei steigender  $C_{e_{Remi}}$  von 0, 2 und anschließend 4 ng/ml (T1, T2, T3) gesetzt. Somit wurden insgesamt 75 Tetanusreize appliziert. Des Weiteren wurden die Anlage der Larynxmaske sowie die Intubation als Reize festgelegt. Die Tabelle 2 zeigt die Variablen ANI, SPI, BIS, HF und MAD jeweils für die Minute vor dem tetanischen Stimulus gemittelt (prätetanisch) und nach der maximalen gemessenen Veränderung (posttetanisch). Der mediane [IQR] ANI ergab vor Reizung 70 [58-90] und fiel nach den Stimuli auf 43 [32-61] ab ( $p < 0,001$ ). Signifikant erwies sich ebenfalls der SPI im Gegensatz zu den Variablen BIS, HF und MAD.

---

---

**Tabelle 2: Vergleich der prä- und posttetanischen Daten**

	<b>Alle Werte Prätetanisch (n =75)</b>	<b>Alle Werte Posttetanisch ( n=75)</b>
<b>ANI</b>	70 [58-90]	43 [32-61]*
<b>SPI</b>	22 [15-30]	45 [32-54]*
<b>BIS</b>	32 [25-40]	33 [27-43]
<b>HF</b>	63 [55-69]	62 [55-74]
<b>MAD</b>	77 [69-85]	76 [67-83]

Dargestellt sind die zusammengefassten prä- und posttetanischen Daten aus T1, T2, T3. Aufgeführt sind Analgesie Nozizeption Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), bispektraler Index (BIS), Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

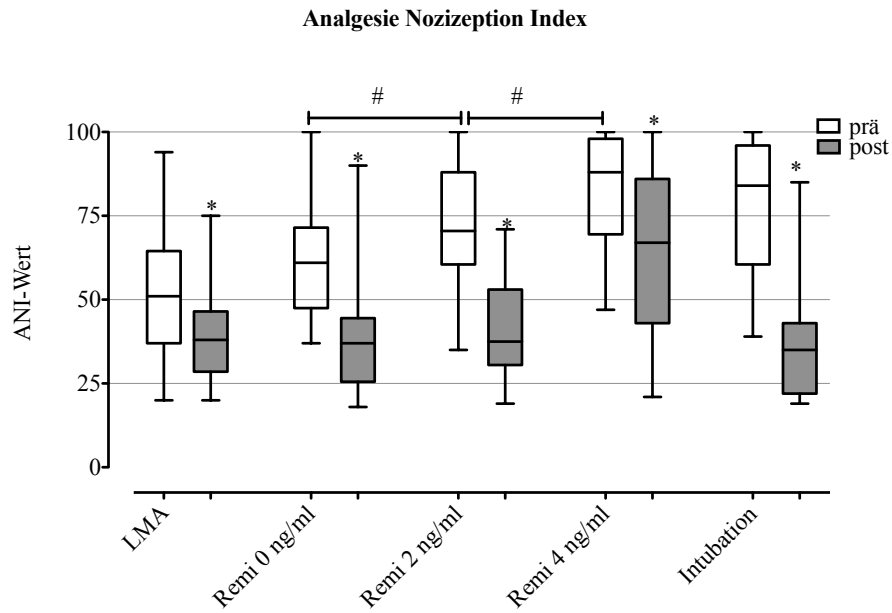
Die Daten sind angegeben als Median [IQR]. Prä- und posttetanische Daten wurden mittels Wilcoxon-Rang-Vorzeichentest verglichen, \* $p < 0,05$ .

### **3.3 Einfluss der einzelnen nozizeptiven Stimuli auf die verschiedenen Variablen**

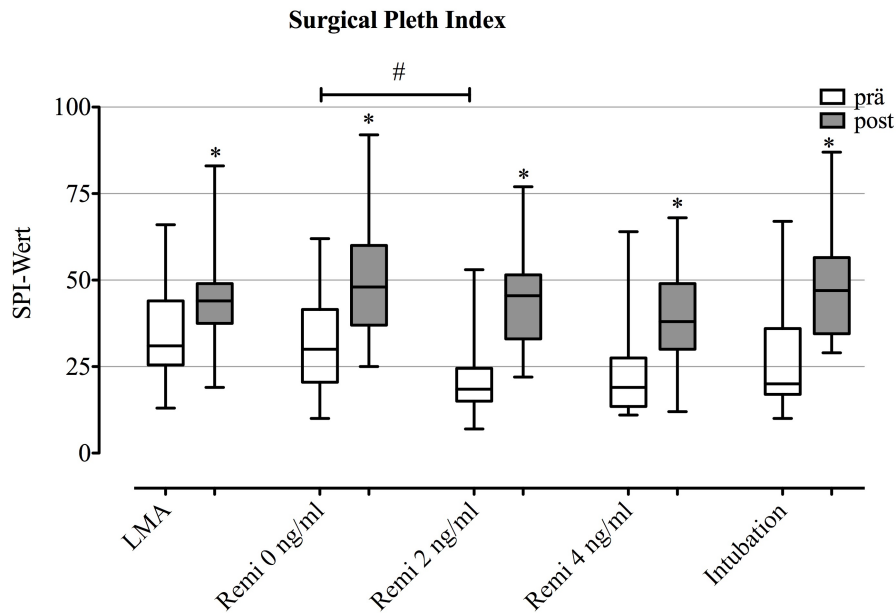
#### **3.3.1 Übersicht der einzelnen Stimuli**

In den Abbildungen 6-10 sind die Veränderungen der Variablen ANI, SPI, HF, BIS und MAD jeweils vor und nach der LMA-Anlage, den drei Tetanusreizen sowie der Intubation dargestellt. Signifikante Differenzen (Abfall bzw. Anstieg) zeigen ANI und SPI bei allen Messpunkten im Vergleich zu den prästimulatorischen Daten ( $p < 0,05$ ). HF und MAD zeigen einen signifikanten Anstieg nach der Stimulation bei 0 bzw. 2 mg/ml  $C_{eRemi}$ . Der BIS zeigte keine signifikante Veränderung.

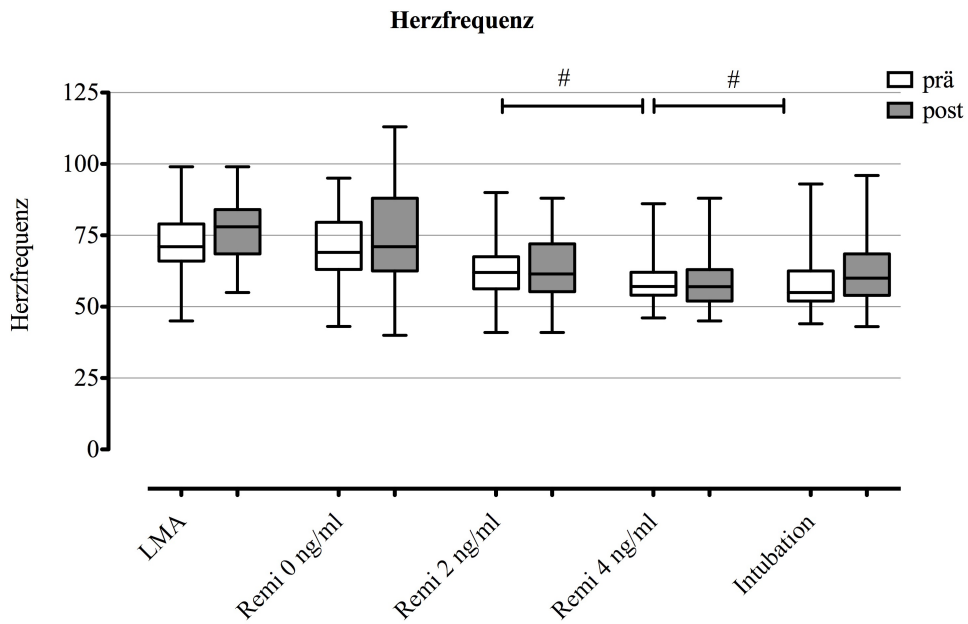
---



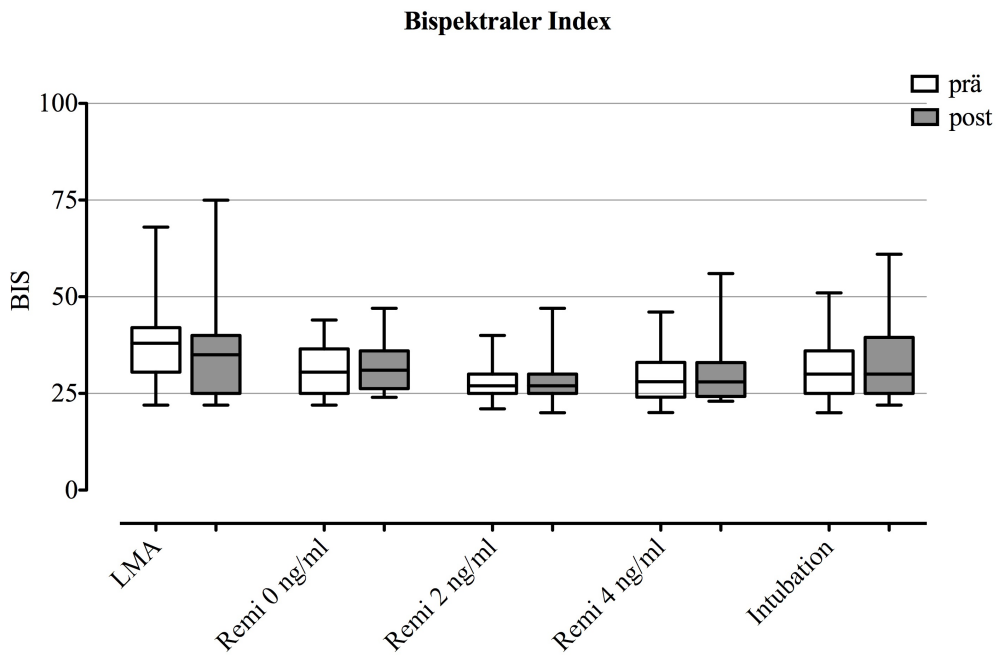
**Abbildung 6: ANI vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung**  
 Dargestellt ist der Analgesie Nozizeption Index (ANI) während LMA-Anlage, tetanischer Stimulation (0, 2 und 4 ng/ml  $C_{eRemi}$ ) und Intubation jeweils vor und nach nozizeptiver Reizung. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. \* $p < 0,05$  im Vergleich Prä -zu Poststimulation. #  $p < 0,05$  im Vergleich zur geringeren  $C_{eRemi}$ .



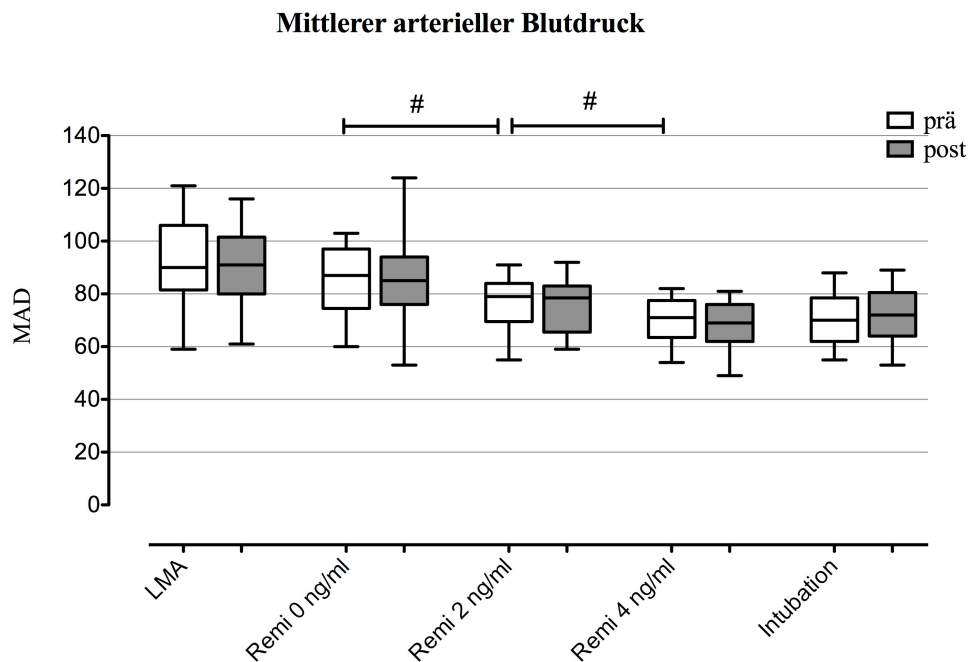
**Abbildung 7: SPI vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung**  
 Dargestellt ist der Surgical Pleth Index (SPI) während LMA-Anlage, tetanischer Stimulation (0, 2 und 4 ng/ml  $C_{eRemi}$ ) und Intubation jeweils vor und nach nozizeptiver Reizung. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. \* $p < 0,05$  im Vergleich Prä -zu Poststimulation. #  $p < 0,05$  im Vergleich zur geringeren  $C_{eRemi}$ .



**Abbildung 8: HF vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung**  
 Dargestellt ist die Herzfrequenz (HF) während LMA-Anlage, tetanischer Stimulation (0, 2 und 4 ng/ml  $C_{eRemi}$ ) und Intubation jeweils vor und nach nozizeptiver Reizung. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. #  $p < 0,05$  im Vergleich zur geringeren  $C_{eRemi}$ .



**Abbildung 9: BIS vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung**  
 Dargestellt ist der bispektrale Index (BIS) während LMA-Anlage, tetanischer Stimulation (0, 2 und 4 ng/ml  $C_{eRemi}$ ) und Intubation jeweils vor und nach nozizeptiver Reizung. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte.



**Abbildung 10: MAD vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung**  
 Dargestellt ist der Mittlere arterielle Blutdruck (MAD) während LMA-Anlage, tetanischer Stimulation (0, 2 und 4 ng/ml  $Ce_{Remi}$ ) und Intubation jeweils vor und nach nozizeptiver Reizung. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte. #  $p < 0,05$  im Vergleich zur geringeren  $Ce_{Remi}$

### 3.3.2 $\Delta$ -Werte unter LMA-Anlage, T1, T2, T3 und Intubation

In Tabelle 3 sind die hervorgerufenen Veränderungen,  $\Delta$ -Werte während LMA-Anlage, T1, T2 und T3 sowie Intubation zusammengefasst dargestellt.  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -SPI reagieren bei allen 5 Messpunkten mit einer signifikanten Veränderung im Vergleich zum prästimulatorischen Ausgangswert. So stellte sich der  $\Delta$ -ANI bei T3 (4ng/ml  $Ce_{Remi}$ ) am niedrigsten dar; Median [IQR] -17 [-8 bis -27], im Gegensatz zu den Zeitpunkten T1 (0ng/ml  $Ce_{Remi}$ ) Median [IQR] für  $\Delta$ -ANI -24 [-12 bis -35] und T2 (2ng/ml  $Ce_{Remi}$ ) Median [IQR] -30 [-20 bis -40]. Keine signifikanten Veränderungen konnten bei  $\Delta$ -BIS,  $\Delta$ -HF und  $\Delta$ -MAD gemessen werden.

**Tabelle 3:  $\Delta$ -Werte durch Anlage der Larynxmaske (LMA), Tetanusreize, und Intubation**

	LMA Ce-Remi (0ng/ml)	T 1 Ce-Remi (0ng/ml)	T 2 Ce-Remi (2ng/ml)	T3 Ce-Remi (4ng/ml)	Intubation Ce-Remi (4ng/ml)
$\Delta$ -ANI	-20 (-10 bis -53)**	-24 (-12 bis -35)**	-30 (-20 bis -40)**	-17 (-8 bis -27)*	-43 (-29 bis -57)**
$\Delta$ -SPI	15 [10-24]**	18 [10-30]**	22 [8-32]**	17 [8-26]**	19 [12-27]**
$\Delta$ -BIS	4 [3-6]	2 [2-5]	3 [1-7]	4 [2-7]	4 [2-7]
$\Delta$ -HF	7 [4-10]	4 [2-11]	2 [1-3]	1 [0-3]	1 [0-3]
$\Delta$ -MAD	0 [-2 bis 6]	0 [-4 bis 4]	0 [0-4]	0 [-1 bis 4]	-1 [-8 bis 3]

Durch Anlage der Larynxmaske (LMA), tetanische Stimuli (0, 2, 4 ng/ml Ce-Remi) sowie Intubation induzierte  $\Delta$ -Werte von Analgesie Nozizeption Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), bispektralem Index (BIS), Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD). Die Daten sind angegeben als Median [IQR]; \*\* p<0,001 \*p<0,05 signifikanter Abfall/ Anstieg im Vergleich zu prätetanischen Werten.

### 3.4 Reaktion „Bewegung“ und „HF-Anstieg $\geq 5/\text{min}$ “ nach T1, T2, T3

In allen durchgeführten Messungen wurden insgesamt 18 Bewegungen der Patienten auf den Reiz hin festgestellt. Diese wurden als „Mover“ definiert und der Reiz wurde daraufhin sofort unterbrochen. Bei 57 Reizen kam es zu keiner Patientenbewegung, diese Gruppe wurde als „Non-Mover“ bezeichnet.

Unter Propofol-Mononarkose (Median [IQR] 5  $\mu\text{g/ml}$  [4-6  $\mu\text{g/ml}$ ] Ce<sub>Prop</sub>), wurden von 25 Patienten 12 „Mover“ detektiert. 9 Patienten zeigten einen „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ nach dem ersten gesetzten Tetanusreiz. Aufgrund des Reiz-Abbruchs bei den „Movern“ verkürzte sich die mittlere Stimulationsdauer [Mittelwert ( $\pm$  SD)] während T1 auf 18 sec ( $\pm$  12 sec). Die Narkose wurde mit Propofol (Median [IQR] 4  $\mu\text{g/ml}$  [3-6  $\mu\text{g/ml}$ ]) fortgeführt und für den Messpunkt T2 mit 2 ng/ml Ce<sub>Remi</sub> ergänzt. Während T2 bewegten sich 5 von 25 Patienten nach der tetanischen Stimulation. Bei den „Movern“ reduzierte sich die mittlere Stimulationsdauer [Mittelwert ( $\pm$  SD)] daraufhin auf 26 sec ( $\pm$  8 sec). Die Narkose wurde für T3 im Median [IQR] mit 4  $\mu\text{g/ml}$  [3-4 ng/ml] Ce<sub>Prop</sub> weitergeführt und auf 4 ng/ml Ce<sub>Remi</sub> erhöht. Auf diesen Reiz hin konnte ein „Mover“ ermittelt werden. Hier verminderte sich die mittlere Stimulationsdauer [Mittelwert ( $\pm$  SD)] während T3 auf 29 sec ( $\pm$  5 sec). Diese Auswertung ist in Tabelle 4 festgehalten.

**Tabelle 4: Anzahl von Mover, Non-Mover und HF-Anstieg während T1, T2 und T3**

	<b>Mover n=18</b>	<b>Non-Mover n=57</b>	<b>HF-Anstieg <math>\geq 5/\text{min}</math> n=15</b>
<b>T1</b>	12	13	9
<b>T2</b>	5	20	5
<b>T3</b>	1	24	1

Dargestellt sind die absoluten Zahlen der „Mover“ und „Non-Mover“ zu den jeweiligen Stimulationszeitpunkten T1 ( $C_{\text{Remi}}$  0 ng/ml), T2 ( $C_{\text{Remi}}$  2 ng/ml) und T3 ( $C_{\text{Remi}}$  4 ng/ml).

