

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Der Analgesia Nociception Index (ANI) während
potenziell schmerzhafter und sympathikotoner
Phasen von Operationen unter total
intravenöser Anästhesie in der Hals-Nasen-
Ohrenheilkunde**

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

vorgelegt von
Johannes Christian Dümmler
aus **Sulzbach-Rosenberg**

Kiel **2016**

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Fudickar, Klinik für
Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch, Klinik für
Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 25.07.2016

gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Renner, Klinik für
Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Messung der Balance zwischen Analgesie und Nozizeption	1
1.2. Fragestellung.....	2
2. Methoden	3
2.1. Methodische Grundlagen	3
2.1.1. Der Analgesia-Nociception-Index.....	3
2.1.1.1. Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Herzfrequenz.....	4
2.1.1.2. Einfluss von Adrenalin und Akrinor [®] auf die Herzfrequenz.....	4
2.1.1.3. Einfluss äußerer Reize auf das vegetative Nervensystem	5
2.1.1.4. Interpretation des ANI.....	5
2.1.2. Der bispektrale Index	7
2.1.2.1. Grundlagen der Elektroenzephalographie	7
2.1.2.2. Erfassung und Berechnung des bispektralen Index	7
2.1.2.3. Bilateraler und unilateraler BIS	8
2.1.2.4. Anästhetikawirkung auf den BIS.....	8
2.1.3. Zielgesteuerte Anästhetikaapplikation.....	8
2.2. Durchführung.....	9
2.2.1. Patientenkollektiv	9
2.2.2. Aufbau und Durchführung der Messung	10
2.2.3. Medikamente.....	11
2.2.4. Narkoseführung.....	12
2.2.5. Intraoperative Datenaufzeichnung	13
2.2.6. Auswertung	13
2.3. Statistik.....	14
3. Ergebnisse	15
3.1. Demographische Daten.....	15
3.2. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Spontanbewegungen	16
3.3. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Narkoseeinleitung	20
3.4. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Lokalanästhetikagabe	27
3.5. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Beginn der chirurgischen Maßnahmen.....	29

3.6. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Hypotonie und Vasopressorgabe	33
4.1. Wichtigste Ergebnisse der Studie:	35
4.2. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Spontanbewegungen	35
4.3. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Narkoseeinleitung	38
4.4. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Lokalanästhetikagabe	41
4.5. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Beginn der chirurgischen Maßnahmen.....	43
4.6. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Hypotonie und Vasopressorgabe	44
4.7. Verwendung des ANI zur Differenzierung von schmerzbedingter Hypertonie .	45
4.8. Limitationen	45
4.9. Schlussfolgerung	46
5. Zusammenfassung	47
6. Literaturverzeichnis	49
8. Danksagung	56

Abkürzungsverzeichnis

ANI	Analgesia Nociception Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
Δ BIS	Seitenunterschied zwischen linkem und rechtem BIS
BIS li	linksseitiger Bispektraler Index
BIS re	rechtsseitiger Bispektraler Index
BL Narkose	baseline Narkose
CARDEAN	cardiovascular depth of analgesia
Ce	effect site concentration
CO ₂	Kohlendioxid
Cp	plasma concentration
Cpt	plasma target concentration
EMG	Elektromyographie
HF	Herzfrequenz
hf	high frequency
HRV	Herzfrequenzvariabilität
Int.	Intubation
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
LA	Lokalanästhetikum
lf	low frequency
LOC	loss of consciousness
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
NIBD	nicht invasiv gemessener Blutdruck
OP	Operation
RE	Response Entropy
RN	response index of nociception
SE	State Entropy
SPI	Surgical Pleth Index
SpO ₂	periphere plethysmographische Sauerstoffsättigung
TCI	target controlled infusion
TIVA	total intravenöse Anästhesie
vs.	versus