### 3.4.1 $\Delta$ -Werte der Mover und Non-Mover

In Tabelle 5 sind die  $\Delta$ -Werte (Differenz von post- zu prätetanisch) von ANI, SPI, BIS, HF und MAD von „Mover“ und „Non-Mover“ dargestellt. Signifikant zeigten sich nur  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -SPI im Gegensatz zu  $\Delta$ -BIS,  $\Delta$ -HF und  $\Delta$ -MAD.

**Tabelle 5: Vergleich der  $\Delta$ -Werte von Mover zu Non-Mover**

	<b>Mover (n=18)</b>	<b>Non-Mover (n=57)</b>
$\Delta$ -ANI	-18 [-27 bis -10]*	-25 [-38 bis -11]*
$\Delta$ -SPI	17 [5-20]*	19 [8-30]*
$\Delta$ -BIS	1 [1-3]	2 [1-6]
$\Delta$ -HF	1 [2-6]	0 [2-3]
$\Delta$ -MAD	2 [-2 bis 8]	0 [-1 bis 3]

Dargestellt sind die  $\Delta$ -Werte (Differenz von post- zu prätetanisch) von Analgesie Nozizeption Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), bispektraler Index (BIS), Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) zusammengefasst aus T1, T2, T3 unterteilt in „Mover“ und „Non-Mover“. Die Daten sind angegeben als Median [IQR]. \*  $p < 0,05$  gegenüber den Werten vor (prä) der Reizung.

### 3.4.2 Vorhersage der Ereignisse „Bewegung“ und „HF-Anstieg $\geq 5/\text{min}$ “

Die Vorhersagefähigkeit einer Schmerzreaktion („Bewegung“, „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “) wurde mittels  $P_k$  (prediction probability) berechnet. Keine der untersuchten Variablen (ANI, SPI, BIS, HF, MAD) konnte den Schmerzreiz einer LMA-Anlage vorhersagen. Dagegen konnte bei tetanischer Reizung ein „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ signifikant von HF, MAD,  $C_{\text{Prop}}$  und  $C_{\text{Remi}}$  vorhergesagt werden. Es zeigte der MAD,  $C_{\text{Prop}}$  und  $C_{\text{Remi}}$  eine signifikante Vorhersagewahrscheinlichkeit in Bezug auf einer schmerzverbundenen „Bewegung“.

**Tabelle 6: Vorhersagefähigkeit**

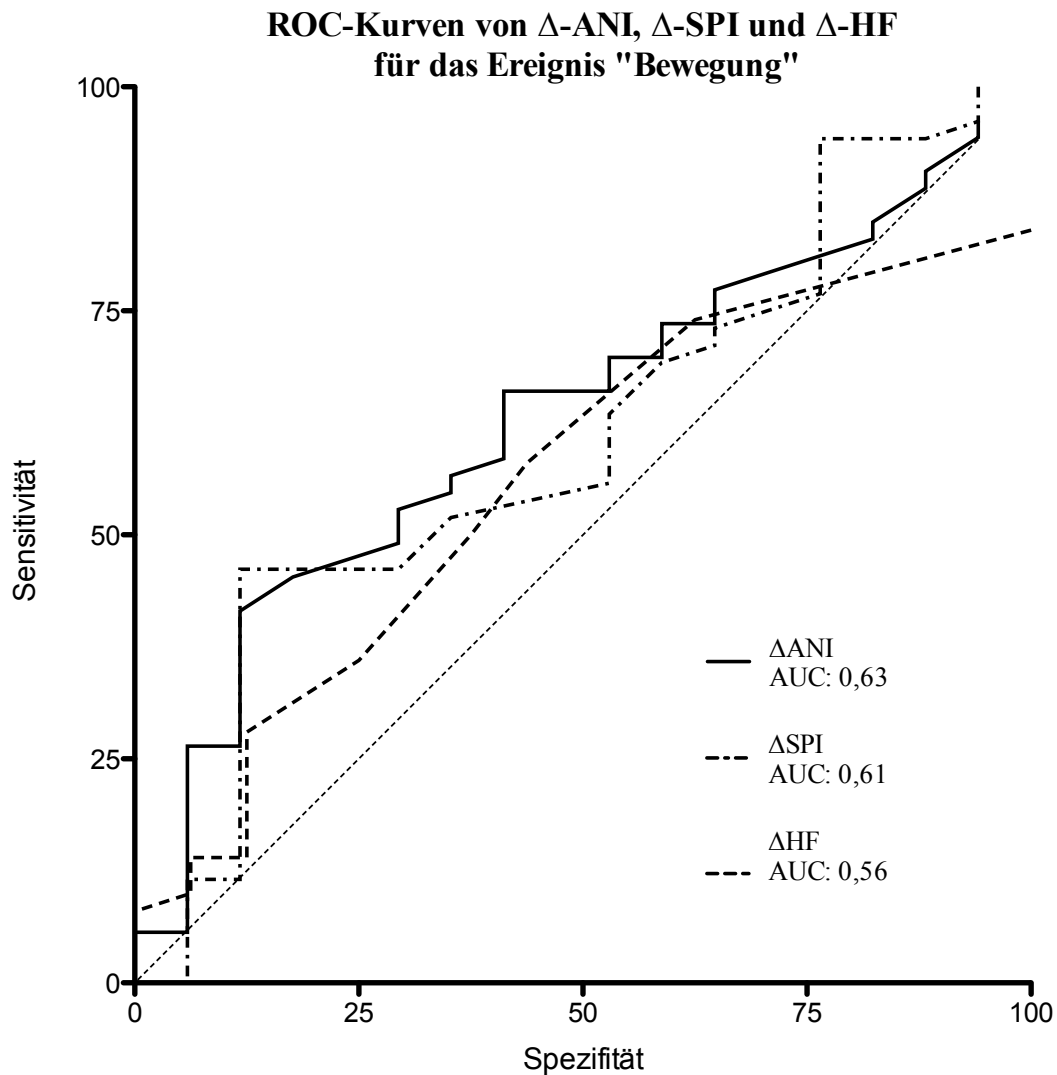
	LMA-Anlage		Tetanischer Reiz	
	HF-Anstieg $\geq 5/\text{min}$ (12/25)	Bewegung (6/25)	HF-Anstieg $\geq 5/\text{min}$ (15/75)	Bewegung (18/75)
<b>ANI</b>	0,66 [0,12] (p=0,18)	0,52 [0,14] (p=0,84)	0,38 [0,09] (p=0,06)	0,41 [0,08] (p=0,13)
<b>SPI</b>	0,32 [0,12] (p=0,13)	0,50 [0,15] (p=0,97)	0,60 [0,09] (p=0,37)	0,62 [0,08] (p=0,12)
<b>BIS</b>	0,40 [0,12] (p=0,38)	0,29 [0,13] (p=0,14)	0,34 [0,09] (p=0,08)	0,45 [0,08] (p=0,32)
<b>HF</b>	0,30 [0,11] (p=0,10)	0,58 [0,12] (p=0,59)	0,81 [0,06]* (p<0,01)	0,63 [0,08] (p=0,15)
<b>MAD</b>	0,53 [0,12] (p=0,79)	0,49 [0,15] (p=0,95)	0,72 [0,08] *(p<0,02)	0,70 [0,07]* (p<0,05)
<b>C<sub>eProp</sub></b>	0,60 [0,12] (p=0,38)	0,50 [0,16] (p=0,97)	0,76 [0,06]* (p<0,01)	0,73 [0,06]* (p<0,01)
<b>C<sub>eRemi</sub></b>	n.a.	n.a.	0,34 [0,08]* (p<0,02)	0,29 [0,08]* (p<0,01)

Dargestellt ist die Vorhersagewahrscheinlichkeit (prediction probability)  $P_K$  von Analgesie Nozizeption Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), bispektraler Index (BIS), (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) sowie Propofol-Effektkonzentration ( $C_{eProp}$ ) und Remifentanil-Effektkonzentrationen ( $C_{eRemi}$ ) bei LMA-Anlage und Tetanusreiz. Die Berechnung erfolgte aus den ermittelten Daten 60 sec vor der tetanischen Stimulation und den  $\Delta$ -Werten (Differenz der post- zu prä-tetanischen Werte) berechnet. Angegeben ist  $P_K$ -Wert [Standardabweichung] (\* $p<0,05$ ).

Um die Vorhersagefähigkeit einer Schmerzreaktion zu ermöglichen, wurde mit Hilfe einer ROC-Analyse für  $\Delta$ -ANI,  $\Delta$ -SPI und  $\Delta$ -HF ein Schwellenwert ermittelt. Dieser Wert gibt an, mit welcher Sensitivität und Spezifität ein definiertes Reaktions-Ereignis eintreten kann.

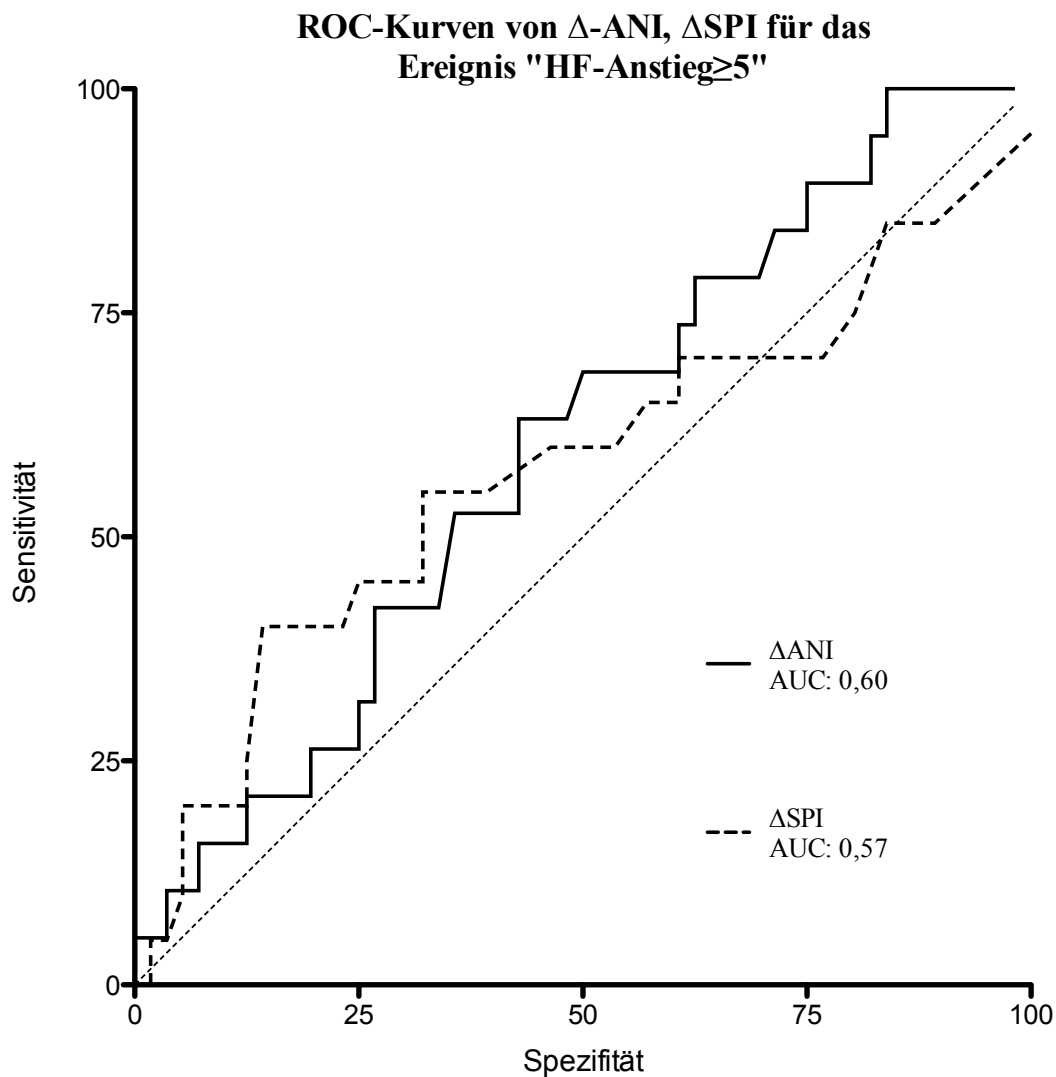
In Abbildung 11 ist die ROC-Analyse für  $\Delta$ -ANI,  $\Delta$ -SPI und  $\Delta$ -HF im Hinblick auf die Vorhersagefähigkeit für das Ereignis „Bewegung“ dargestellt. Die Area under the Curve (AUC) der ROC-Analyse ergab für  $\Delta$ -ANI eine Fläche von 0,63; für  $\Delta$ -SPI eine Fläche von 0,61 und für  $\Delta$ -HF eine Fläche von 0,56. Für den  $\Delta$ -ANI wurde in der ROC-Analyse für das Ereignis „Bewegung“ ein Schwellenwert von  $\leq -24$  ermittelt. Hierbei wurden eine Sensitivität von 57% und eine Spezifität von 65% berechnet. Der Schwellenwert des  $\Delta$ -SPI beträgt 19 mit einer Sensitivität von 52% und einer Spezifität von 65%. Für  $\Delta$ -HF wurde ein Schwellenwert von  $\geq 5$  errechnet, hier beträgt die Sensitivität 50% und die Spezifität 63%.





**Abbildung 11: ROC-Kurven  $\Delta$ -ANI,  $\Delta$ -SPI,  $\Delta$ -HF für das Ereignis „Bewegung“**  
 Dargestellt sind die ROC-Kurven der Variablen  $\Delta$ -Analgesie Nozizeption Index ( $\Delta$ -ANI),  $\Delta$ -Surgical Pleth Index ( $\Delta$ -SPI) und  $\Delta$ -Herzfrequenz ( $\Delta$ -HF)

Die Abbildung 12 stellt die ROC-Analyse von  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -SPI in Bezug auf die Vorhersagefähigkeit für das Ereignis „HF-Anstieg  $\geq 5$ “ dar. Die AUC für  $\Delta$ -ANI beträgt hier 0,60 und für  $\Delta$ -SPI 0,57. Der Schwellenwert für das Ereignis „HF-Anstieg  $\geq 5$ “ wurde für  $\Delta$ -ANI bei  $\leq -27$  mit einer Sensitivität von 53% und einer Spezifität von 64% errechnet. Der Schwellenwert von  $\Delta$ -SPI wird mit  $\geq 20$  angegeben, hier beträgt die Sensitivität 55% und die Spezifität 68%.



**Abbildung 12: ROC-Kurven  $\Delta$ -ANI,  $\Delta$ -SPI für das Ereignis „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “**  
 Dargestellt sind die ROC-Kurven der Variablen  $\Delta$ -Analgesie Nozizeption Index ( $\Delta$ -ANI) und  $\Delta$ -Surgical Pleth Index ( $\Delta$ -SPI).

### 3.5 Einfluss von Remifentanyl auf den ANI während Propofolmononarkose

Die Narkoseeinleitung wurde im Median [IQR] mit  $6\mu\text{g/ml}$  [ $6\text{-}8\mu\text{g/ml}$ ]  $C_{e\text{Prop}}$  begonnen und mit  $4\mu\text{g/ml}$  [ $3\text{-}5\mu\text{g/ml}$ ]  $C_{e\text{Prop}}$  aufrechterhalten. Verglichen wurden ANI, SPI, BIS und HF während T1, T2 und T3 (Tab.7). Des Weiteren sind die Daten vor LMA-Anlage und vor der Intubation dargestellt. ANI, SPI und HF zeigten nach jeweiliger  $C_{e\text{Remi}}$  signifikante Differenzen in Bezug auf die erhobenen Daten der Propofol-Mononarkose ( $p < 0,05$ ). Der BIS veränderte sich nach Gabe von Remifentanyl nicht merklich.

**Tabelle 7: Veränderung der Variablen durch Remifentanyl**

	<b>LMA</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>Intubation</b>
<b>ANI</b>	51 [37-65]	61 [48-71]	71 [60-88]*	88 [70-98]*	84 [61-96]*
<b>SPI</b>	31 [26-44]	30 [21-42]	19 [15-25]*	19 [14-28]*	20 [17-36]*
<b>BIS</b>	38 [31-42]	24 [21-28]	26 [23-30]	25 [24-33]	30 [25-36]
<b>HF</b>	71 [66-79]	71 [63-88]	62 [55-72]*	57 [54-62]*	55 [52-63]
<b>MAD</b>	90 [82-106]	87 [75-97]	79 [70-84]	71 [64-78]	70 [62-79]
<b>Propofol µg/ml</b>	6 [5-8]	5 [4-6]	4 [3-6]	4 [3-4]	4 [3-4]

Dargestellt sind Analgesie Nozizeption Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), bispektraler Index (BIS), Herzfrequenz (HF) und mittlere arterieller Blutdruck (MAD) vor Larynxmasken-Anlage (LMA), vor den tetanischen Stimuli (T1 0ng/ml  $C_{e,remi}$ , T2 2ng/ml  $C_{e,remi}$ , T3 4ng/ml  $C_{e,remi}$ ) sowie vor der Intubation. Die Daten sind angegeben als Median [IQR]; \*  $p < 0,05$  im Vergleich zur Propofol-Mononarkose.

### 3.6 Einfluss von Propofol auf den ANI während Narkoseinduktion

Tabelle 8 stellt die aufgezeichneten Daten der Variablen von Baseline und nach Bewusstseinsverlust dar. Die Patienten zeigten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)  $1 \pm 0,5$  min nach der Narkoseeinleitung mit Propofol keine Reaktion mehr auf Ansprache. Die im wachen Zustand erhobenen Daten der Baseline des ANI ergaben einen Median [IQR] von 65 [48-80]. Nach Bewusstseinsverlust lag der ANI im Median [IQR] signifikant niedriger bei 45 [30-62] ( $p < 0,05$ ). Ebenso unterschieden sich SPI und HF bezüglich Baseline und nach der Narkoseinduktion signifikant.