1. Einleitung

1.1. Messung der Balance zwischen Analgesie und Nozizeption

Zwei der drei Elemente einer Narkose, die Immobilisation und die Hypnose können apparativ überwacht und gemessen werden. Der dritte Bestandteil einer Narkose, die Analgesie ist dagegen noch nicht messbar. Ob die für einen chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie erforderliche Analgesie ausreichend ist, wird nach wie vor anhand klinischer Symptome beurteilt. Arterielle Hypertension, Tachykardie, Tränenfluss, Schweißsekretion und ungewollte Bewegungen des Patienten gelten unter anderen als Zeichen unzureichender Analgesie. Da aber auch andere Ursachen wie zu geringe Hypnosetiefe, Medikamente, Umlagerung des Patienten oder Hypovolämie diese Symptome erzeugen können, wäre eine objektive Methode zur Messung der Analgesie hilfreich. Dadurch könnte die Dosierung von Analgetika genauer an den Bedarf angepasst werden.

Bei unzureichender Analgetikadosierung besteht die Gefahr von intraoperativer Wachheit mit Schmerzwahrnehmung und hämodynamischen Reaktionen (Bischoff & Rundshagen 2011). Bei zu hoher Analgetikadosis muss dagegen mit Komplikationen wie verlängerter Beatmungszeit und erhöhter Inzidenz von Aspiration und daraus resultierendem verlängerten Aufenthalt im Aufwachraum oder auf der Intensivstation gerechnet werden (Gruenewald & Ilies 2013).

Die intraoperative Analgesie hat auch Auswirkungen auf den akuten postoperativen Schmerz (Fechner et al. 2013) und auf die Entstehung von chronischem postoperativen Schmerz (Steyaert & De Kock 2012). Außerdem wird durch Schmerzen die postoperative Stressreaktion verstärkt und dadurch werden Morbidität und Mortalität erhöht (Bartoloni et al. 1995). Eine valide Methode zur objektiven Beurteilung der Analgesie und eine dadurch optimierte Dosierung der Schmerzmittel könnten somit zur Vermeidung von Komplikationen beitragen.

Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems ist die Abschätzung der Analgesie durch Messung der Aktivität des autonomen Nervensystems, da dieses durch Schmerzreize beeinflusst wird. Der Analgesia Nociception Index (ANI) ist ein Maß für die Aktivität des autonomen Nervensystems. Die Berechnung des ANI basiert auf der Messung der atemabhängigen und ohne Schmerzreize überwiegend parasympathisch regulierten Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability, HRV). Durch Nozizeption nimmt der sympathische Einfluss auf die HRV zu. Dadurch

bedingte Veränderungen der HRV verändern den ANI und dadurch werden Nozizeption und Analgesie messbar.

Da die Messung über das standardmäßig abgeleitete EKG ohne zusätzliche Maßnahmen am Patienten erfolgt, erfüllt der ANI als kostengünstige, unkompliziert anzuwendende und nicht invasive Methode einen Großteil der Ansprüche an ein optimales Monitoringverfahren. Zudem wurde der ANI bereits vielfach untersucht. Eine Reihe von Untersuchungen belegen eine im Vergleich zum bispektralen Index (BIS), zur Herzfrequenz und zum Blutdruck sensiblere Reaktion des ANI auf standardisierte Schmerzreize unter kontrollierten Studienbedingungen, wie auf die tetanische Stimulation des Nervus ulnaris (Jeanne et al. 2012; Gruenewald et al. 2013 & 2014). Zur Anwendbarkeit des ANI in der klinischen Praxis während eines chirurgischen Eingriffs mit unterschiedlichen und nicht standardisierten Reizen gibt es jedoch keine eindeutigen Ergebnisse (Boselli et al. 2014; Ledowski et al. 2014). Spezifische Messung der Nozizeption durch den ANI setzt voraus, dass intraoperativ nur mit Schmerzreizen verbundene Aktivierung des Sympathikus zu Veränderungen des ANI führt.