**Tabelle 8: Einfluss von Propofol während der Narkoseeinleitung**

	<b>Baseline</b>	<b>Bewusstseinsverlust</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ANI</b>	65 [48-80]	45 [30-62]*	0,0042
<b>SPI</b>	66 [49-75]	37 [34-50]*	<0,001
<b>BIS</b>	75 [66-85]	73 [69-82]	0,741
<b>HF</b>	97 [94-98]	47 [35-80]*	<0,001
<b>MAD</b>	101 [98-113]	100 [91-105]	0,1957

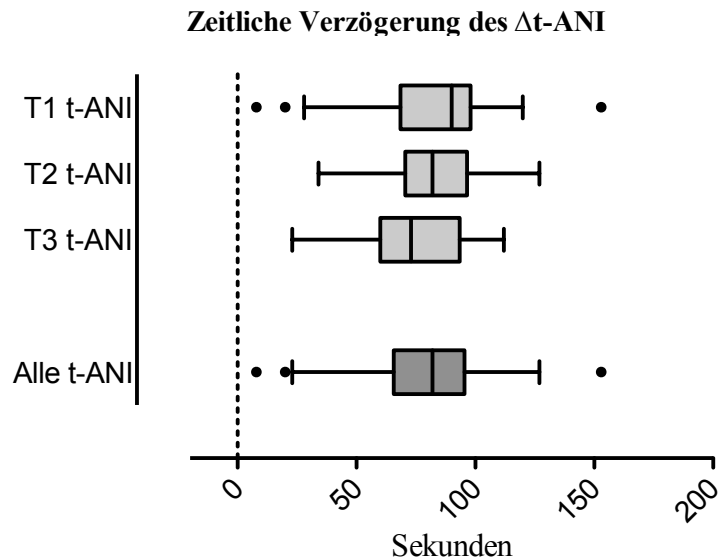
Dargestellt sind Analgesie Nozizeption Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), bispektraler Index (BIS), Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) jeweils vor Propofolgabe und nach Narkoseinduktion. Die Daten sind als Median [IQR] angegeben. \* $p < 0,05$

### 3.7 Zeitliche Entwicklung des ANI während der Tetanusreize

Der maximale Ausschlag des ANI konnte nach der Reizung erst mit einer Verzögerung ermittelt werden. Diese Zeitdifferenz zwischen Schmerzreizbeginn und maximaler Veränderung des ANI wurde als  $\Delta t$ -ANI definiert. In Abbildung 13 sind die drei Tetanusreize dargestellt. Es ist eine Tendenz sichtbar, dass mit einer höheren  $C_{e,Remi}$  sich auch die zeitliche Verzögerung verringert. Während T1 liegt der Median [IQR] von  $\Delta t$ -ANI bei 90 [69-98] sec. Bei T2

---

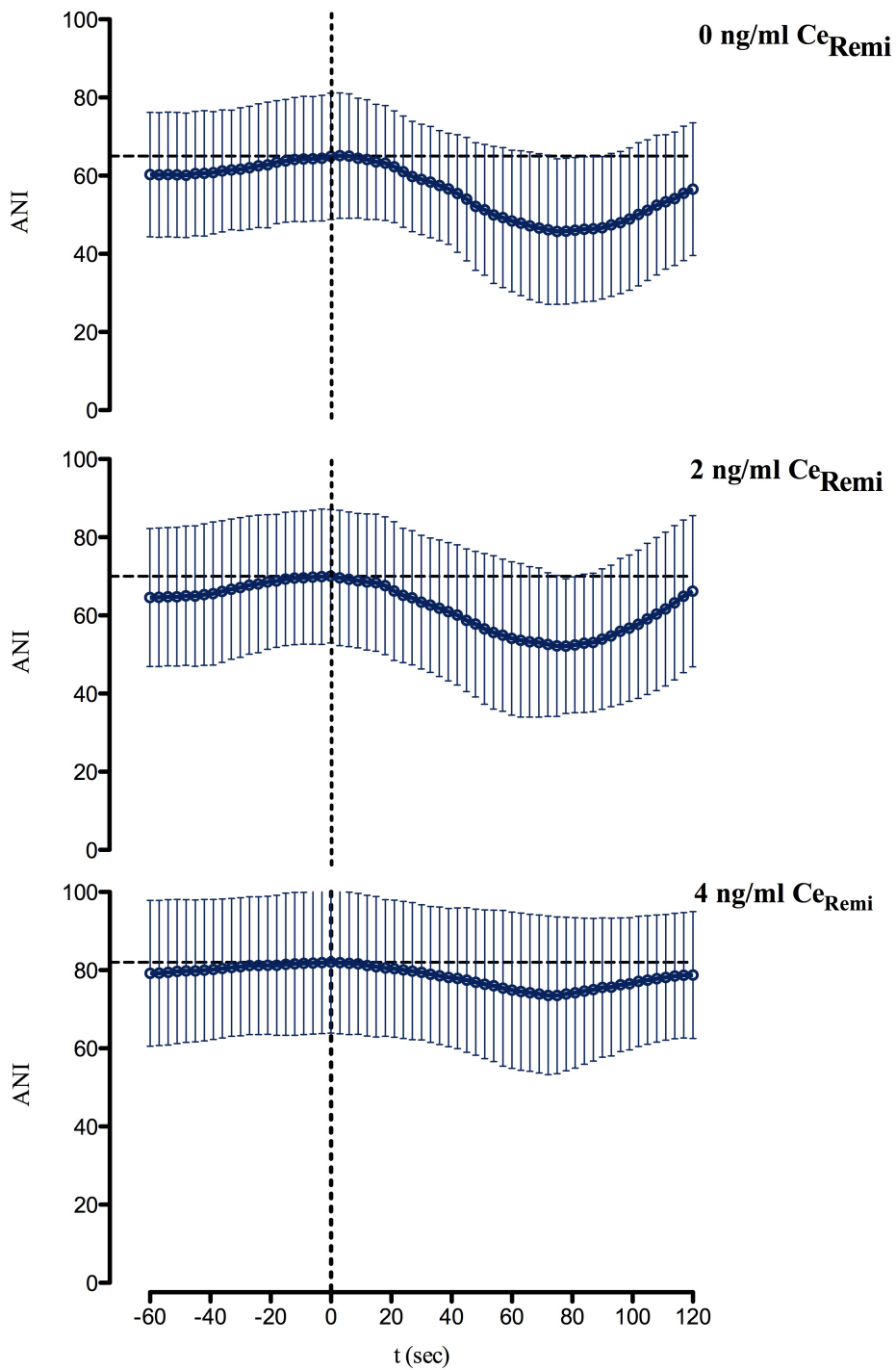
beträgt der Median [IQR] von  $\Delta t$ -ANI 82 [34-99] sec und während T3 dauert die Berechnung des  $\Delta t$ -ANI im Median [IQR] 73 [60-94] sec. Die zeitliche Verzögerung aller  $\Delta t$ -ANI liegt im Median [IQR] bei 82 [66-96] sec.



**Abbildung 13: Zeitliche Verzögerung des maximalen ANI-Abfalls**  
Dargestellt ist die zeitliche Verzögerung des Analgesie Nozizeption Index (ANI) während T1, T2 und T3, sowie die gesamte zeitliche Verzögerung aller 75 Reize. Die Daten sind angegeben als Median [IQR]. • Ausreißer der Messung.

In Abbildung 14 sind die mittleren zeitlichen Verläufe des ANI aller 25 Patienten während T1, T2 und T3 graphisch dargestellt. Die zeitliche Entwicklung des ANI wurde in einem Zeitintervall von 60 bis 120 sec nach der tetanischen Reizung festgehalten. Die Aufzeichnung erfolgte kontinuierlich alle 3 sec. Es ist zu erkennen, dass mit höherer  $C_{eRemi}$  der Ausschlag des ANI im Verlauf flacher wird. Zudem steigt der Ausgangswert des ANI auch mit der höheren  $C_{eRemi}$  an.

---



**Abbildung 14: Zeitverlauf ANI**

Dargestellt ist der kontinuierlich gemessene (alle 3 sec) mittlere Verlauf des Analgesie Nozizeption Index (ANI) 60 sec vor bis 120 sec nach den tetanischen Stimuli T1, T2 und T3 während Propofol-Narkose. Der Stimulationsbeginn ist auf der Zeitachse mit  $t=0$  gekennzeichnet (gestrichelte Linie). Der Mittelverlauf ist durch die fette Linie graphisch dargestellt. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

---

### **3.8 Postoperatives Interview**

Die untersuchten Patienten sollten am Folgetag der Operation einen standardisierten Interviewbogen beantworten. Ziel dieser Befragung war es die individuellen perioperativen Erinnerungen während der Studie und der Narkose zu dokumentieren. In Tabelle 9 sind die erhobenen Ergebnisse dargestellt. Von den 25 Patienten gaben 8 Personen an, am Folgetag leichte Übelkeit verspürt zu haben. 16 der 25 Patienten klagten über Schmerzen, welche auf einer Schmerzskala von 0-10 im Durchschnitt mit 4 bewertet wurden. Die Patientenzufriedenheit lag auf einer Skala von 0-100 im Mittel bei 93. Keiner der Patienten hatte genaue Erinnerungen an die Geschehnisse während und nach der Narkose. Zudem erklärten sich alle Patienten bereit, erneut an einer klinischen Studie teilzunehmen.

---

**Tabelle 9: Postoperativer Fragebogen**

	n=25	
<b>Befinden</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Übelkeit/Erbrechen	11	14
Schmerzen nach dem Erwachen	21	4
Erinnerungen an...	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Vorbereitung auf OP	25	0
Weg zum OP	25	0
Anschließen der Apparate im Einleitungsraum	25	0
Narkoseeinleitung mit der Gesichtsmaske	25	0
Geschehnisse während der OP	0	25
Schmerzen während der OP	0	25
Aufwachen / Entfernen des Endotrachealtubus	0	25
Weg in den Aufwachraum	0	25
Geschehnisse im Aufwachraum	0	25
Rückkehr zur Station	25	0
Aufwachen am Morgen nach der OP	25	0
<b>Bewertung</b>	<b>Skala</b>	
	Median [IQR]	
Übelkeit/Erbrechen	1[0-4] *	
Schmerzen nach dem Erwachen	4[2-5] **	
Zufriedenheit mit der Narkose/dem Studienablauf	90[85-100] ***	

**Abgebildet ist die Auswertung des post-operativen Fragebogens zum allgemeinen Befinden, der Überprüfung des Bewusstseinszustandes sowie der Bewertung der Narkose.**

**Daten der Bewertung sind angegeben als Median [IQR].**

\* 1 = Keine Übelkeit/Erbrechen; 10 = maximale Übelkeit/Erbrechen

\*\* 1 = Keine Schmerzen; 10 = maximale Schmerzen

\*\*\* 1 = Totale Unzufriedenheit mit der Narkose; 100 = maximale Zufriedenheit mit der Narkose

---

## 4 Diskussion

Diese Arbeit befasst sich mit der klinischen Evaluation des ANI während einer TIVA. Der Monitor misst über eine kontinuierliche Darstellung des Parasympathikus das nozizeptive-antinozizeptive Gleichgewicht in Echtzeit [60, 78]. Aufgrund der Neuheit des Index und der geringen praktischen Erfahrung ist dieses Verfahren bisher weder im wissenschaftlichen Bereich noch im klinischen Alltag etabliert. In der vorliegenden prospektiven klinischen Untersuchung wurde bei 25 Patienten gezielt die Beeinflussung nozizeptiver Reize auf den ANI geprüft. Die standardisierten Reize bestanden neben drei tetanischen Stimuli aus der LMA-Anlage und der Intubation. Alle Untersuchungen wurden bei einer Propofol-Narkose und aufsteigender  $Ce_{Remi}$  durchgeführt. Verglichen wurde der ANI mit den Variablen SPI, BIS, MAD und HF. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob der ANI eine schmerzinduzierte „Bewegung“ oder einen „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ vorhersagen kann. Auch der Einfluss verschiedener Narkotika, wie Remifentanyl und Propofol waren Bestandteil der Untersuchungen.

### 4.1 Interpretation der erhobenen Daten

Zunächst sollte überprüft werden, ob der ANI die nozizeptiven Reize detektiert und der Monitor den anderen gemessenen Variablen (SPI, HF, MAD, BIS) überlegen ist. Hierzu wurden direkt vor und nach einer nozizeptiven Reizung alle gemessenen Variablen notiert und graphisch dargestellt. Vor den tetanischen Stimulationen betrug der ANI im Median [IQR] 70 [58-90] danach im Median [IQR] 43 [32-61]. Es zeigte sich also eine signifikante Veränderung nach der nozizeptiven Reizung ( $p < 0,05$ ). Der ANI detektierte die nozizeptiven Reize und erwies sich als zuverlässiger Schmerzmonitor (Abb. 6). Ebenso zuverlässig erwies sich der SPI in der vorliegenden Untersuchung. Auch dieser Monitor reagierte auf Schmerzreize mit einer signifikanten Änderung. So betrug der SPI vor der Reizung im Median [IQR] 22 [15-30] und nach der Nozizeption im Median [IQR] 45 [32-54] ( $p < 0,05$ ). Die Variablen HF, MAD und BIS konnten dagegen die Schmerzreize nicht adäquat anzeigen. Zwar stieg die HF bei den Patienten erwartungsgemäß nach der nozizeptiven Stimulation an, dennoch waren diese Änderungen nicht signifikant. Der MAD und der BIS konnten nahezu keine Nozizeption detektieren. Einen möglichen Erklärungsansatz für dieses Ergebnis bietet die Tatsache, dass die wirkenden Stimuli durch ihre zu kurze Reizdauer keine ausreichende Schmerzantwort provozieren konnten. Somit lässt sich auch vermuten, dass sowohl ANI wie auch SPI sensibler auf nozizeptive Reize reagierten als BIS, HF und MAD.

---



---

**Frage 1:** „Ist der ANI während einer TIVA den Variablen SPI, BIS, HF und MAD zur Detektion nozizeptiver Reize überlegen?“ Der ANI ist den Variablen BIS, HF und MAD zur Detektion nozizeptiver Reize überlegen. Es muss aber festgehalten werden, dass der ANI und der SPI gleichwertig zuverlässig arbeiteten.

Jeanne et al. [55] kamen auf übereinstimmende Ergebnisse bezüglich der Überlegenheit des ANI gegenüber dem Standardmonitoring HF und MAD. Die Patienten wurden ähnlich der vorliegenden Studie unter einer TIVA mit tetanischen Stimuli gereizt. Anschließend wurden die Veränderungen von ANI, systolischem Blutdruck und der HF verglichen. Weder der systolische Blutdruck noch die HF reagierten signifikant auf die tetanischen Reize [55]. Selbst die schmerzhafteste Anlage abdomineller Trokare führte zu keiner Änderung der genannten Variablen. Der ANI fiel allerdings signifikant ab und zeigte somit als einzige Variable eine Nozizeption an [55]. Le Guen et al. [62] konnten die zuverlässige Aussage des ANI bei nozizeptiven Ereignissen ebenfalls bestätigen. In ihrer klinischen Untersuchung wurde der ANI mittels visueller Analogskala bei Patientinnen mit Epiduralanästhesie unter der Geburt verglichen. Hierbei zeigte sich eine positive Korrelation. Dies wiederum bedeutet, dass der ANI ähnlich der subjektiven Schmerzskala eine Nozizeption korrekt darstellen kann. Problematisch ist, dass der ANI über die HRV gemessen wird. Unter einer Geburt verändert sich diese vor allem während den Wehen und den dadurch ausgelösten Schmerzen.

Auch die Untersuchungen von Grünewald et al. bezüglich des SPI bestätigen die hier erhobenen Ergebnisse. Der SPI konnte im Vergleich zu HF und BIS als einzige Variable den nozizeptiven Reiz durch einen signifikanten Anstieg anzeigen [57]. Die Patienten sind unter einer SPI geführten Überwachung hämodynamisch stabiler [91]. Der SPI kann bereits in seiner jetzigen Form zur Narkose-Überwachung genutzt werden und somit eine genauere Überwachung des Patienten ermöglichen [92]. Für ein optimiertes zukünftiges Schmerzmonitoring müssen die optimalen Zielbereiche von ANI und SPI noch untersucht und festgelegt werden. Weiterhin bleibt zu klären, ob auf signifikante Änderungen des ANI bzw. des SPI sofort anästhesiologisch reagiert werden muss.

Über die Detektion nozizeptiver Reize durch den BIS finden sich kontrovers diskutierte Meinungen. Ähnlich vorliegendem Studienergebnis konnte auch in vorausgegangenen Studien BIS und MAD die nozizeptiven Reizungen nicht zuverlässig detektieren [83, 93]. Gegensätzliche Ergebnisse erhoben Ropcke et al. [94] die während operativer Schmerzreize EEG-Veränderungen feststellen konnten. Die in dieser Studie erhobenen Messungen ergaben keine ausreichende Detektion der nozizeptiven Stimuli durch den BIS. Inwieweit dieser Monitor als Detektor einer Nozizeption geeignet ist, bleibt weiter fraglich.

---

---

Die Verabreichung von Opioiden zählt zur Schmerztherapie bzw. Prophylaxe als absoluter Standard in der Anästhesie. Es ist daher unabdingbar zu wissen, ob sowohl der neu entwickelte wie auch die bereits bestehenden Monitore auf diese Medikamentengruppe reagieren. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob der ANI die nozizeptiven tetanischen Stimuli bei 0, 2 und 4 ng/ml  $C_{\text{Remi}}$  sowie der LMA-Anlage und der Intubation korrekt widerspiegelt. Um falsche Interpretationen vorzubeugen sollten nach Grünewald et al. die relativen Veränderungen betrachtet werden [57]. Diese setzen sich aus der Differenz aus posttetanischer zu prätetanischer Reizung ( $\Delta$ -ANI) zusammen. Bei ansteigenden  $C_{\text{Remi}}$  sollte sich somit der  $\Delta$ -ANI als Ausdruck einer zunehmenden Schmerzunterdrückung vermindern. Die erhobenen Daten dieser Arbeit spiegelten diesen Zusammenhang wieder (Tab. 3).

In Bezug auf die zu untersuchenden Fragestellungen kann **Frage 2:** „Ist der ANI bei der Detektion nozizeptiver Stimuli abhängig von unterschiedlichen  $C_{\text{Remi}}$ ?“ mit **Ja** beantwortet werden.

Zu ähnlichen Ergebnis kamen auch Sabourdin et al. [95]. Sie verglichen den ANI bei Kindern unter einer Desfluran-Remifentanil Narkose. Die Stimuli wurden in dieser Studie unter abfallenden Remifentanil-Konzentrationen gesetzt. Dabei zeigte der ANI einen signifikanten Abfall unter den verschiedenen Remifentanil-Konzentrationen. Analog zu den vorliegenden Ergebnissen wurde der stärkste Abfall auch bei der geringsten  $C_{\text{Remi}}$  festgestellt. Hierdurch lässt sich erkennen, dass Remifentanil den ANI beeinflussen kann [95]. Die Beobachtungen von Luginbühl et al. [47] über die Veränderungen der HRV unter Remifentanil bieten Erklärungsansätze. Opiode sind dafür bekannt den HF-Anstieg nach Schmerzreizen zu reduzieren. Dies geschieht durch die Verminderung des sympathischen Tonus und führt zur geringeren hämodynamischen Veränderungen [47]. Da die HRV wiederum die Grundlage für die Berechnung des ANI ist, könnte dies die Ergebnisse unserer Studie begründen.

Auch das Durchführen des Atemwegsmanagements wurde als nozizeptive Reizung gewertet. Hierbei konnten hohe  $\Delta$ -ANI ermittelt werden. Die LMA-Anlage erfolgte dabei unter Propofol-Mononarkose, somit wurde der induzierte Schmerzreiz durch kein Analgetikum unterdrückt. Es wurden folgende Daten ermittelt:  $\Delta$ -ANI im Median [IQR] -20 [-10 bis -53]. Die Intubation wiederum wurde bei der höchsten  $C_{\text{Remi}}$  (4ng/ml) durchgeführt, welche eigentlich den Schmerzreiz einer Intubation ausschalten sollte. Dennoch lässt der hohe ermittelte  $\Delta$ -ANI; Median [IQR] -43 [-29 bis -57] zunächst auf eine starke Nozizeption schließen. Folglich wäre laut dem Monitor die verabreichte  $C_{\text{Remi}}$  nicht ausreichend gewesen, um eine adäquate Analgesie zu erzielen. Auf Grund der Berechnungsweise des Monitors muss hinterfragt werden, ob der ANI neben dem Schmerzreiz der Intubation von weiteren Faktoren beeinflusst wurde.

---

---

Einerseits ist nachweisbar, dass die endotracheale Intubation zu einer temporären Steigerung der HF führt [96]. Die daraus resultierenden Veränderungen des EKGs könnten die Berechnungen des Index verändern und dem Anästhesisten eine inkorrekte nozizeptive-antinozizeptive Balance anzeigen. Andererseits erfolgte die Intubation bei relaxierten Patienten. Das verwendete Muskelrelaxans Rocuronium hat wissentlich einen parasympatholytischen Nebeneffekt [97]. Bei der Verwendung von Muskelrelaxantien sollte immer mit einer Beeinflussung des ANS, die sich beispielsweise als HF-Steigerung äußert, gerechnet werden. Somit lässt sich die Frage stellen, ob die vom ANI ermittelte Nozizeption der Intubation eine Folge der wirkenden Faktoren auf das ANS oder tatsächlich als Schmerzreiz gewertet werden sollte.

Shafer und Stanski [98] definierten die Narkosetiefe als Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient keine Reaktion bzw. Bewegung auf einen Schmerzreiz zeigt. Um Schwellenwerte für das Ereignis „Bewegung“ ermitteln zu können, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, das die Effizienz in Abhängigkeit von der Fehlerrate graphisch darstellt. Fallen oder Steigen die bestimmten Variablen mindestens um die berechneten Schwellenwerte, so ist mit einer „Bewegung“ zu rechnen. Folgende Grenzen konnten für den Endpunkt „Bewegung“ ermittelt werden:  $\Delta\text{-ANI} \leq -24$ ,  $\Delta\text{-SPI} \geq 19$  und  $\Delta\text{-HF} \geq 5$ . Jedoch verläuft der ermittelte Graph für den Endpunkt „Bewegung“ nahe der Diagonale, welche graphisch einen Zufallsprozess darstellt. Dies bedeutet, dass die berechneten Schwellenwerte die Wahrscheinlichkeit einer Bewegung nicht zuverlässig wiedergeben können. Folglich detektierte der ANI die 18 „Mover“ nach tetanischer Stimulation (Tab. 4) nicht zuverlässig. Die erfolgreich angezeigten „Mover“ können somit als Zufallsprodukt angesehen werden. Die klinische Relevanz der hier ermittelten Schwellenwerte ist aber kritisch zu hinterfragen. In einer aktuellen Untersuchung publizierten Jeanne et al. [99] Schwellenwerte für den ANI, die eine mögliche hämodynamische Reaktion, wie HF- oder Blutdruckänderungen vorhersagen können. Beim Erreichen des Schwellenwertes von  $\Delta\text{-ANI} \leq -37$  ist eine hämodynamische Reaktion anzunehmen (Sensitivität: 80%, Spezifität: 95%). Innerhalb der Untersuchung von Jeanne et al. konnte ein weiterer Grenzwert berechnet werden. Nimmt der ANI einen Wert von  $< 49$  an, so ist mit der höchsten Spezifität (100%) die Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Reaktion gegeben. Allerdings erfolgt diese Wahrscheinlichkeitsberechnung bei einer geringen Sensitivität (60%) [99]. Auch bei der Entwicklung des ANI konnte ein ähnliches Ergebnis ( $\text{ANI} \leq 50$ ) bereits als Grenzwert für eine hämodynamische Reaktion erfasst werden [78].

---

---

Wennervirta et al. [100] untersuchten an einer kleinen Subgruppe von 10 Patienten die Indikatorfunktion des  $\Delta$ -Wertes des SPI und verglichen diesen mit dem absoluten Wert für eine Bewegungsreaktion unter Desfluran-Alfentanil-Anästhesie. Es zeigte sich, dass im Gegensatz zum SPI nur der  $\Delta$ -SPI als Indikator für eine Bewegungsreaktion herangezogen werden kann. Der  $\Delta$ -Wert wiederum ist das Ergebnis einer Reaktion und besitzt daher nur eine Indikatorfunktion und keine Vorhersagefähigkeit [100].

Steigt jedoch die HF nach einer nozizeptiven Stimulation um  $\geq 5/\text{min}$  an, so ist auch eine Bewegungsreaktion sehr wahrscheinlich. Diese kann als ein eindeutiges klinisches Indiz für eine unzureichende Analgesie gesehen werden und weist auf eine nozizeptive-antinozizeptive Inbalance hin [36]. Um ein solches Ereignis untersuchen zu können, wurde die Vorhersagefähigkeit einer „Bewegung“ und eines „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ auf den tetanischen Stimulus überprüft und der ANI mit den weiteren Variablen (SPI, HF, MAD, BIS) verglichen. Die Vorhersagefähigkeit wurde durch die „Prediction Probability“ ( $P_K$ ) errechnet. Diese Analytik wurde von Smith et al. [90] entwickelt, um einen Vergleich der Narkosetiefe beurteilenden Variablen zu ermöglichen. Ein  $P_K$ -Wert von 0,5 besagt, dass ein Ereignis zu 50% eintritt oder nicht. Dagegen kann ein  $P_K$ -Wert nahe 0,0 oder 1,0 ein eindeutiges Ergebnis vorhersagen. In dieser Studie zeigte keine der getesteten Variablen eine konstante und klinisch verwendbare Vorhersage für das Ereignis „Bewegung“ und „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “. Folgende  $P_K$ -Werte wurden für einen „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ nach tetanischer Stimulation bestimmt: ANI 0,38 ( $p=0,06$ ), SPI 0,60 ( $p=0,37$ ) und BIS 0,34 ( $p=0,08$ ). Hingegen unterschieden sich die  $P_K$ -Werte von HF 0,81 ( $p<0,01$ ) und MAD 0,72 ( $p<0,02$ ) signifikant und sollten somit eine Vorhersage genannter Ereignisse ermöglichen. Wie oben bereits erläutert haben HF und MAD in dieser Studie keine kontinuierliche Reaktion auf die nozizeptiven Reize gezeigt. Auch in anderen Studien wurde bereits dargelegt, dass MAD und HF nicht zur Überwachung nozizeptiver Stimuli geeignet sind [55, 57, 101].

Für das Ereignis „Bewegung“ nach tetanischer Reizung zeigten sich ähnliche Ergebnisse:  $P_K$  ANI 0,41 ( $p=0,13$ ), SPI 0,62 ( $p=0,12$ ), BIS 0,45 ( $p=0,32$ ) und HF 0,63 ( $p=0,15$ ). Somit ist die Vorhersage der Monitore über „Bewegung“ zufällig. Hier zeigte nur der  $P_K$  Wert des MAD (0,70;  $p<0,05$ ) einen signifikanten Unterschied zu dem Zufallswert von 0,5. Einen Erklärungsansatz der niedrigen  $P_K$ -Werte für das Ereignis einer „Bewegung“ nach einer nozizeptiven Stimulation könnte im primären Effekt des Propofols gesehen werden. Neben der hypnotischen Wirkung des Anästhetikums, kommt es zu einer kortikalen Hemmung der motorischen Innervation. Diese Nebenwirkung könnte die fehlende Bewegungsreaktion erklären [102]. In dieser Arbeit ist die  $C_{E_{\text{Remi}}}$  die einzige Variable, die einen „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “  $P_K$

---

---

0,34 ( $p < 0,02$ ) zuverlässig vorhersagen konnte (Tab. 6). Es ist anzunehmen, dass mit erhöhter  $C_{eRemi}$  die Anzahl der Patienten sinkt, die noch auf einen gleichbleibenden Schmerzreiz reagieren. Es ist also davon auszugehen, dass Remifentanyl die HF sowie den MAD senkt und die signifikanten  $P_k$ -Werte für die HF ( $P_k = 0,81$ ;  $p < 0,01$ ) und den MAD ( $P_k = 0,72$ ;  $p < 0,10$ ) als Nebenwirkung der  $C_{eRemi}$  anzusehen sind.

Die **3. Frage:** „Kann der ANI das Ereignis „Bewegung“ und „HF-Anstieg“ während einer TIVA vorhersagen?“ sowie die sich daraus resultierende Nebenfrage „Ist die Vorhersagefähigkeit besser als die des SPIs?“ muss dementsprechend mit **Nein** beantwortet werden.

In der vorliegenden Studie wurde festgestellt, dass die Vorhersagefähigkeit des ANI bezüglich eines „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ unzuverlässig ist. Diese Aussage steht im Einklang mit der Studie von Ledowski et al. [103]. In dieser Untersuchung wurde der ANI unter Sevofluran-Fentanyl-Narkose hinsichtlich seiner Reflektion und Vorhersagefähigkeit verschieden starker Schmerzreize, wie Intubation und Hautschnitt geprüft. Der ANI reflektierte die unterschiedlichen Schmerzreize adäquat. Indessen konnte der ANI auch in dieser Studie nur eine schwache Vorhersagefähigkeit über hämodynamische Reaktionen, wie z.B. einem „HF-Anstieg“ geben [103].

Die vorliegenden Ergebnisse bezüglich des SPI stehen auch im Einklang mit der bereits erwähnten Studie von Grünwald et al. [57]. Hier wurde die Vorhersagefähigkeit des SPI jedoch unter einer inhalativen Narkose untersucht. Dabei konnte der SPI keine eindeutige Vorhersage für das Ereignis „Bewegung“ geben. Einen Erklärungsansatz dieser Ergebnisse stellt die Tatsache dar, dass in beiden Studien im Zeitraum vor dem Reiz ein ausreichendes nozizeptives-antinozizeptives Gleichgewicht bestand. Die  $P_k$ -Werte wurden aber genau in dieser Phase ermittelt. Das Ungleichgewicht im Sinne einer inadäquaten Analgesie stellte sich allerdings erst im Anschluss an die Stimulation ein. Interessanterweise wurden in einer aktuellen Studie gegensätzliche Ergebnisse beschrieben. Hierbei konnten unter einer Sevofluran-Remifentanyl-Narkose sowohl ANI als auch SPI das Ereignis „Bewegung“ signifikant vorhersagen [101]. Es bleibt weiterhin zu klären inwieweit eine ANI-geführte Narkose im klinischen Alltag bei der Schmerzüberwachung einen Vorteil bieten kann. Der ANI ist zwar in der Lage definierte Schmerzreize zu detektieren, aber er kann diese nicht vorhersagen. Somit kann der Anästhesist auf eine körperliche Reaktion nach wie vor nur mit einer entsprechenden Medikation reagieren. Es wäre wünschenswert, dass ein neuer Monitor eine hämodynamische Reak-

---

---

tion schon frühzeitig detektieren könnte. Nur so könnte dieses erweiterte Monitoring dem Patienten vor Schmerzzuständen schützen.

Hinsichtlich der Vorhersage von „Bewegung“ durch den BIS hat diese Studie gleiche Ergebnisse ermitteln können wie bereits vorausgegangen Untersuchungen. Der BIS zeigte sich für die Vorhersage einer „Bewegung“ als ungeeignet. Kurita et al. [104] untersuchte vergleichend zum BIS die Vorhersagefähigkeit einer motorischen Reaktion mittels eines Indexes der akustisch evozierten Potentiale (AEP-Index). Die Autoren kamen zu der Erkenntnis, dass subkortikale Einflüsse auf den AEP-Index eine bessere Vorhersagefähigkeit aufweisen [104]. Eine weitere Studie verglich den AEP-Index mit dem BIS auf ihre Vorhersagefähigkeit einer Schmerzreaktion während der LMA-Anlage. Auch hier konnte der BIS mit seiner Vorhersagefähigkeit nicht überzeugen [105]. Beide Studien kamen trotz erheblich unterschiedlicher Ergebnisse ebenfalls zu der Erkenntnis, dass mittels EEG-Analyse eine Reaktion auf Schmerzreize nicht vorhergesagt werden kann.

## **4.2 Der ANI im klinischen Alltag**

Thornten et al. [106] beschrieben die Narkosetiefe als eine Balance von Unterdrückung und Aktivierung des ZNS. Hieraus erschließt sich, dass die Narkose-Komponente Analgesie aus einem Gleichgewicht von Nozizeption zu Antinozizeption besteht. Zeigt sich eine Änderung im Analgesie-Niveau sollte der ANI diese Abweichung schnellstmöglich detektieren. Aus klinischer Sicht sollte die neue Variable für das alltägliche Schmerzmonitoring einfach anwendbar und zu installieren sein. Der ANI-Monitor ist in der Handhabung und Bedienbarkeit sehr unkompliziert aufgebaut. Die Installation gestaltete sich schnell und mühelos, da lediglich eine Verbindung zur EKG-Ableitung des Narkosegeräts benötigt wird. Im Aufbau werden weder weitere Kabellagen noch zusätzliche invasive Maßnahmen benötigt. Dies bedeutet, dass der Monitor zusammen mit dem normalen Standardmonitoring schnell und leicht angebracht werden kann. In dieser Studie arbeitete der ANI während einer stabilen und konstanten Vollnarkose kontinuierlich und ohne Artefakte. Kritisch anzusehen ist, dass hierfür eine regelmäßige HF und ein gleichmäßiger Atemrhythmus eine unabdingbare Voraussetzung sind. Aufgrund der Berechnungsweise wird der ANI jedoch durch endogene Störfaktoren, wie beispielsweise kardiale Arrhythmien beeinflusst. Diese sind schwer steuerbar und können Ausdruck unterschiedlicher Aktivitätszustände des ANS sein. So schwankt die HF physiologisch mit der Atmung, eine Inspiration führt zur Zunahme und eine Expiration zur Abnahme der HF. Dieses als respiratorische Arrhythmie bezeichnete Verhalten wird einerseits durch eine direkte Interaktion zwischen Atem- und Kreislaufzentrum, andererseits über atembedingte

---

---

kompensatorische Modulation der HF durch die Barorezeptoren verursacht [107]. Schmerzhaft stimuli können sich als tachykardie Phasen äußern und damit ebenso fehlerhafte Angaben der Variable hervorrufen [108]. Aber auch unerwartete Bradykardien können die Messung beeinflussen. Dies ist insbesondere deshalb problematisch, weil eine exakte Darstellung des nozizeptiven Befindens wünschenswert wäre, da sich Schmerzen unter anderem als kardi-ale Arrhythmien äußern.

Neben den bereits erwähnten internen sind auch externe Faktoren bekannt, die das ANS und damit folglich den ANI beeinflussen können. Es wurde nachgewiesen, dass alleine die Lage-rung des Patienten [109] bzw. die Verabreichung verschiedener Medikamente [110, 111] sich auf das ANS auswirken können. In dieser Studie wurden zunächst die Veränderungen durch das Opioid Remifentanyl untersucht. Es zeigte sich ein deutlicher Effekt durch die unter-schiedlichen  $C_{e_{Remi}}$ . So betrug der ANI während der Propofol-Mononarkose im Median [IQR] 61 [48-71], während der  $C_{e_{Remi}}$  2ng/ml im Median [IQR] 71 [60-88] und während der  $C_{e_{Remi}}$  4ng/ml im Median [IQR] 88 [70-98] (Tab.7). Somit ist ein signifikanter Effekt von Remi-fentanyl auf den ANI zu erkennen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ein steigender  $C_{e_{Remi}}$  mit einer stärkeren Unterdrückung des ANS und nachfolgend niedrigeren  $\Delta$ -ANI-Werten ein-hergeht.

Somit kann die **Nebenfrage 4:** „Wird der ANI durch das Opioid Remifentanyl beeinflusst?“ mit **JA** beantwortet werden.

Einen weiteren deutlichen medikamentösen Nebeneffekt in Form einer signifikanten Vermin-derung des ANI zeigte die Applikation von Propofol. Bereits die erste Gabe beeinflusste die Baseline von einem Median [IQR] 65 [48-80] vor Propofol-Gabe auf einen Median [IQR] 45 [30-62] nach der Narkose-Induktion.

Damit kann die **Nebenfrage 5:** „Wird der ANI durch das Narkotikum Propofol beeinflusst?“ mit **JA** beantwortet werden.

Der ANI weist den Anästhesisten somit auf einen möglichen Schmerzreiz des Patienten hin. Unterschiedliche Thesen bieten hierfür einen Erklärungsansatz. Zum einen wirkt Propofol auf das kardi-ale System negativ chronotrop [112] mit nachfolgender Veränderung der HRV. Die-se Nebenwirkung des Propofols ist bereits bekannt [48, 113, 114]. Zum anderen kann Propo-fol eine venenreizende und damit schmerzauslösende Wirkung haben. Die Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems führt zu einer Ausschüttung von Bradykinin, was wiederum eine Vasodilatation und eine endotheliale Hyperpermeabilität zur Folge hat. Propofol kommt so-mit leichter mit freien Nervenendigungen in Kontakt, was den typischen Injektionsschmerz

---

---

verursachen kann [115]. Es ist hinzuzufügen, dass in dieser Studie der SPI – im Gegensatz zu den Untersuchungen von Struys et al. [59], ebenfalls durch das Narkotikum Propofol beeinflusst wurde (Tab. 8).

Neben der intraoperativen Schmerzüberwachung sollte der Monitor im klinischen Alltag auch für die postoperative Schmerzüberwachung anwendbar sein. Die Rate der Mortalität und Morbidität kann durch eine adäquate postoperative Schmerztherapie gesenkt werden. Aber auch die Liegedauer im Krankenhaus und die psychische Belastung der Patienten können reduziert werden [116, 117]. Der ANI wurde bereits für die postoperative Schmerzüberwachung untersucht und mit der numerischen Ratingskala (NRS) verglichen. Dabei kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen. Boselli et al. zeigten eine lineare negative Korrelation zwischen ANI und NRS. Dabei gaben 92% der Patienten eine adäquate postoperative Schmerztherapie ( $NRS \leq 3$ ) an, wenn der ANI  $\geq 50$  anzeigt [118]. Zudem konnte in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen einem hohen ANI-Wert direkt vor der Extubation und einem geringerem Schmerzniveau postoperativ festgestellt werden. Zu entgegengesetzten Resultaten kamen Ledowski et al. [103]. Hierbei konnte der ANI im Vergleich zur NRS den akuten Schmerzzustand operierter Patienten nicht ausreichend reflektieren. Diese unterschiedlichen Ergebnisse können möglicherweise durch die verschiedenen verwendeten Anästhetika erklärt werden. So wurde in der Studie von Boselli eine Propofol-Narkose und in der Studie von Ledowski eine inhalative Narkose durchgeführt. In vorangegangenen Studien wurde bereits festgestellt, dass Sevofluran-Narkosen im Gegensatz zu einer TIVA eher zu einem erhöhten sympathischen Tonus führen.

Einen weiteren wichtigen klinischen Aspekt stellt die zeitliche Dauer dar, bis der Schmerzmonitor eine aktuelle Nozizeption anzeigt. Wünschenswert wäre, dass es zu keiner Verzögerung zwischen aktueller Nozizeption und Darstellung kommt. Damit könnte ein Schmerzeignis sofort aufgedeckt und behandelt werden. Der tiefste ANI-Wert konnte in dieser Studie im Mittel nach ca. 80 sec (Abb.11) detektiert werden. Diese lange Kalkulationsdauer ist bekannt und bereits in den Angaben des Herstellers zu finden [60, 78, 119]. Der angegebenen Bezeichnung eines Echtzeitmonitors des parasympathischen Tonus konnte der ANI somit nicht gerecht werden. Im Vergleich dazu konnten Grünewald et al. [57] darlegen, dass der SPI seinen maximalen Ausschlag nach einem nozizeptiven Reiz schon innerhalb von 10 sec aufweist [57]. Der SPI bietet durch seine schnellere Reaktionsdarstellung einen Vorteil gegenüber dem ANI. Dadurch kann der Anästhesist zügig durch Gabe von Analgetika auf nozizeptive Reize reagieren und dadurch die Narkose besser steuern.

---



---

### 4.3 Limitationen der Studie

Unter Anbetracht der in dieser Studie ermittelten Ergebnisse sollten einige Einschränkungen berücksichtigt werden. Zum einen wurden nur Patienten der ASA-Risikoklasse I und II eingeschlossen. Somit lässt sich keine Aussage treffen, inwieweit der ANI bei schwer vorerkrankten Patienten der Risikoklasse ASA III-V zuverlässige Schmerzauskünfte geben kann. Im klinischen Alltag werden heute oft Patienten mit kardialen oder weiteren systemischen Vorerkrankungen operiert. Gerade diese Patienten sollten aber von der Möglichkeit einer zusätzlichen aussagekräftigen Schmerzüberwachung profitieren.

Zum anderen war der Anteil an weiblichen Patienten (8 Männer; 17 Frauen; Tab.1) weitaus höher. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Geschlecht eine Bedeutung für den Bedarf der verwendeten Anästhetika haben kann [120]. Frauen besitzen einen höheren vagalen Tonus als Männer, was wiederum die HRV beeinflussen kann [121]. Daher kommen Agelink et al. [122] zu dem Schluss, dass Frauen eine reduziertere sympathische Aktivität im Vergleich zu Männern aufweisen. Um aussagekräftigere klinische Ergebnisse zu ermitteln, sollten nachfolgende Studien geschlechtlich ausgeglichene Gruppen untersuchen.