1.2. Fragestellung

In dieser observierenden Studie sollte untersucht werden, ob nur während potenziell schmerzhafter Phasen oder auch während potenziell sympathikotoner Phasen ohne Veränderung der Schmerzintensität während Operationen unter total intravenöser Anästhesie in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Veränderungen des ANI auftreten. Dazu sollte analysiert werden, ob nur während Intubation und Spontanbewegung in Narkose signifikante Änderungen des ANI zu beobachten sind oder auch Interventionen mit potenzieller Beeinflussung des Sympathikus ohne Schmerzreize, nämlich Lokalanästhetikainjektion mit Adrenalinzusatz und Gabe von Cafedrin/Theodrenalin zu signifikanten Änderungen des ANI führen. Zusätzlich sollte explorativ untersucht werden, ob die genannten Phasen auch mit Änderungen des BIS, des Blutdrucks und der Herzfrequenz verbunden sind.

2. Methoden

2.1. Methodische Grundlagen

2.1.1. Der Analgesia-Nociception-Index

Der ANI (MetroDoloris, Loos, Frankreich) ist eine Methode zur Messung der perioperativen Nozizeption durch Analyse der HRV und des Parasympathikotonus.

Die HRV wird aus der Variabilität der Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Herzaktionen (RR-Intervalle) berechnet. Eine Änderung der HRV muss nicht mit einer Änderung der Herzfrequenz (HF) einhergehen (Malik et al. 1996). Die Einheit der HRV ist Hertz (1/s).

Die HRV unterliegt dem Einfluss des Sympathikus und des Parasympathikus. Während Allgemeinanästhesien wird das vegetative Nervensystem durch Medikamente und durch operative Schmerzreize beeinflusst. Dadurch wird auch die HRV verändert. Untersuchungen ergaben, dass je nach dominierendem vegetativen Einfluss (Sympathikus / Parasympathikus) die HRV in unterschiedlichen Bereichen beeinflusst wird. Man unterscheidet einen Bereich mit hoher Variabilität von einem Bereich niedriger Variabilität. Hohe HRV wird durch parasympathische Modulation hervorgerufen und liegt im Bereich von 0,15 - 0,4 Hz (high frequency - hf). Verändert sich der vegetative Einfluss zugunsten des Sympathikus, so verringert sich die Variabilität und verschiebt sich in den Bereich zwischen 0,04 - 0,15 Hz (low frequency - lf) (Malik et al. 1996). Schmerzreize verursachen eine Abnahme der HRV im hf-Bereich (0,15 – 0,4 Hz) durch schmerzbedingte Verringerung des Parasympathikotonus (Miu et al. 2009; Appelhans & Luecken 2008). Bei unzureichender Analgesie kommt es deshalb zu einer Abnahme des Parasympathikotonus und dadurch zu einer Reduktion der HRV im hf-Bereich (Logier et al. 2010).

Die Grundlage des ANI ist die indirekte Messung des Parasympathikotonus anhand der Analyse der respiratorischen Sinusarrhythmie. Die von den Atemzyklen abhängigen physiologischen Herzfrequenzschwankungen sind parasympathisch moduliert und liegen somit vor allem im hf-Bereich. Nimmt der Parasympathikotonus zum Beispiel durch Schmerzreize zugunsten des Sympathikotonus ab, überwiegt die HRV im lf-Bereich. Diese Änderung misst der ANI und er ist somit ein indirektes Maß des aktuell vorherrschenden Parasympathikotonus, welcher wiederum das Analgesieniveau eines narkotisierten Patienten widerspiegelt, solange der Parasympathikotonus nicht zusätzlich durch andere Faktoren verändert wird.