Limitierend anzusehen ist die beträchtliche Anzahl von Patienten, die auf Grund einer bestehenden Vormedikation ausgeschlossen wurden. Das häufigste Ausschlusskriterium stellte die präoperative Einnahme von Betablockern dar. Diese Medikamentenklasse wirkt ähnlich wie andere Antiarrhythmika, über eine Veränderung der kardialen Chronotropie. Durch die medikamentöse Beeinflussung der HRV [123] kann die Aussagekraft des ANI beeinträchtigt werden. Aber auch andere Substanzklassen können zu einer veränderten HRV führen, wenn die Substanzklasse auf das ANS einwirkt. Dennoch scheint es Ausnahmen zu geben. Bollag et al. [124] konnten in ihrer Studie darlegen, dass das auf den Sympathikus und damit ebenfalls auf die HRV wirkende Analgetikum Ketamin keinen signifikanten Einfluss auf den ANI aufweist. In der vorliegenden Studie wurde von einer Prämedikation abgesehen, um einen medikamentösen Einfluss auf den ANI auszuschließen. Gerade im klinischen Alltag ist die Prämedikation aber längst etabliert. Außerdem ist bei einer Vielzahl von Patienten davon auszugehen, dass eine langjährige Vormedikation besteht. Somit müssen zukünftig weitere Untersuchungen in Bezug auf medikamentöse Einflussfaktoren stattfinden, um den ANI zur Schmerzüberwachung fehlerfrei anwenden zu können.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die nicht kontinuierliche Messung des MAD dar, da dieser nur in 2 Minuten-Abständen non-invasiv über eine Blutdruckmanschette ermittelt wurde. Die Messung des MAD hätte kontinuierlich und invasiv erfolgen müssen, um eine genauere Darstellung und genauere Berechnungen der Korrelationen bzw. genauere Vergleiche der Variab-

---

---

len zu ermöglichen. Ferner wurde die gesamte Studie während der Einleitungsphase der Narkose durchgeführt und es folgten keine intraoperativen Messungen. Es wäre durchaus denkbar, dass sich ein anderes Ergebnis von Suppression und Aktivierung des ANS zeigen würde, wenn die Studie während einer Operation durchgeführt worden wäre. Die nozizeptive Reizung unter einer Operation ist länger und der Schmerzreiz hat im Verlauf unterschiedliche Intensitäten als der durchgeführte standardisierte tetanische Stimulus. Des Weiteren lässt sich durch diese Arbeit nicht feststellen, ob der ANI bei einer kontinuierlichen Aufzeichnung während der gesamten Operation einen Vorteil gegenüber dem Standardmonitoring hat. Es ist denkbar, dass sich die Krankenhausverweildauer bzw. das Outcome der Patienten durch die sofortige Reduktion intra- sowie postoperativer angezeigter Schmerzen verbessert. Zur klinischen Einführung dieses Zusatzmonitors wären diese Informationen unabdingbar. Zusätzlich ist anzumerken, dass die Gabe von zu hohen Dosen Anästhetika [125] oder Opioiden [126] zum Zweck einer angemessenen intraoperativen Schmerzblokade vermieden werden könnte. Postoperative Probleme auf Grund eines Medikamentenüberhangs ließen sich eventuell so vermeiden. Möglicherweise kann hierdurch sowohl der Opioid- als auch der Narkotika-Verbrauch vermindert werden. Letztlich muss berücksichtigt werden, dass das Studiendesign bei einer Bewegungsreaktion eine sofortige Unterbrechung der Stimulation vorsah und mit einer Vertiefung der Narkose reagiert wurde. Das abrupte Beenden des Schmerzreizes führte dazu, dass voraussichtlich der maximale ANI-Wert nicht berechnet werden konnte. Durch den vorzeitigen Abbruch reduzierte sich die Schmerzreizung bei den „Movern“ auf eine mittlere Stimulationszeit ( $\pm$  SD) von 20 sec auf 15 sec ( $\pm 7$  sec). Bei Patienten, die auf den Schmerzreiz mit „Bewegung“ reagierten, wurden daher vielleicht falsch hohe ANI-Werte gemessen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die ANI-Überwachung, basierend auf der HRV, konsequent nozizeptive Reaktionen während einer Propofol-Remifentanyl Anästhesie anzeigt. Der ANI detektiert während 0, 2 und 4 ng/ml  $C_{e_{Remi}}$  den standardisierten Reiz, wobei eine Abhängigkeit von  $C_{e_{Remi}}$  besteht. Damit können anhand dieser erweiterten Überwachung zusätzliche Informationen über das nozizeptive-antinozizeptive Gleichgewicht gewonnen werden. Allerdings verfügt diese Variable nicht über die Möglichkeit der Vorhersage der Ereignisse „Bewegung“ oder „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ zu geben. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese Variable während eines anderen Anästhesie-Regimes zu bewerten. Schließlich muss die Frage geklärt werden, ob sich eine solche zusätzliche Überwachung sich positiv auf den Patienten auswirkt, inwieweit der ANI intraoperative Schmerzereignisse detektieren kann und welche Vormedikation bzw. Vorerkrankungen Einfluss auf die Messung nehmen können. Der Vorteil einer Überwachung des nozizeptiven-antinozizeptiven Gleichgewichts könnte beispielsweise im verminderten Verbrauch von Analgetika wie Opioiden und Narkotika wie

---

---

Propofol gesehen werden. Dadurch könnte ein postoperativer Überhang und damit eine verlängerte Narkosezeit verhindert werden. Für ein optimiertes zukünftiges Schmerzmonitoring müssen noch die optimalen Zielbereiche beider Variablen untersucht werden. Weiterhin bleibt zu klären, ob auf signifikante Änderungen des ANI bzw. des SPI sofort anästhesiologisch reagiert werden muss.

---

---

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Messung des nozizeptiven-antinozizeptiven Gleichgewichts während einer Allgemeinnarkose ist eine Herausforderung. Eine zuverlässige Variable zur Messung der Anästhesie-Komponente Analgesie hat sich klinisch noch nicht etablieren können. Kürzlich wurde der Analgesie Nozizeption Index (ANI) entwickelt, welcher über die HRV abgeleitet wird. Eine weitere bekannte Variable stellt der SPI dar. Dieser wird von Photoplethysmographie und dem normalisierten Herzschlagintervall abgeleitet.

In dieser prospektiven klinischen Studie sollte der ANI hinsichtlich der Detektion eines nozizeptiven Stimulus während einer Propofol-Remifentanyl-Anästhesie untersucht werden und mit dem SPI, BIS und dem Standardmonitoring (HF, MAD) gegenübergestellt werden. Ferner sollte der ANI im Bezug auf die Beeinflussung durch  $C_{E_{Remi}}$  geprüft werden und die Vorhersagefähigkeit einer „Bewegung“ und eines „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ auf einen Schmerzreiz mit den anderen Variablen verglichen werden.

**Material und Methoden:** Nach Genehmigung der Ethikkommission der CAU zu Kiel und schriftlicher Einwilligung wurden 25 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Narkoseinduktion erfolgte als TIVA mittels Propofol. Nach Anlage der Larynxmaske wurde Remifentanyl schrittweise von 0, 2 bis 4ng/ml Effektkonzentration erhöht und als Testpunkte (T1, T2, T3) festgelegt. Als Schmerzreiz diente ein standardisierter Reiz (Tetanusreiz, 30s, 60mA, 50Hz) am rechten Unterarm, welcher jeweils nach fünfminütiger „Steady-state“ Phase appliziert wurde. Bei einer Schmerzreaktion wurde der Reiz sofort unterbrochen und die Narkose vertieft. ANI, SPI, BIS, HR und MAD wurden vor und nach der Larynxmaskenanlage bzw. Intubation sowie vor und nach der tetanischen Stimulation aufgezeichnet.

Die erhobenen Daten wurden unter Verwendung des Wilcoxon Tests und der Berechnung der Vorhersagewahrscheinlichkeit ( $P_K$ ) ermittelt.

**Ergebnisse:** Es wurden die Daten 75 tetanischer Schmerzreize von 25 Patienten ausgewertet und dabei die Larynxmasken-Anlage und die Intubation zusätzlich mitbetrachtet. Hierbei zeigten ANI und SPI, nicht aber BIS, HR oder MAD signifikante Änderungen ( $p < 0,05$ ). T1, T2 und T3 führten zu folgender Reaktion des ANI im Median [IQR] -24 [-12 bis -35], -30 [-20 bis -40] und -13 [-5 bis -27]. Bei 18 tetanischen Stimulationen kam es zu einer Bewegungsreaktion der Patienten, die somit als „Mover“ eingestuft wurden. Dementsprechend wurden die anderen 52 Stimuli als „Non-Mover“ bezeichnet. Bei den „Movern“ betrug der  $\Delta$ -

---

---

ANI im Median [IQR] -18 [-27 bis -5], der  $\Delta$ -ANI bei den „Non-Mover“ im Median [IQR] -25 [-11 bis -38].

Die Vorhersage einer Bewegungsreaktion und des „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ mittels ANI war in dieser Studie nicht möglich. Die  $P_K$ -Werte betragen für das Ereignis „Bewegung“ für ANI 0,41 ( $p=0,08$ ) und für SPI 0,62 ( $p=0,08$ ).

**Diskussion:** Der ANI konnte unter einer TIVA nozizeptive Reize detektieren und erwies sich zusammen mit dem SPI als zuverlässiger Indikator der Nozizeption. Die anderen Variablen des Monitorings (HF, MAD, BIS) konnten die nozizeptiven Reize nicht adäquat darstellen. Die Änderung sowohl des ANI als auch des SPI sind von der  $C_{e_{\text{Remi}}}$  abhängig. Die relativen Veränderungen ( $\Delta$ -Werte) wurden mit steigender  $C_{e_{\text{Remi}}}$  geringer. Der ANI besitzt nicht die Fähigkeit eine „Bewegung“ oder einen „HF-Anstieg  $\geq 5/\text{min}$ “ nach einer Nozizeption vorherzusagen.

Einige Einschränkungen des ANI sollten in Betracht gezogen werden: Zum einen die lange Berechnungsdauer des Monitors nach Schmerzreizen und die damit verbundene verspätete Anzeige. Zum anderen aber auch die Beeinflussung durch Remifentanyl und Propofol. Es bleibt festzuhalten, dass der ANI signifikante Angaben zum nozizeptiven-antinozizeptiven Gleichgewicht geben kann und auf hämodynamische Reaktionen aufmerksam machen kann. Somit kann der ANI zur Überwachung einer Schmerzreaktion während einer TIVA verwendet werden. Dennoch werden weitere auf den ANI basierende Untersuchungen benötigt, um die intraoperative Notwendigkeit zu beurteilen. Zudem sollten Richtwerte einer optimalen Patientenüberwachung festgelegt werden, um den ANI im klinischen Alltag etablieren zu können.

---

---

## Literaturverzeichnis

1. Karger-Decker B: **Besiegter Schmerz. Geschichte der Narkose und Lokalanästhesie**, vol. 1. Auflage; 1984.
  2. Bigelow HJ: **Insensibility during surgical operations produced by inhalation**, vol. J 35: Boston Med Surg; 1846.
  3. GJ: **Die Charité: die Geschichte eines Weltzentrums der Medizin**: Ullstein, Frankfurt/M., Berlin; 1988.
  4. JFD: **Der Äther gegen den Schmerz**, vol. 1. Auflage: Vdm Verlag Dr. Müller, Saarbrücken; 2007.
  5. Frackenhohl J: **Chemie in unserer Zeit**. 2000, **34**:99-112.
  6. Kay B, Rolly G: **Duration of action of analgesic supplements to anesthesia. A double-blind comparison between morphine, fentanyl and sulfentanil**. *Acta anaesthesiologica Belgica* 1977, **28**(1):25-32.
  7. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P: **Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits**. *Anesthesiology* 2007, **107**(3):427-436.
  8. Rudolph U, Antkowiak B: **Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics**. *Nature reviews Neuroscience* 2004, **5**(9):709-720.
  9. Bjornstrom K, Sjolander A, Schippert A, Eintrei C: **A tyrosine kinase regulates propofol-induced modulation of the beta-subunit of the GABA(A) receptor and release of intracellular calcium in cortical rat neurones**. *Acta physiologica Scandinavica* 2002, **175**(3):227-235.
  10. Hapfelmeier G, Schneck H, Kochs E: **Sevoflurane potentiates and blocks GABA-induced currents through recombinant alpha1beta2gamma2 GABAA receptors: implications for an enhanced GABAergic transmission**. *European journal of anaesthesiology* 2001, **18**(6):377-383.
  11. Grasshoff C, Antkowiak B: **Propofol and sevoflurane depress spinal neurons in vitro via different molecular targets**. *Anesthesiology* 2004, **101**(5):1167-1176.
  12. Loeser JD, Treede RD: **The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology**. *Pain* 2008, **137**(3):473-477.
  13. Julius D, Basbaum AI: **Molecular mechanisms of nociception**. *Nature* 2001, **413**(6852):203-210.
  14. Wood JN: **Recent advances in understanding molecular mechanisms of primary afferent activation**. *Gut* 2004, **53** Suppl 2:ii9-12.
  15. HG S: **Pathophysiologie des Schmerzes**. *Der Orthopäde* 2007, **36**:10-12, 14-16.
  16. Ulrich-Lai YM, Herman JP: **Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses**. *Nature reviews Neuroscience* 2009, **10**(6):397-409.
  17. Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC: **The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress**. *NeuroImage* 2009, **47**(3):864-871.
  18. Baron R JW: **Schmerzsyndrome mit kausaler Beteiligung des Sympathikus**. *Der Anaesthesist* 1998, **47**:4-23.
  19. Prys-Roberts C: **Anaesthesia: a practical or impractical construct?** *British journal of anaesthesia* 1987, **59**(11):1341-1345.
  20. Woodbridge PD: **Changing concepts concerning depth of anesthesia**. *Anesthesiology* 1957, **18**:Seite 336-350.
-

- 
21. Hoymork SC: **Antinociceptive monitors: tools or fools?** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008, **52**(8):1035-1037.
  22. Eger EI, 2nd, Sonner JM: **Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug).** *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2006, **20**(1):23-29.
  23. Tempe DK: **In search of a reliable awareness monitor.** *Anesthesia and analgesia* 2001, **92**(4):801-804.
  24. Schwender D, Klasing S, Daunderer M, Madler C, Poppel E, Peter K: **[Awareness during general anaesthesia. Definition, incidence, clinical relevance, causes, avoidance and medicolegal aspects].** *Anaesthesist* 1995, **44**(11):743-754.
  25. Jones JG: **Perception and memory during general anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 1994, **73**(1):31-37.
  26. Kopman AF: **Neuromuscular monitoring: old issues, new controversies.** *J Crit Care* 2009, **24**(1):11-20.
  27. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: **Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis.** *British journal of anaesthesia* 2007, **98**(3):302-316.
  28. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C: **Monitoring neuromuscular block: an update.** *Anaesthesia* 2009, **64 Suppl 1**:82-89.
  29. Ali HH SJ, Lebowitz PW, Ramsey FM. **Twitch: tetanus and train- of-four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade.** *Anesthesiology* 1981, **54**: 294-297.
  30. 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**(9423):1757-1763.
  31. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A: **Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD003843.
  32. 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**(1):85-94.
  33. Johansen JW, Sebel PS: **Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.** *Anesthesiology* 2000, **93**(5):1336-1344.
  34. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: **Awareness during anaesthesia: a prospective case study.** *Lancet* 2000, **355**(9205):707-711.
  35. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R: **Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2004, **48**(1):20-26.
  36. 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**(3):367-376.
  37. Evans JM: **Pain and awareness during general anaesthesia.** *Lancet* 1987, **2**(8566):1033.
  38. 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**(3):284-292.
-

- 
39. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F: **Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex.** *Anesthesiology* 1997, **87**(4):849-855.
  40. Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC: **Skin conductance correlates with perioperative stress.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2002, **46**(7):887-895.
  41. Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA: **Skin conductance monitoring compared with Bispectral Index to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanil.** *British journal of anaesthesia* 2006, **97**(6):817-821.
  42. Ledowski T, Paech MJ, Storm H, Jones R, Schug SA: **Skin conductance monitoring compared with bispectral index monitoring to assess emergence from general anaesthesia using sevoflurane and remifentanil.** *British journal of anaesthesia* 2006, **97**(2):187-191.
  43. Ledowski T, Preuss J, Ford A, Paech MJ, McTernan C, Kapila R, Schug SA: **New parameters of skin conductance compared with Bispectral Index monitoring to assess emergence from total intravenous anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 2007, **99**(4):547-551.
  44. Hanss R, Bein B, Francksen H, Scherkl W, Bauer M, Doerges V, Steinfath M, Scholz J, Tonner PH: **Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery.** *Anesthesiology* 2006, **104**(4):635-643.
  45. Kimura T, Komatsu T, Hirabayashi A, Sakuma I, Shimada Y: **Autonomic imbalance of the heart during total spinal anesthesia evaluated by spectral analysis of heart rate variability.** *Anesthesiology* 1994, **80**(3):694-698.
  46. **Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** *Circulation* 1996, **93**(5):1043-1065.
  47. Luginbuhl M, Ypparila-Wolters H, Rufenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I: **Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 2007, **98**(6):728-736.
  48. Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner PH: **Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia.** *Anesth Analg* 2005, **101**(6):1700-1705.
  49. von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH: **Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index.** *British journal of anaesthesia* 2010, **104**(2):201-208.
  50. von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH: **Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 2009, **102**(2):244-250.
  51. Luginbuhl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S: **Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex.** *British journal of anaesthesia* 2002, **89**(3):389-397.
-



- 
52. Luginbuhl M, Rufenacht M, Korhonen I, Gils M, Jakob S, Petersen-Felix S: **Stimulation induced variability of pulse plethysmography does not discriminate responsiveness to intubation.** *British journal of anaesthesia* 2006, **96**(3):323-329.
  53. Lidberg L, Wallin BG: **Sympathetic skin nerve discharges in relation to amplitude of skin resistance responses.** *Psychophysiology* 1981, **18**(3):268-270.
  54. Sleigh JW, Donovan J: **Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 1999, **82**(5):666-671.
  55. Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B: **Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery.** *Journal of clinical monitoring and computing* 2012, **26**(4):289-294.
  56. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymalainen M, Merilainen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertio-Oja H *et al*: **Assessment of surgical stress during general anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 2007, **98**(4):447-455.
  57. 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, **103**(4):586-593.
  58. Mustola S, Parkkari T, Uutela K, Huiku M, Kymalainen M, Toivonen J: **Performance of Surgical Stress Index during Sevoflurane-Fentanyl and Isoflurane-Fentanyl Anesthesia.** *Anesthesiology research and practice* 2010, **2010**.
  59. 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**(3):359-367.
  60. SAS SMD: **ANI Physioboloris TM Monitoring System Operating Manual vc2.0 version.** 2010:1-35.
  61. Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, Antoniadis A, Busso T, Roche F, Costes F, Quintin L, Lacour JR, Barthelemy JC: **Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes.** *Journal of applied physiology* 1999, **86**(3):1081-1091.
  62. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, Al Moubarik M, Chazot T, Laloe PA, Dreyfus JF, Fischler M: **The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor.** *Int J Obstet Anesth* 2012, **21**(2):146-151.
  63. Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, Thee C, Hocker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B: **Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 2010, **105**(4):533-537.
  64. 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* 2010, **105**(2):150-154.
  65. Erhardt W, Haberstroh J, Schindele M, Niehaus B, Vick KP, Blumel G: **[The principle of "balanced anaesthesia" in high risk canine patients].** *Tierarztliche Praxis* 1988, **16**(2):179-185.
  66. Kay B, Rolly G: **I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent.** *Acta anaesthesiologica Belgica* 1977, **28**(4):303-316.
  67. Lawin P OH, et al.: **Die geschichtliche Entwicklung der Intensivmedizin in Deutschland.** *Anaesthesist* 2000, **49**:130-139.
-

- 
68. Herdegen T: **Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie**, vol. 2.Auflage; 2010.
  69. Karow T, Lang, R.: **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie** vol. 4.Auflage; 1996;.
  70. Forth W, Denschler, D., Rummel, W., , : **Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie**, vol. 5. und 6. Auflage.
  71. Schulte am Esch HB, E. Kochs, J. Scholz, T. Standl, C. Werner (; ; , vol. 3. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2007.
  72. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ: **Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues.** *J Pharmacol Exp Ther* 1991, **259**(2):712-718.
  73. Burkle H, Dunbar S, Van Aken H: **Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid.** *Anesthesia and analgesia* 1996, **83**(3):646-651.
  74. Egan TD: **Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal.** *Clin Pharmacokinet* 1995, **29**(2):80-94.
  75. Glass PS: **Remifentanil: a new opioid.** *Journal of clinical anesthesia* 1995, **7**(7):558-563.
  76. Michelsen LG, Hug CC, Jr.: **The pharmacokinetics of remifentanil.** *Journal of clinical anesthesia* 1996, **8**(8):679-682.
  77. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: **Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control.** *Science* 1981, **213**(4504):220-222.
  78. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B: **PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis.** *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010, **2010**:1194-1197.
  79. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B: **Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia.** *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 2009, **147**(1-2):91-96.
  80. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B: **Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia.** *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009, **2009**:1840-1843.
  81. Rampil IJ: **A primer for EEG signal processing in anesthesia.** *Anesthesiology* 1998, **89**(4):980-1002.
  82. Schultz A, Siedenberg M, Grouven U, Kneif T, Schultz B: **Comparison of Narcotrend Index, Bispectral Index, spectral and entropy parameters during induction of propofol-remifentanil anaesthesia.** *Journal of clinical monitoring and computing* 2008, **22**(2):103-111.
  83. Rehberg B, Grunewald M, Baars J, Fuegener K, Urban BW, Kox WJ: **Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex.** *Anesthesiology* 2004, **100**(1):44-50.
  84. Zhou HH, Jin TT, Qin B, Turndorf H: **Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia.** *Anesthesiology* 1998, **88**(4):955-961.
  85. Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA, Minder CE: **Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions.** *Anesthesiology* 1994, **80**(2):253-260.
-

- 
86. Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA: **Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses.** *Anesthesiology* 1994, **80**(2):261-267.
  87. Zhou HH, Norman P, DeLima LG, Mehta M, Bass D: **The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in the postpartum period.** *Anesthesiology* 1995, **82**(6):1364-1368.
  88. Petersen-Felix S, Zbinden AM, Fischer M, Thomson DA: **Isoflurane minimum alveolar concentration decreases during anesthesia and surgery.** *Anesthesiology* 1993, **79**(5):959-965.
  89. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application.** *Anesthesiology* 1997, **86**(1):24-33.
  90. Smith WD, Dutton RC, Smith NT: **Measuring the performance of anesthetic depth indicators.** *Anesthesiology* 1996, **84**(1):38-51.
  91. 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* 2010, **112**(5):1175-1183.
  92. Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J: **Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index.** *Anaesthesia* 2009, **64**(7):727-731.
  93. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP: **Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators.** *Anesthesiology* 1996, **84**(1):52-63.
  94. Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoeft A: **Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane.** *Anesthesiology* 2001, **94**(3):390-399; discussion 395A.
  95. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I: **Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl.** *Paediatr Anaesth* 2013, **23**(2):149-155.
  96. Mizrak A, Kocamer B, Deniz H, Yendi F, Oner U: **Cardiovascular changes after placement of a classic endotracheal tube, double-lumen tube, and Laryngeal Mask Airway.** *Journal of clinical anesthesia* 2011, **23**(8):616-620.
  97. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, Mirakhur RK, Carson IW, Cooper RA: **Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 1993, **40**(8):703-708.
  98. Shafer SL, Stanski DR: **Defining depth of anesthesia.** *Handbook of experimental pharmacology* 2008(182):409-423.
  99. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B: **Variations of the Analgesia Nociception Index During Propofol Anesthesia for Total Knee Replacement.** *The Clinical journal of pain* 2014.
  100. 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**(8):1038-1045.
  101. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B: **Measurement of the Nociceptive Balance by Analgesia Nociception Index (ANI) and Surgical Pleth**
-

- 
- Index (SPI) during Sevoflurane - Remifentanil Anaesthesia.** *Minerva anesthesiologica* 2014.
102. Kakinohana M, Sugahara K: **Level of consciousness affects the excitability of spinal motor neurones during propofol sedation in humans.** *British journal of anaesthesia* 2006, **96**(6):742-746.
103. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N: **Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain.** *British journal of anaesthesia* 2013, **111**(4):627-629.
104. Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, Kenny GN: **Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia.** *Anesthesiology* 2001, **95**(2):364-370.
105. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN: **Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency.** *British journal of anaesthesia* 1999, **82**(2):203-207.
106. Thornton C, Konieczko K, Jones JG, Jordan C, Dore CJ, Heneghan CP: **Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response.** *British journal of anaesthesia* 1988, **60**(4):372-378.
107. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Colombo R, Mannarini A, Forleo C, Rizzon P: **Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon.** *Cardiovascular research* 1998, **38**(2):332-339.
108. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J: **Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis.** *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference* 2006, **1**:4303-4306.
109. Iliès C, Ludwigs J, Gruenewald M, Thee C, Hanf J, Hanss R, Steinfath M, Bein B: **The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index.** *Anaesthesia* 2012, **67**(5):508-513.
110. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P: **Comparison of the surgical Pleth Index with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia.** *British journal of anaesthesia* 2011, **106**(1):101-111.
111. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: **The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation.** *Anesthesia and analgesia* 2000, **90**(1):161-167.
112. Eberhart LH, Folz BJ, Wulf H, Geldner G: **Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery.** *The Laryngoscope* 2003, **113**(8):1369-1373.
113. Maenpaa M, Penttila J, Laitio T, Kaisti K, Kuusela T, Hinkka S, Scheinin H: **The effects of surgical levels of sevoflurane and propofol anaesthesia on heart rate variability.** *European journal of anaesthesiology* 2007, **24**(7):626-633.
114. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A: **Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability.** *Anesthesiology* 2003, **98**(1):34-40.
115. Beck PW, Handwerker HO: **Bradykinin and serotonin effects on various types of cutaneous nerve fibers.** *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 1974, **347**(3):209-222.
-

- 
116. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W: **Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures.** *Anesthesiology* 2013, **118**(4):934-944.
  117. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain M: **Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management.** *Anesthesiology* 2012, **116**(2):248-273.
  118. Boselli E, Bouvet L, Begou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, Rahali N, Zadam A, Allaouchiche B: **Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study.** *British journal of anaesthesia* 2014, **112**(4):715-721.
  119. De Jonckheere J, Delecroix M, Jeanne M, Keribedj A, Couturier N, Logier R: **Automated analgesic drugs delivery guided by vagal tone evaluation: Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI).** *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference* 2013, **2013**:1952-1955.
  120. Gan TJ, Glass PS, Sigl J, Sebel P, Payne F, Rosow C, Embree P: **Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men.** *Anesthesiology* 1999, **90**(5):1283-1287.
  121. Yamasaki Y, Kodama M, Matsuhisa M, Kishimoto M, Ozaki H, Tani A, Ueda N, Ishida Y, Kamada T: **Diurnal heart rate variability in healthy subjects: effects of aging and sex difference.** *The American journal of physiology* 1996, **271**(1 Pt 2):H303-310.
  122. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D: **Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate.** *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2001, **11**(2):99-108.
  123. Desai MY, Watanabe MA, Laddu AA, Hauptman PJ: **Pharmacologic modulation of parasympathetic activity in heart failure.** *Heart failure reviews* 2011, **16**(2):179-193.
  124. Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R, Richebe P: **The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris analgesia monitor: a pilot study.** *Journal of clinical monitoring and computing* 2014.
  125. Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin M: **Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation.** *British journal of anaesthesia* 2002, **89**(6):857-862.
  126. Glass PS: **Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia--its mechanism and dosing strategies.** *Anesthesiology* 1998, **88**(1):5-6.
-

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Propofol	13
Abbildung 2: Remifentanyl	14
Abbildung 3: Rocuronium	14
Abbildung 4: Beispiel einer ANI-Aufzeichnung aus dieser Studie	16
Abbildung 5: Darstellung des Messverlaufs	20
Abbildung 6: ANI vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung	25
Abbildung 7: SPI vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung	25
Abbildung 8: HF vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung	26
Abbildung 9: BIS vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung	26
Abbildung 10: MAD vor (prä) und nach (post) nozizeptiver Reizung	27
Abbildung 11: ROC-Kurven $\Delta$ -ANI, $\Delta$ -SPI, $\Delta$ -HF für das Ereignis „Bewegung“	31
Abbildung 12: ROC-Kurven $\Delta$ -ANI, $\Delta$ -SPI für das Ereignis „HF-Anstieg $\geq 5/\text{min}$ “	32
Abbildung 13: Zeitliche Verzögerung des maximalen ANI-Abfalls	34
Abbildung 14: Zeitverlauf ANI	35
Abbildung 15: Gegenüberstellung von $\Delta$ -ANI zu $\Delta$ -SPI	65
Abbildung 16: Gegenüberstellung von $\Delta$ -ANI zu $\Delta$ -HF	66

---

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Patientendaten	23
Tabelle 2: Vergleich der prä- und posttetanischen Daten	24
Tabelle 3: $\Delta$ -Werte durch Anlage der Larynxmaske (LMA), Tetanusreize, und Intubation	28
Tabelle 4: Anzahl von Mover, Non-Mover und HF-Anstieg während T1, T2 und T3	29
Tabelle 5: Vergleich der $\Delta$ -Werte von Mover zu Non-Mover	29
Tabelle 6: Vorhersagefähigkeit	30
Tabelle 7: Veränderung der Variablen durch Remifentanyl	33
Tabelle 8: Einfluss von Propofol während der Narkoseeinleitung	33
Tabelle 9: Postoperativer Fragebogen	37

---

---

## Abkürzungsverzeichnis

ANI	Analgesie- Nozizeption- Index
ANS	Autonomes Nervensystem
ATP	Adenosintriphosphat
ASA	Risikoeinstufung der American Society of Anesthesiologist
ASNS	autonomes sympathisches Nervensystem
AUC	Area under the curve
BIS	Bispektraler Index
Ce <sub>Prop</sub>	Propofol- Effektkonzentration
Ce <sub>Remi</sub>	Remifentanil- Effektkonzentration
EEG	Elektronenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
FDA	Federal Drug Administration
HBI	Herzschlagintervall (heart beat interval)
HF	Herzfrequenz
HRV	Herzratenvariabilität
IASP	Internationale Gesellschaft zur Schmerzforschung; (International Association for the Study of Pain)
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range); Abstand zwischen 1. und 3. Quartil
LMA	Kehlkopfmaske (laryngeal mask airway)
MAD	arterieller Mitteldruck
NIBP	nicht- invasive Blutdruckmessung (non-invasive blood pressure)
NRS	numerische Ratingskala
Pk	Vorhersagewahrscheinlichkeit (prediction probability)

---



---

PPGA	photoplethysmographische Pulswellenamplitude
p $\Sigma$	parasympathischer Tonus
ROC	Grenzwertoptimierungskurve (Receiver-Operating-Characteristic)
RR	Blutdruck
Sec	Sekunden
SPI	Surgical Pleth Index
SSI	Surgical Stress Index
s $\Sigma$	sympathischer Tonus
TCI	zielgesteuerte Infusion (target controlled infusion)
Vol. %	Volumenprozent
$\Delta$ -Wert	Delta-Wert; Differenz zwischen post- und prätetanischem Wert

---

---

## Anhang

### Postoperativer Fragebogen ANI unter Propofol-Narkose

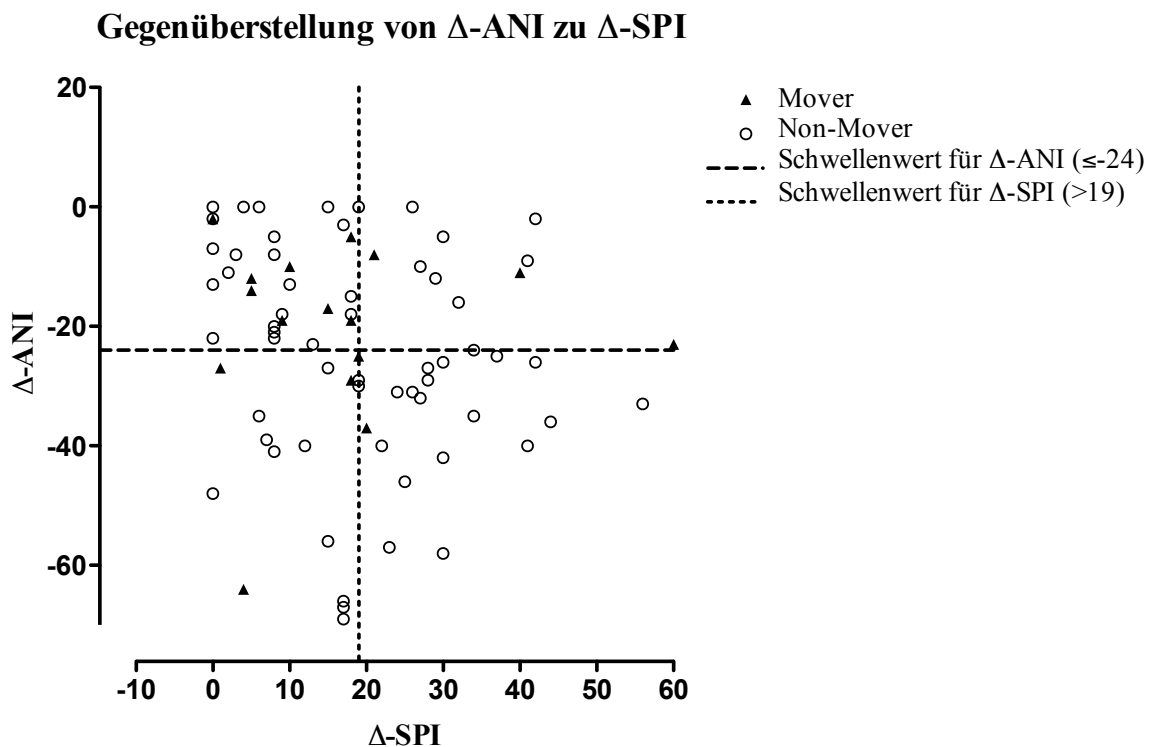
1. Hatten Sie nach der Narkose Übelkeit oder Erbrechen? \_\_\_\_\_  
- bitte bewerten Sie diese auf einer Skala von \_\_\_\_\_  
0 (keine Übelkeit/Erbrechen) bis 10 (stärkste Übelkeit/Erbrechen) \_\_\_\_\_
2. Hatten Sie nach der Narkose Schmerzen? \_\_\_\_\_  
- bitte bewerten Sie diese auf einer Skala von \_\_\_\_\_  
0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen)? \_\_\_\_\_
3. Bitte bewerten Sie Ihre Zufriedenheit mit der Narkose auf einer Skala von \_\_\_\_\_  
0 (unzufrieden) bis 100 (sehr zufrieden) \_\_\_\_\_
4. Haben Sie Erinnerungen an Ereignisse während der Narkose/Operation Ja/Nein
- An welche Ereignisse können Sie sich erinnern
- Vorbereitungen für die Operation auf der Station Ja / Nein
  - Weg zum Operationssaal Ja / Nein
  - Anschließen der Apparate im Einleitungsraum Ja / Nein
  - Narkoseeinleitung mit der Gesichtsmaske Ja / Nein
  - Geschehnisse während der Operation Ja / Nein
  - Schmerzen während der Operation Ja / Nein
  - Aufwachen / Entfernen des Endotrachealtubus Ja / Nein
  - Weg zum Aufwachraum Ja / Nein
  - Geschehnisse während ihres Aufenthaltes im Aufwachraum Ja / Nein
  - Rückkehr auf die Station Ja / Nein
  - Aufwachen am Morgen der Operation Ja / Nein
5. Würden Sie erneut an einer Studie teilnehmen? Ja / Nein

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

---

## Gegenüberstellung von $\Delta$ -ANI zu $\Delta$ -SPI sowie $\Delta$ -ANI zu $\Delta$ -HF

In Abbildung 15 ist eine graphische Gegenüberstellung von  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -SPI in Bezug auf ihre Vorhersagefähigkeit für das Ereignis „Bewegung“ aufgezeigt. Die Darstellung wird unterteilt in „Mover“ und „Non-Mover“. Die Schwellenwerte für  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -SPI wurden mittels ROC-Analyse ermittelt. Anhand der Gegenüberstellung kann eine Vorhersage ermöglicht werden, welche Variable eine Bewegung anzeigt. Es ist zu erkennen, dass der  $\Delta$ -ANI alleine 4 „Mover“ vorhersagte. Der  $\Delta$ -SPI dagegen erkannte nur einen „Mover“.  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -SPI konnten zusammen 2 „Mover“ detektieren. Insgesamt wurden also von den 14 „Movern“ nur 7 vorher erkannt. Die Hälfte (7 „Mover“) werden weder vom  $\Delta$ -ANI noch vom  $\Delta$ -SPI detektiert.



**Abbildung 15: Gegenüberstellung von  $\Delta$ -ANI zu  $\Delta$ -SPI**

Graphische Gegenüberstellung der Veränderung des Analgesie Nozizeption Index ( $\Delta$ -ANI) zum Surgical Pleth Index ( $\Delta$ -SPI) für die Vorhersagefähigkeit „Bewegung“. Dargestellt sind alle 75 Reize, mit der Unterteilung in „Mover“ und „Non-Mover“. Mittels ROC-Analyse errechnete Schwellenwerte sind für  $\Delta$ -ANI  $\leq -24$  und für  $\Delta$ -SPI  $\geq 19$ . In der Fläche links unten sagt  $\Delta$ -ANI Bewegung vorher. In der Fläche rechts unten  $\Delta$ -SPI. Die Fläche rechts oben stellt die Vorhersagefähigkeit von  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -SPI dar. In der Fläche links oben können beide Variablen keine Bewegung vorhersagen.