2.1.1.1. Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Herzfrequenz

Bei kardial gesunden Individuen wird die HF durch den Sinusknoten bestimmt. Je nach Situation müssen das Herzzeitvolumen und somit meistens auch die HF angepasst werden. Dies erfolgt durch Beeinflussung des Sinusknoten über postganglionäre Nervenfasern des Sympathikus und Parasympathikus. Durch Ausschüttung von Acetylcholin aus parasympathischen Nervenendigungen wird am Sinusknoten ein über muskarinische Rezeptoren vermittelter negativ chronotroper Effekt erzielt. Bei Aktivierung des Sympathikus kommt es dagegen zu einer Herzfrequenzzunahme. Diese wird einerseits durch direkte nervale Aktivierung an postsynaptischen β_1 -Rezeptoren des Sinusknoten über den Transmitter Noradrenalin hervorgerufen. Andererseits geschieht dies indirekt über die Blutbahn nach Ausschüttung der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark (Klinke & Silbernagl 2000).

2.1.1.2. Einfluss von Adrenalin und Akrinor[®] auf die Herzfrequenz

Während der in dieser Studie beobachteten Operationen wurden Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz und Akrinor[®] verwendet. Adrenalin und Akrinor[®] wirken sympathomimetisch und beeinflussen HF und HRV.

Adrenalin stimuliert als Sympathomimetikum mit einer Wirkdauer von ein bis zwei Minuten α -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren (Karow & Lang-Roth 2008). Vor allem aufgrund seiner positiv chronotropen und dromotropen Wirkung kommt es zu einer Veränderung der HF und der HRV.

Akrinor[®] enthält die Substanzen Theodrenalin (10 mg / 2 ml) und Cafedrin (200 mg / 2 ml). Durch überwiegende Stimulation von β_1 - und β_2 -, aber auch von α_1 -Rezeptoren kommt es durch positiv inotrope und vasokonstriktorische Wirkung zu einem Anstieg des Blutdrucks (Karow & Lang-Roth 2008). Durch Stimulation von β_1 -Rezeptoren kann es auch zu einer Erhöhung der HF kommen.

Die Gabe von Adrenalin und Akrinor[®] simuliert somit eine Steigerung des Sympathikotonus und eine Abnahme des Parasympathikotonus und hat damit möglicherweise Auswirkungen auf die Messung des ANI.

2.1.1.3. Einfluss äußerer Reize auf das vegetative Nervensystem

In der Medulla oblongata liegen neuronale Kerne, welche die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus steuern. Absteigende Bahnen im Hinterseitenstrang mit Ursprung in der ventrolateralen Medulla haben einen modulierenden Einfluss auf präganglionäre Neurone des Sympathikus im Rückenmark. Der überwiegende Anteil des Parasympathikus besteht aus dem Nervus vagus, welcher auch die HF beeinflussende Fasern, die Rami cardiaci, mit sich führt. Deren Ursprung liegt in zwei Kernen in der Medulla oblongata, im Nucleus dorsalis nervi vagi und im Nucleus ambiguus. In der Medulla oblongata enden aber nicht nur Afferenzen aus der Peripherie, sondern auch aus zentralnervösen Arealen, welche wiederum durch äußere Reize, Schmerzen und andere Sinneswahrnehmungen, aber auch durch Emotionen beeinflusst werden (Klinke & Silbernagl 2000). Die dem ANI zugrundeliegende, auf einen Schmerzreiz folgende vegetative Reaktion mit Änderung der HRV, kann dadurch erklärt werden.

2.1.1.4. Interpretation des ANI

Der ANI ist ein dimensionsloser Wert zwischen 0 und 100. Ausreichende Analgesie während Allgemeinanästhesien wird bei einem ANI zwischen 50 und 70 angenommen, da in diesem Bereich und darüber die Wahrscheinlichkeit einer durch einen Schmerzreiz hervorgerufenen motorischen, hämodynamischen, oder vegetativen Reaktion des Patienten sehr gering sein soll. Bei Werten unter 50 soll die Wahrscheinlichkeit einer schmerzbedingten Reaktion dagegen sehr hoch sein (MetroDoloris, Loos, Frankreich). Der für eine Allgemeinanästhesie angemessene Bereich soll im oberen Bereich über 50 liegen (Jeanne et al. 2009; MetroDoloris, Loos, Frankreich).