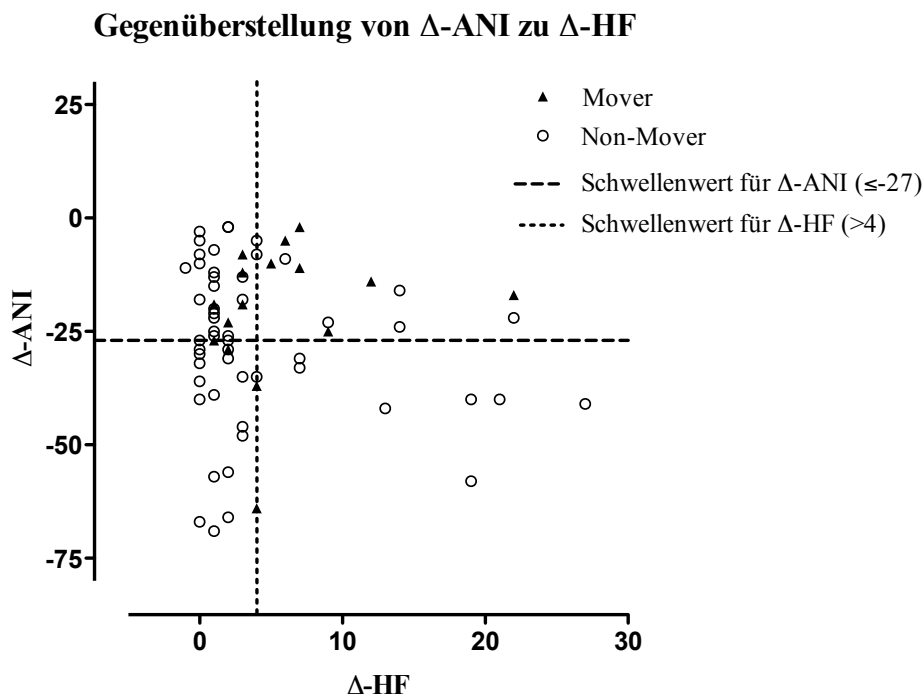
In Abbildung 16 ist die Gegenüberstellung von  $\Delta$ -ANI zu  $\Delta$ -HF für das Ereignis „Bewegung“ aufgezeigt. Hierbei zeigt sich ein vergleichbares Verhalten der Variablen. Die Schwellenwerte

---

---

von  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -HF wurden auch mittels ROC-Analyse erhoben. Hierbei ergab sich ein Schwellenwert von  $\Delta$ -ANI  $\leq 27$  und für  $\Delta$ -HF  $> 5$ .

Der  $\Delta$ -ANI kann in dieser Gegenüberstellung 3 „Mover“ ermitteln.  $\Delta$ -HF dagegen detektiert keinen „Mover“. Gemeinsam wurden 6 „Mover“ erkannt. Allerdings wurden auch hier 5 „Mover“ nicht identifizieren. Insgesamt werden also von  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -HF 9 von 14 „Movern“ erkannt.



**Abbildung 16: Gegenüberstellung von  $\Delta$ -ANI zu  $\Delta$ -HF**

Graphische Gegenüberstellung der Veränderung des Analgesie Nozizeption Index ( $\Delta$ -ANI) zur Herzfrequenz ( $\Delta$ -HF) für die Vorhersagefähigkeit „Bewegung“. Dargestellt sind alle 75 Reize, mit der Unterteilung in „Mover“ und „Non-Mover“. Mittels ROC-Analyse errechnete Schwellenwerte sind für  $\Delta$ -ANI  $\leq -27$  und für  $\Delta$ -HF  $\geq 4$ . In der Fläche links unten sagt  $\Delta$ -ANI Bewegung vorher. In der Fläche rechts unten  $\Delta$ -HF. Die Fläche rechts oben stellt die Vorhersagefähigkeit von  $\Delta$ -ANI und  $\Delta$ -HF dar. In der Fläche links oben können beide Variablen keine Bewegung vorhersagen.

---

# Ethikantrag

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Berthold Bein  
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Schwanenweg 21  
24105 Kiel

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-53 33

Datum:

19.5.2011

AZ: A 120/08, A 124/08, A 128/08, A 141/08, A 143/08, A 174/08 und  
AZ.: A 122/09 (bitte stets angeben)

Studienplan: **Evaluierung des Surgical Pleth Index (SPI) zum Erfassen  
des Schmerzniveaus bei postoperativen Patienten im Auf-  
wachraum**

Studienleiter: **Prof. Dr. Berthold Bein, Klinik für Anästhesiologie und  
Operative Intensivmedizin; UKSH, Campus Kiel**

Ihr Schreiben  
vom: **26.4.2011 (Eingang 29.4.2011) - Erweiterungsantrag**

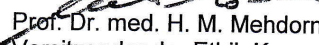
Sehr geehrter Herr Kollege Bein,

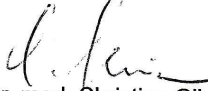
die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu  
Kiel nimmt Ihr obengenanntes Schreiben zur Kenntnis.

Gegen die Erweiterung der Studie mit der zusätzlichen Verwendung des CE-  
zertifizierten Gerätes PhysioDoloris bestehen keine berufsethischen und berufs-  
rechtlichen Bedenken.

Bitte teilen Sie uns noch mit, ob die Studie von dem Hersteller des Gerätes gesponsert  
wird und ob Änderungen in der Patienteninformation erforderlich sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

  
Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

  
Dr. med. Christine Glinicke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

---

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlichen Dank sagen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Berthold Bein und Herrn PD. Dr. med. Matthias Grünewald für die Überlassung des Themas und die außerordentlich gute Betreuung. Herr PD. Dr. med. Matthias Grünewald hat mit seiner engagierten Arbeit eine schnelle und problemlose Durchführung der Studie ermöglicht. Seine stetige Hilfe, freundliche Beratung und konstruktive Kritik haben im Wesentlichen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meinen ganz großen Dank möchte ich den Patientinnen aussprechen, welche freiwillig und unentgeltlich an den Untersuchungen teilgenommen haben. Ich bedanke mich bei allen beteiligten Ärztinnen und Ärzten sowie Schwestern und Pflegern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin sowie der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Fr. P. Schlünß aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin sowie Schwester Giesela und Schwester Hannah aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe für die außerordentliche Hilfe bei der Patienteninformation und Patientenauswahl. Für die Organisation und Zusammenarbeit während der Narkose sowie die Durchführung der Messungen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Markus Steinfath, Herrn Prof. Dr. med. Hanß, Herrn Dr. med. Henning Ohnesorge, Herrn PD Dr. med. Jochen Renner, Herrn Dr. med. Günther Neumann sowie Herrn Dr. Christoph Ilies bedanken.

Mein weiterer Dank gilt meinem Mitdoktoranten Jonas Herz für die unkomplizierte und erfolgreiche Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt danke ich Dr. Fabian Lauer für die vielen Stunden der Korrektur und seiner unermüdlichen Unterstützung, diese Arbeit fertig zu stellen. Zudem danke ich meinem lieben Vater und seiner Frau, die immer hinter mir standen, mich persönlich und finanziell unterstützt haben, um dieses Studium zu ermöglichen. Sowie allen Freunden und Verwandten, welche mich in der Zeit der Erstellung der Dissertation motiviert haben und somit den Grundstein zum Gelingen dieser Arbeit legten.

---

---

## **Eidesstaatliche Erklärung**

Hiermit versichere ich, Thekla Schönherr, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „*Einfluss nozizeptiver Stimuli auf den Analgesie Nozizeption Index während total intravenöser Anästhesie*“ in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Grünewald selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Quellen übernommen wurden, als solche kenntlich gemacht und dass die Arbeit in gleicher und ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt wurde. Ich habe bisher an keinem medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation eingereicht.

Kiel, den 14.03.2016

---

---

## Projektbezogene Publikationen

Gruenewald M, Ilies C, Herz J, **Schoenherr T**, Fudickar A, Hocker J, Bein B Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanal anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2013; **110**: 1024-30; Epub 2013 Mar 6

Gruenewald M, Herz J, **Schoenherr T**, Thee C, Steinfath M, Bein B. Measurement of the Nociceptive Balance by Analgesia Nociception Index (ANI) and Surgical Pleth Index (SPI) during Sevoflurane - Remifentanal Anaesthesia. *Minerva Anesthesiologica* 2014 Jul 17

### Abstracts:

Detection of Painful Stimulation Using Analgesia Nociception Index (ANI) During Propofol-Remifentanal-Anesthesia Matthias Gruenewald, M.D., Jonas Herz, Student, **Thekla Schoenherr**, Student, Christoph Ilies, M.D., Jan Höcker, M.D., Berthold Bein, M.D., University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

Analgesia Nociception Index (ANI) for detection of noxious stimulation during sevofluran-remifentanal anaesthesia Gruenewald M., **Schoenherr T.**, Herz J., Ilies C., Fudickar A., Bein B. University Hospital SH, Campus Kiel, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, Kiel, Germany

---



## Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanil anaesthesia

M. Gruenewald\*, C. Ilies, J. Herz, T. Schoenherr, A. Fudickar, J. Höcker and B. Bein

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Schleswig Holstein Campus Kiel,  
Schwanenweg 21, D-24105 Kiel, Germany

\* Corresponding author. E-mail: matthias.gruenewald@uksh.de

### Editor's key points

- Detecting inadequate analgesia under general anaesthesia can be difficult as pain is a subjective experience.
- Physiological responses to painful stimuli may be used as a surrogate marker of analgesia.
- The analgesia nociception index (ANI) did change in response to noxious stimuli in anaesthetized patients.
- Although the ANI was not useful in predicting inadequate analgesia, it does merit further study.

**Background.** Measurement of the balance between nociception and anti-nociception during anaesthesia is challenging and not yet clinically established. The Surgical pleth index (SPI), derived from photoplethysmography, was proposed as a surrogate measure of nociception. Recently, the analgesia nociception index (ANI) derived by heart rate (HR) variability was developed. The aim of the present study was to challenge the ability of ANI compared with SPI to detect standardized noxious stimulation during propofol–remifentanil anaesthesia.

**Methods.** After Ethics approval and informed consent, 25 patients were anaesthetized with propofol [bispectral index (BIS) 30–60]. A laryngeal mask (LMA) was inserted and remifentanil stepwise increased to effect-site concentrations ( $C_{e,remi}$ ) of 0, 2, and 4 ng ml<sup>-1</sup>. At each step, tetanic stimulation (STIM) was applied. ANI, SPI, BIS, HR, and mean arterial pressure (MAP) were obtained before and after LMA insertion and each STIM. Analysis was performed using Wilcoxon rank tests and calculation of prediction probabilities ( $P_K$ ).

**Results.** ANI and SPI, but not BIS, HR, or MAP, were significantly ( $P < 0.05$ ) changed at all examined steps. ANI response to STIM was (median [IQR])  $-24$  [ $-12$ – $35$ ],  $-30$  [ $-20$ – $-40$ ] and  $-13$  [ $-5$ – $-27$ ] at 0, 2 and 4 ng ml<sup>-1</sup>  $C_{e,remi}$ . However, prediction of movement to STIM was not better than by chance, as  $P_K$  values were 0.41 (0.08) for ANI and 0.62 (0.08) for SPI.

**Conclusions.** The two variables, ANI and SPI, enabled consistent reflection of stimulation during propofol–remifentanil anaesthesia. Nevertheless, ANI and SPI may improve detection but not prediction of a possible inadequate nociception–anti-nociception balance.

Clinicaltrials.gov Identifier. NCT01522508.

**Keywords:** analgesia; equipment, monitors; monitoring, depth of anaesthesia; monitoring, respiratory sinus arrhythmia; TIVA

Accepted for publication: 26 November 2012

Measurement of the effect of anaesthetic drugs may allow individual titration of anaesthetics leading to a decreased incidence of both over- and underdosage. This may significantly affect the outcome for patients. Processed variables of the electroencephalogram have been suggested for guidance of administration of hypnotics during anaesthesia. However, monitoring nociception, or better the nociceptive–anti-nociceptive balance, during anaesthesia and surgical stimulation has not yet been established. Routinely, administration of analgesics is guided by clinical experience and also somatic or autonomic responses, such as movement, sweating, heart rate (HR), or blood pressure increase.

A more reliable quantification of the nociceptive–anti-nociceptive balance has been attempted by analysing reflex pathways, skin vasomotor reflexes, pulse plethysmographic signal, pupillometry, and HR variability.<sup>1</sup> Further, computation of dose-dependent responses was introduced, taking into account the calculated concentrations of both hypnotics and opioids.<sup>2</sup> From a clinical point of view, a feasible measure of adequate anti-nociception would (i) detect a nociceptive–anti-nociceptive misbalance immediately, (ii) allow prediction of a nociceptive response to an upcoming stimulation, and (iii) be easy to install and to interpret (non-invasively).

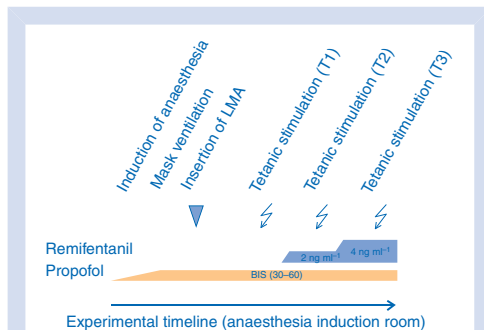
Recently, promising results of an index based on heart beat interval and pulse wave amplitude of the finger-photoplethysmographic signal (surgical pleth index, SPI) were reported.<sup>3–5</sup> More recently, a new variable called ‘analgesia nociception index’ (ANI) based on HR variability derived from the standard 5-lead electrocardiogram (ECG) was developed. Whereas ANI has been recently described in patients during laparoscopic surgery and labour,<sup>6, 7</sup> a standardized and comparative clinical evaluation during general anaesthesia with changing opioid concentration is missing.

The primary objective of this prospective study was to evaluate the influence of standardized noxious stimulation on ANI at different remifentanyl effect site concentrations ( $C_{e,remi}$ ) during propofol anaesthesia. Secondly, we examined whether ANI is dependent on  $C_{e,remi}$  and may enable a prediction of the response to noxious stimulation, such as HR increase or movement. This was to be evaluated in comparison with the previously described SPI.

## Methods

After obtaining approval of the institutional review board of the University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, and written informed consent, 25 patients with ASA physical status I or II, age between 18 and 65 years, undergoing elective surgery were enrolled. Patients were not included if they had a history of cardiac arrhythmia, neuromuscular or neurological disease, diabetes mellitus, use of medication or drugs that may affect autonomous regulation (e.g. beta-blocker, clonidine) or were pregnant. All patients were anaesthetized by experienced and certified staff anaesthetists.

Analysed variables were ANI, SPI, bispectral index (BIS), HR, non-invasive mean arterial blood pressure (MAP), and calculated effect site concentrations of anaesthetics.



**Fig 1** Experimental timeline. The study was performed in the anaesthesia-induction room. For induction of anaesthesia, propofol was administered until loss of consciousness and to achieve a bispectral index (BIS) value range between 30 and 60. The first stimulus was induced by insertion of an LMA, followed by three tetanic stimulations of the forearm at 0, 2, and 4 ng ml<sup>-1</sup> of remifentanyl effect site concentration.

ANI was derived by the CE-certified PhysioDoloris monitor (MetroDoloris, Lille, France), a non-invasive device that takes the online ECG analogue output from the patient monitor (S/5 Monitor, GE-Healthcare, Helsinki, Finland). ANI is calculated from analysis of HR variability, which is based on small beat-to-beat oscillations of the HR and described in detail elsewhere.<sup>8</sup> The calculated values of ANI range from 100 to 0, based on the degree of parasympathetic activation. 100 means a high parasympathetic modulation (low stress level) and 0 means extremely low parasympathetic modulation (high stress level). The PhysioDoloris monitor continuously displays an average measurement of ANI made over the previous 60 s.

SPI (formerly named surgical stress index) is a numerical index for monitoring the anti-nociceptive–nociceptive balance obtained by finger plethysmography reversely ranging between 0 (low stress level) and 100 (high stress level). A value of 50 represents a mean stress level during anaesthesia. SPI was originally developed during propofol–remifentanyl anaesthesia in gynaecological patients. A detailed description of SPI, including the algorithm, can be found elsewhere.<sup>3</sup> The finger clip for finger plethysmography was placed on the index finger of the left hand and connected to the anaesthesia monitor, visualizing SPI continuously.

Patients received no premedication before anaesthesia. After arrival in the operating theatre, standard monitoring (non-invasive blood pressure, ECG, pulse oximetry) and venous access via a forearm vein were established. All patients received an i.v. infusion of crystalloids (2–4 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>) during the entire study period. After preparing the skin of the forehead, the disposable BIS-XP Sensor (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA) was positioned according to the manufacturer’s recommendations. The BIS Sensor was connected with the respective M-BIS module of the S/5™ Anaesthesia Monitor (GE-Healthcare, Helsinki, Finland). The EEG was recorded continuously (smoothing rate of 15 s) from induction of anaesthesia until the end of the measuring period.

The study protocol is outlined in Figure 1. Following adequate preoxygenation, anaesthesia was induced with propofol (2 mg kg<sup>-1</sup>). After loss of the eyelash reflex, mask ventilation was performed followed by insertion of a laryngeal mask (LMA Unique™, LMA Deutschland GmbH, Bonn, Germany), which was defined as the first stimulus. Anaesthesia was maintained with a continuous infusion of propofol to achieve an acceptable level of hypnosis (BIS 30–60). Remifentanyl was increased step-by-step via a computer-assisted continuous infusion device (Alaris PK pump, Cardinal Health, Rolle, Switzerland; protocol by Minto, Schnider and Shafer)<sup>9</sup> to a  $C_{e,remi}$  of 0–2–4 ng ml<sup>-1</sup>. A steady-state period of at least 5 min was maintained at each  $C_{e,remi}$  before a standardized noxious stimulus was applied via tetanic stimulation (30 s, 60 mA, 50 Hz) above the ulnar side of the wrist using a standard muscle relaxometer (Innervator, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) at the opposite arm from the SPI sensor. Any event of purposeful movement, coughing,

chewing, or grimacing during or after stimulation was defined as 'movement'. Stimulation was immediately stopped when movement occurred, and if needed, a 30-mg propofol bolus given as rescue medication (did not cause exclusion of collected data). No visible stimulation response was regarded as 'no movement'. No neuromuscular blocking agents were administered during the entire study period. On the first postoperative day, all patients had a structured interview, and were asked by a blinded anaesthetist if they had any explicit memory or awareness, and the level of satisfaction with the overall procedure was determined using a 0–100 scale (100=totally satisfied).

### Statistical analysis

All variables were averaged the minute before stimulation and compared with the peak value within 2 min after the stimulus. Variables before and after stimulation were analysed by Wilcoxon signed-rank test with Bonferroni correction for multiple comparisons using commercially available statistics software (GraphPad Prism 5, Graphpad Software, Inc., San Diego, CA, USA). A *P*-value of <0.05 was considered statistically significant.