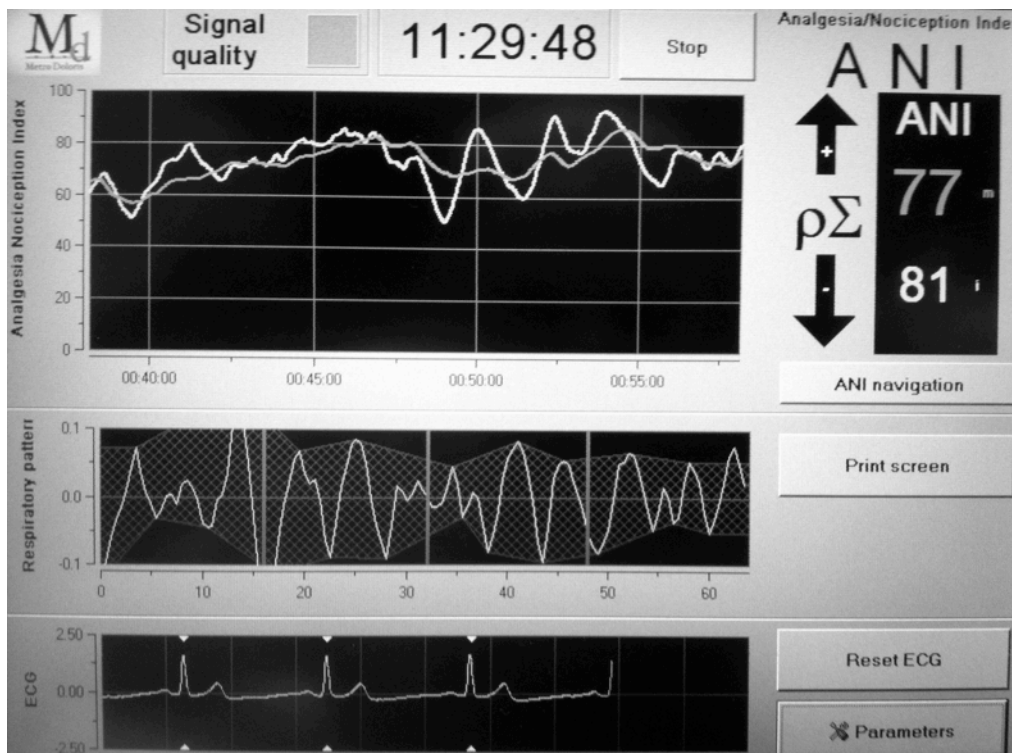


Abbildung 1: Display eines Analgesia-Nociception-Index Monitors (ANI) in Betrieb während Allgemeinanästhesie. In der oberen Bildhälfte am rechten Displayrand sind als Parasympathikotonus $\rho\Sigma$ der aktuelle (81 i) und der mittlere ANI (77 m) angegeben. Links daneben unter der Signalqualität (grün = gut; rot = unzureichend/Artefakte), der aktuellen Uhrzeit und der „Stop“ Taste (Anhalten, bzw. Abbrechen der Messung) ist der Verlauf des ANI (rot: Mittelwert über zwei Minuten; gelb: aktueller Wert) über 20 Minuten angezeigt. Im mittleren Displaybereich wird die als „Respiratory pattern“ bezeichnete, normalisierte und von der respiratorischen Sinusarrhythmie abhängige Herzfrequenzvariabilität (HRV) über 64 Sekunden (X-Achse) dargestellt. Die Einheit der HRV auf der Y-Achse ist „normalized unit“ (-0,1 bis 0,1). Im unteren Displayabschnitt ist das EKG-Signal mit automatischer R-Zackenerkennung (kleine gelbe Dreiecke über und unter der R-Zacke) abgebildet. Am rechten Displayrand sind verschiedene Bedienelemente angeordnet (ANI navigation: Durchsuchen des Verlaufes; Print screen: Erstellen und Drucken eines Bildschirmfotos; Reset ECG: Erneuerung der EKG-Aufzeichnung, z.B. bei Artefakten; Parameters: Einstellung Uhrzeit/Datum, Markierung des Verlaufes mit Markern für Intubation, Schnitt, etc.)

2.1.2. Der bispektrale Index

2.1.2.1. Grundlagen der Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist die Messung neuronaler, elektrischer Aktivität des Gehirns. Bereits 1924 entwickelte Hans Berger in Jena die Elektroenzephalographie und veröffentlichte sie 1929 (Berger 1929).

Das normale EEG besteht aus wellenförmigen Potenzialschwankungen unterschiedlicher Wellenlänge und -frequenz. Die dominierenden Formen im Wachzustand sind Beta (β) und Alpha (α)-Wellen. α -Wellen werden bei entspannter Wachheit mit geschlossenen Augen registriert und gehen beim Öffnen der Augen in β -Wellen über. Bei Erwachsenen und Kindern ab dem fünften Lebensjahr sind β -Wellen das physiologische Muster bei Wachheit. Mit abnehmender Wachheit kommt es zu einer Zunahme der Wellenlänge und der Amplitude. Bei tiefer Entspannung, oder Sedierung treten zunächst Theta (θ)-Wellen und bei zunehmender Narkosetiefe Delta (δ)-Wellen auf (Zschocke 2002; Poeck & Hacke 2006). Ein sehr flaches bis isoelektrisches EEG, welches nur noch durch einzelne neuronale Aktivitäten durchbrochen wird, bezeichnet man als *Burst-Suppression*. Sind keine elektrischen Aktionen mehr vorhanden, spricht man von *cortical silence*, oder isoelektrischem EEG.

2.1.2.2. Erfassung und Berechnung des bispektralen Index

Der BIS (BIS™ Vista, Covidian, Mansfield, MA, USA) ist eine Methode zur Überwachung der Narkosetiefe während Allgemeinanästhesien durch automatische EEG-Auswertung.

Zur Messung des BIS wird das EEG über dem frontalen Kortex mittels spezieller 2- oder 4-Kanal Sensoren abgeleitet. Aus diesen EEG-Rohdaten wird ein dimensionsloser Wert berechnet, welcher im Bereich zwischen Null und 100 liegt. Wache Individuen weisen hohe Werte auf, welche mit zunehmender Sedierungs- bzw. Narkosetiefe abnehmen und bei Null einem isoelektrischen EEG entsprechen. Für Allgemeinanästhesien zur Durchführung chirurgischer Eingriffe wird eine adäquate Narkosetiefe im Bereich zwischen 40 und 60 angenommen (Glass et al. 1997; Kerssens et al. 2001).

Der genaue Algorithmus zur Berechnung des BIS-Wertes ist ein Betriebsgeheimnis des Herstellers und wurde bisher nicht veröffentlicht.

2.1.2.3. Bilateraler und unilateraler BIS

Der herkömmliche BIS™ Complete 2-Channel Monitor (BIS Vista, Covidian, Mansfield, MA, USA) erfasst mittels spezieller Sensoren unilateral das Roh-EEG im Bereich des Frontalhirns. Die jeweils kontralaterale Hemisphäre wird dabei nicht berücksichtigt. Eventuelle Differenzen neuronaler Aktivität zwischen den beiden Gehirnhälften werden somit nicht detektiert und es besteht die Gefahr der Fehleinschätzung des Bewusstseinsgrades (Fudickar et al. 2011). Eine Alternative bietet der BIS™ Complete 4-Channel Monitor (BIS Vista, Covidian, Mansfield, MA, USA). Mit diesem Gerät werden beide Hemisphären gleichzeitig erfasst und eventuelle Seitenunterschiede dargestellt.