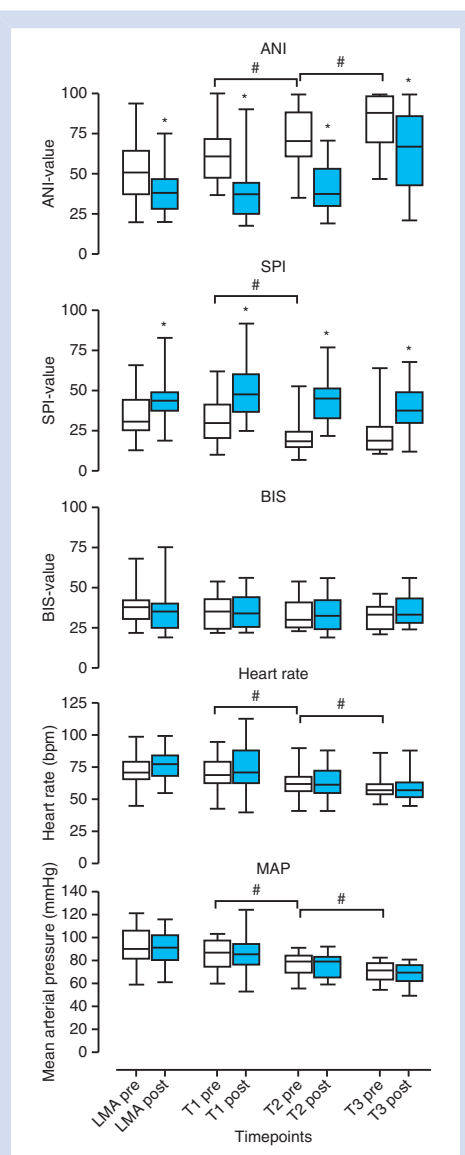
Furthermore, averaged data 1 min before stimulation were analysed to reveal whether they were able to predict a stimulus-induced event of an HR response >5 min<sup>-1</sup> as reported previously<sup>4</sup> or movement. Prediction probabilities (*P<sub>k</sub>*) were calculated using *P<sub>k</sub>MACRO* spread sheets as described by Smith et al.<sup>10</sup> A *P<sub>k</sub>* value of 1.0 or 0.0 means a total prediction of the event, whereas 0.5 means no better prediction than flipping a coin. Receiver-operating characteristic was used for calculation of the area under the curve and their respective statistical significance (*P*-value). Sample size was calculated based on published ANI studies to detect a stimulus-induced difference of 15%, with an alpha-error of 0.05 and 90% power.<sup>8</sup>

### Results

Twenty-five patients were included in this study. Therefore, data from 25 LMA insertions and a total of 75 noxious tetanic stimulations were finally analysed. Patient characteristic data are presented in Table 1. None of the patients had explicit memory of any event during anaesthesia; overall satisfaction of anaesthesia was median [inter-quartile range;

**Table 1** Patient characteristic data of patients and their physical status according to the American Society of Anesthesiologists (ASA). Data are mean (SD/range) or absolute numbers

	Patients (n=25)
Gender (f/m)	17/8
Age (years)	44 [24–67]
Height (cm)	169 (10)
Weight (kg)	72 (11)
Body Mass Index	25 (4)
ASA (I/II)	7/18



**Fig 2** Variables before (white boxes) and after (blue boxes) stimulation by either insertion of an LMA or tetanic stimulations of the forearm at 0, 2, and 4 ng ml<sup>-1</sup> remifentanyl effect site concentration (T1, T2, T3, respectively). Analgesia nociception index (ANI), surgical pleth index (SPI), bispectral index (BIS), HR, and mean arterial pressure (MAP). Data are median, IQR, and range. \**P*<0.05 vs. pre-stimulation value. #*P*<0.05 vs. lower remifentanyl concentration

IQR] 97 [86–100]. Twenty-four patients stated that they were willing to participate in a similar study in the future.

With regard to the calculated concentrations of remifentanyl, we found that ANI, HR, and MAP, but not SPI and BIS were significantly ( $P < 0.05$ ) dependent on tested  $C_{e,remi}$  as presented in Figure 2. ANI values before tetanic stimulation were median [IQR] 61 [48–72], 71 [61–88], and 88 [70–98] at 0, 2, and 4  $ng\ ml^{-1}$  of  $C_{e,remi}$ .

Insertions of LMA led to a significant decrease in ANI (from median [IQR] 51 [37–64.5] to 38 [28.5–46.5];  $P < 0.03$ ) and increase in SPI (from 31 [25.5–44] to 44 [37.5–49];  $P < 0.01$ ), induced change in ANI was median [IQR] 12 [7–34] and for SPI 11 [1–22]. BIS remained unchanged (38 [30.5–42] to 35 [25–40];  $P = 0.35$ ). Out of 25 LMA insertions we recorded 12 events of HR response and 6 events of movement.

Tetanic stimulations during 0, 2, and 4  $ng\ ml^{-1}$  of  $C_{e,remi}$  caused consistent changes in ANI and SPI, but not in BIS, HR, or MAP. All examined variables before and after stimulation at the different experimental steps are presented in Figure 2, individual plots of ANI are presented in Figure 3. The response to tetanic stimulation of pooled data, including the resulting differences ( $\Delta$ -values), are presented in Table 2.

Tetanic stimulation during 0, 2, and 4  $ng\ ml^{-1}$   $C_{e,remi}$  led to a respective decrease in ANI by median [IQR] 24 [12–35], 30 [20–40], and 13 [5–27];  $P < 0.05$  vs. stimulation at 0 and 2  $ng\ ml^{-1}$ , and also SPI increase by 18 [9–30], 23 [10–33], and 17 [8–26]. Out of 25 tetanic stimulations each at  $C_{e,remi}$  of 0, 2, and 4  $ng\ ml^{-1}$ , we detected 9, 5, and 1 events of HR response and 12, 5, and 1 events of movement, respectively. Therefore, stimulation was terminated earlier in the case of movement and reduced mean stimulation time ( $\pm$  sd), which was 18 (12), 26 (8) and 29 (5) s during respective  $C_{e,remi}$  of 0, 2, and 4  $ng\ ml^{-1}$ .

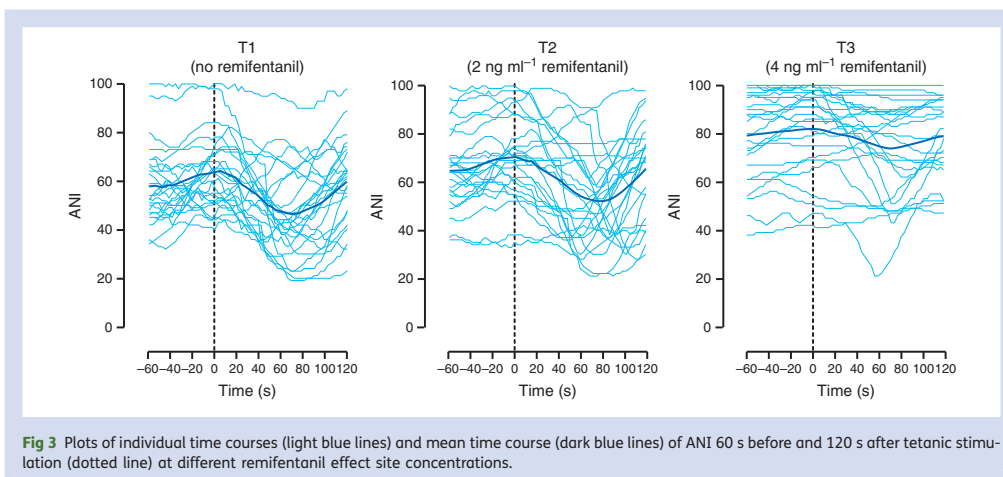
Maximum ANI decrease occurred [mean (sd)] 80 (31), 82 (23), and 79 (26) s after the start of stimulation at respective  $C_{e,remi}$  of 0, 2, and 4  $ng\ ml^{-1}$ .

Predictive power of variables to indicate HR response or movement because of LMA insertion and tetanic stimulation are presented in Table 3, using  $P_K$  values. Even though we detected several significant  $P_K$  values for HR, MAP, and calculated effect site concentrations, none of the tested variables consistently predicted the response to stimulation.

## Discussion

In this prospective clinical study, ANI enabled consistent detection of standardized noxious stimulation during propofol–remifentanyl anaesthesia. ANI values depended on  $C_{e,remi}$ , but did not allow the prediction of response to LMA insertion or tetanic stimulation.

During general anaesthesia, there is normally no conscious experience of painful stimulation. Analgesics, and most relevant opioids, are able to attenuate stimulation-induced signal transmission thereby providing nociceptive–anti-nociceptive balance.<sup>11</sup> Currently, administration of analgesics in clinical routine is based on anaesthesiologist's experience and often judged on clinical signs such as movement or unspecific autonomic responses (e.g. tachycardia or sweating). Development of monitoring devices for measurement of the nociceptive–anti-nociceptive balance has focused on reflex pathways and autonomic responses. Spinal cord reflex pathways (e.g. the monosynaptic H-reflex or the polysynaptic R-III reflex) may predict the response to noxious stimulation.<sup>12–13</sup> More complex and centrally mediated reflexes such as the pupillary dilation reflex have also shown to be dependent on opioid concentrations during anaesthesia.<sup>14</sup> However, clinical usefulness is limited because



**Fig 3** Plots of individual time courses (light blue lines) and mean time course (dark blue lines) of ANI 60 s before and 120 s after tetanic stimulation (dotted line) at different remifentanyl effect site concentrations.

**Table 2** Pooled data of analgesia nociception index (ANI), surgical pleth index (SPI), bispectral index (BIS), HR, mean blood pressure (MAP) and calculated propofol effect site concentration ( $C_{e_{prop}}$ ) in the period (60 s) before tetanic stimulation (pre-stimulation) and peak values (120 s) after tetanic stimulation (post-stimulation). Groups were compared using Wilcoxon signed rank test. \*\* $P < 0.001$  vs pre-stimulation. Change in variables is presented as  $\Delta$ -values in subgroups of patients who moved (movers) or did not move (non-movers) after tetanic stimulation. Data are median (IQR);  $\Delta$ -value represents post-stimulation – pre-stimulation difference

	All pre-stimulation (n=75)	All post-stimulation (n=75)	Movers $\Delta$ -value (n=57)	Non-movers $\Delta$ -value (n=18)
ANI	70 (58–90)	43 (32–61)**	–18 (–27 to –10)	–25 (–38 to –11)
SPI	22 (15–30)	45 (32–54)**	17 (5 to 20)	19 (8 to 30)
BIS	32 (25–40)	33 (27–43)]	1 (–1 to 3)	2 (–1 to 6)
HR (bpm)	63 (55–69)	62 (55–74)	1 (–2 to 6)	0 (–2 to 3)
MAP (mm Hg)	77 (69–85)	76 (67–83)	–2 (–8 to 2)	0 (–3 to 1)
$C_{e_{prop}}$ ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )	4 (3–5)	n.a.	4 (4 to 6)	4 (3 to 5)

**Table 3** Prediction probability ( $P_k$ ) for variables averaged 60 s before the tetanic stimulation and peak values within 120 s after LMA airway (LMA) insertion and tetanic stimulus of the forearm (30 s, 60 mA, 50 Hz) for analgesia nociception index (ANI), surgical pleth index (SPI), HR, mean arterial pressure (MAP), bispectral index (BIS) and effect site concentration of propofol ( $C_{e_{prop}}$ ) and remifentanyl ( $C_{e_{remi}}$ ). Variables were tested to predict an increase in HR ( $\Delta\text{HR} > 5$  bpm) or detection of movement. n.a., not applicable. Data are  $P_k$ -values (standard error) ( $P$ -value)

	LMA—insertion		Tetanic stimulation	
	HR response (12/25)	Movement (6/25)	HR response (15/75)	Movement (18/75)
ANI	0.66 (0.12) ( $P=0.18$ )	0.52 (0.14) ( $P=0.84$ )	0.38 (0.09) ( $P=0.06$ )	0.41 (0.08) ( $P=0.13$ )
SPI	0.32 (0.12) ( $P=0.13$ )	0.50 (0.15) ( $P=0.97$ )	0.60 (0.09) ( $P=0.37$ )	0.62 (0.08) ( $P=0.12$ )
BIS	0.40 (0.12) ( $P=0.38$ )	0.29 (0.13) ( $P=0.14$ )	0.34 (0.09) ( $P=0.08$ )	0.45 (0.08) ( $P=0.32$ )
HR	0.30 (0.11) ( $P=0.10$ )	0.58 (0.12) ( $P=0.59$ )	0.81 (0.06) ( $P < 0.01$ )	0.63 (0.08) ( $P=0.15$ )
MAP	0.53 (0.12) ( $P=0.79$ )	0.49 (0.15) ( $P=0.95$ )	0.72 (0.08) ( $P < 0.02$ )	0.70 (0.07) ( $P < 0.05$ )
$C_{e_{prop}}$	0.60 (0.12) ( $P=0.38$ )	0.50 (0.16) ( $P=0.97$ )	0.76 (0.06) ( $P < 0.01$ )	0.73 (0.06) ( $P < 0.01$ )
$C_{e_{remi}}$	n.a.	n.a.	0.34 (0.08) ( $P < 0.02$ )	0.29 (0.08) ( $P < 0.01$ )

they are difficult to obtain or cannot be measured continuously. Therefore, variables are being developed which use the clinically available standard anaesthesia monitoring such as ECG recordings (ANI) or pulse plethysmographic signal (SPI). During stable anaesthesia, the variation of heart beat interval is small and mainly influenced by respiratory sinus arrhythmia, whereas variability increases after stimulation.<sup>15</sup> The high-frequency component (HF) of the HR variability reflects parasympathetic modulation of the heart, which can be measured by filtering the beat-to-beat series in the HF domain [0.15–0.5 Hz]. As nociception increases, the parasympathetic tone decreases in response to the increased sympathetic activity, which in turn leads to a decrease of ANI.<sup>5</sup>

In the present study, only ANI and SPI, but not BIS, HR, or MAP, consistently detected stimulations induced by LMA insertion and tetanic stimulation. Consequently, these variables may add clinically important information regarding the present nociceptive–anti-nociceptive balance. We detected significant decreases of ANI during all tested  $C_{e_{remi}}$ , which were significantly attenuated during a remifentanyl plasma concentration of  $4 \text{ ng ml}^{-1}$ . Similarly, it has been described that stimulation-induced change of the HF component

during ‘adequate’ analgesia is attenuated in comparison with ‘inadequate’ or ‘light’ analgesia.<sup>8</sup> The developers have recently described that ANI is influenced by tetanic stimulation, trocar insertion, and pneumoperitoneum during anaesthesia, but did not examine change in ANI values nor different opioid concentrations.<sup>7</sup>

We recorded the maximum decrease in ANI  $\sim 80$  s after the stimulus occurred, thus markedly later as reported for SPI.<sup>4</sup> This is probably the result of the prolonged calculation time period, a possible drawback of the ANI method. We can confirm the existing results with regard to SPI monitoring, where a significant increase as a result of noxious stimulation was detected in various anaesthesia settings before.<sup>3,4,16</sup> Nevertheless, it must be considered that ANI and SPI are measures of the sympathetic response to nociceptive input. Therefore, many confounders of the sympathetic tone have to be taken into account. Actual data report possible effects of intravascular volume status,<sup>17</sup> posture,<sup>18</sup> medication,<sup>17,19</sup> and different level of consciousness.<sup>20</sup>

Stimulation response was not detected by BIS. It has been reported that processed EEG variables reflecting the hypnotic state may only show small changes after stimulation, unless a hypnotic arousal occurs.<sup>21</sup> However, the BIS index also

contains facial electromyographic signals. A very recent work has shown that a composite index (CVI) derived from BIS variability and the facial electromyogram may reflect inadequate anti-nociception during anaesthesia.<sup>22</sup>

In this study, we further found that ANI, HR, and MAP were dependent on  $C_{\text{remi}}$ . To our best knowledge, this is the first study of ANI during a controlled and standardized anaesthesia regimen with increasing remifentanyl concentrations. Previously, Luginbühl *et al.* have described the effect of different hypnotic and analgesic states on HR variability and shown that HF may be dependent on remifentanyl concentration,<sup>23</sup> which is in accordance with our findings. However, we recorded a large inter-individual variability in pre-stimulation ANI values, which may be associated with reduced sensitivity and specificity to depict an adequate threshold of the analgesic component during anaesthesia. Similar to a previous study during sevoflurane–remifentanyl anaesthesia, SPI depended on remifentanyl concentration from 0 to 2 ng ml<sup>-1</sup>, but not further on.<sup>4</sup> Concerning the dependency of HR and MAP on remifentanyl concentrations, it is well known that increasing remifentanyl concentrations have significant effects on haemodynamics.<sup>24</sup>

Additionally, we sought to examine whether a vegetative or somatic response to noxious stimulation can be predicted. None of the tested variables showed a consistent and clinically suitable prediction of the response to either LMA insertion or tetanic stimulation. In contrast to prediction of loss of consciousness, where  $P_K$ -values of 0.99 have been reported for BIS,<sup>25</sup> comparable prediction of nociception–anti-nociception balance has not yet been possible. We hypothesize that nociception–anti-nociception balance during the measurement period is most likely adequate, and then the additional noxious stimulation causes a sudden nociceptive input.

Nevertheless, we detected significant  $P_K$ -values for HR, MAP and calculated effect site concentrations of the anaesthetics propofol and remifentanyl. This is consistent with our previous results during sevoflurane–remifentanyl anaesthesia and likely reflects the anaesthetic drug effect.<sup>4</sup> It further emphasizes the potential of using the hypnotic–opioid interaction for evaluation of nociceptive balance as proposed by others.<sup>2</sup>

Some limitations of the present study should be noted. First, the study was performed in the anaesthesia induction room before the start of surgery and ANI was not evaluated during a specific surgical procedure. Therefore, values were recorded during steady-state conditions without any other type of stimulation apart from tetanic stimulation and LMA insertion. It is conceivable that activation and suppression of the autonomic system differs during surgery with permanent painful stimulation. Secondly, the maximum value of the measured variables in patients moving was probably underestimated because of termination of stimulation and application of rescue medication immediately upon movement. Thirdly, we excluded a considerable number of patients who are on concomitant medications such as beta-blockers and who may impair the predictive power of variables that are based on changes in HR. More studies are needed to

prove the effect of monitoring ANI for evaluation of nociceptive balance, anaesthetic drug consumption, emergence, and postoperative morbidity before drawing conclusions for the clinical benefit.

In conclusion, ANI monitoring based on the HF component of HR variability and SPI monitoring derived by finger photoplethysmography consistently indicated nociceptive response during propofol–remifentanyl anaesthesia and therefore provided additional information about nociceptive–anti-nociceptive balance. However, these variables did not enable prediction of the vegetative or somatic response to a noxious stimulus. Further investigations are needed to evaluate these variables during other anaesthesia regimens and to answer the question whether their monitoring will provide beneficial effects to the patients.

### Acknowledgement

The authors thank the nursing staff of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, especially Carsten Albers, Bernd Kuhr, and Birgit Zastrow for their exceptional support of the study.

### Declaration of interest

B.B. has received honoraria for consulting and giving lectures from GE Healthcare, the manufacturer of the SPI module.

### Funding

This work was supported by departmental funding only. The PhysioDoloris monitor and the SPI software were gratefully supplied by MetroDoloris, Lille, France and GE Healthcare, Helsinki, Finland. There was no payment depending on the results of the study nor was there any additional financial support.

### References

- Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; **20**: 161–80
- Luginbühl M, Schumacher PM, Vuilleumier P, *et al.* Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic–opioid interaction. *Anesthesiology* 2010; **112**: 872–80
- Huiku M, Uutela K, van Gils M, *et al.* Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; **98**: 447–55
- Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, *et al.* Influence of different remifentanyl concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 586–93
- Chen X, Thee C, Gruenewald M, *et al.* Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anaesthesia: a pilot study. *Anesthesiology* 2010; **112**: 1175–83
- Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, *et al.* The analgesia nociception index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth* 2012; **21**: 146–51
- Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; **26**: 289–94

- 8 Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anaesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; **2009**: 1840–3
- 9 Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; **86**: 24–33
- 10 Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; **84**: 38–51
- 11 Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, et al. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; **96**: 367–76
- 12 Rehberg B, Gruenewald M, Baars J, et al. Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anaesthesia using the spinal H-reflex. *Anesthesiology* 2004; **100**: 44–50
- 13 von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH. Utility of nociceptive flexion reflex threshold, bispectral index, composite variability index and noxious stimulation response index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia* 2012; **67**: 899–905
- 14 Larson MD, Kurz A, Sessler DI, et al. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997; **87**: 849–55
- 15 Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; **1**: 4303–6
- 16 Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol–remifentanyl infusion. *Br J Anaesth* 2007; **99**: 359–67
- 17 Bonhomme V, Uutela K, Hans G, et al. Comparison of the surgical pleth index with haemodynamic variables to assess nociception–anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; **106**: 101–11
- 18 Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, et al. The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia* 2012; **67**: 508–13
- 19 Hocker J, Broch O, Grasner JT, et al. Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *Br J Anaesth* 2010; **105**: 150–4
- 20 Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, et al. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; **105**: 533–7
- 21 Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004; **93**: 645–54
- 22 Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg* 2012; **114**: 759–70
- 23 Luginbuhl M, Ypparila-Wolters H, Rufenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; **98**: 728–36
- 24 Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; **90**: 161–7
- 25 Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W. Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol–remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 336–40

Handling editor: L. Colvin