2.1.2.4. Anästhetikawirkung auf den BIS

Durch die hypnotisierenden Eigenschaften von Anästhetika werden das EEG und somit auch der BIS-Wert verändert. Die EEG-, bzw. BIS-Veränderungen durch die Gabe eines Opioids sind sowohl von der Ausprägung der Adaptation des Patienten an Opioiden und der Opioidmenge, als auch vom Opioidtyp und den aktivierten Rezeptoren abhängig. Aufgrund der im Normalfall geringen sedierenden Wirkung beobachtet man keinen signifikanten Abfall des BIS-Wertes (Manyam et al. 2007). Nach Gabe eines Narkotikums in hypnotischer Dosis ist eine rasche Veränderung im EEG zu beobachten. Wie bereits beschrieben nimmt die Amplitude der Wellen zu, wohingegen die Frequenz abnimmt. Es treten θ - und δ -Wellen auf. Bei sehr tiefer Narkose kommt es zur *Burst-Suppression*, oder zum isoelektrischen EEG. Diese EEG-Veränderungen spiegeln sich im BIS wieder (Wilhelm et al. 2006).

2.1.3. Zielgesteuerte Anästhetikaapplikation

Um individuell möglichst genaue Anästhetikaspiegel und -wirkungen zu erreichen können für eine totalintravenöse Anästhesie (TIVA) computergesteuerte Spritzenpumpen verwendet werden. Bei einer Target Controlled Infusion (TCI) Pumpe (CareFusion Switzerland, Rolle, Schweiz) wird der Pumpe eine gewünschte Plasmazielkonzentration (C_{pt} – Concentration plasma target) vorgegeben. Die Pumpe berechnet und appliziert die zum Erreichen und Erhalten der C_{pt} nötige Dosis. Das zur Berechnung der Plasmakonzentration hinterlegte Rechenmodell basiert auf einem pharmakologischen Drei-Kompartiment-Modell und empirischen Daten. Anhand der eingegebenen Daten des Patienten (Gewicht und Alter) werden

Dosis und der theoretische Medikamentenspiegel im Blutplasma (C_p – Concentration plasma) und im ZNS (C_e – Concentration effect site) kontinuierlich berechnet und angezeigt (Holas 1997; Glen 1998). Außerdem werden die aktuelle Dosisrate (mg/kg KG/h) und Laufrate (ml/h) ebenso wie die errechnete theoretische Restzeit bis zum Erwachen ($C_e = 0,8 \mu\text{g/ml}$) bestimmt und angezeigt. Die Narkosetiefe wird durch Verstellen der C_{pt} angepasst.

Eine weitere Möglichkeit eine genaue und patientenadaptierte Dosierung von Anästhetika zu erreichen besteht in der Verwendung einer TIVA Pumpe (CareFusion Switzerland, Rolle, Schweiz). Nach Eingabe der Konzentration der Medikamentenlösung, des Körpergewichtes des Patienten und der gewünschten Dosis in $\mu\text{g/kg KG/min}$ errechnet die Pumpe die an das Körpergewicht adaptierte Infusionslaufrate in ml/h.

2.2. Durchführung

2.2.1. Patientenkollektiv

Es wurden Patienten beider Geschlechter im Alter von über 18 Jahren unter folgenden Voraussetzungen in die Untersuchung eingeschlossen.

- Einschlusskriterien
 - Elektive Operationen in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik in Allgemeinanästhesie
 - Alter mindestens 18 Jahre
 - Patienten mit ASA Status I, II, oder III
 - Body Mass Index zwischen 17 und 32 kg/m^2

- Ausschlusskriterien
 - Notfalloperationen
 - BIS-Monitoring aufgrund des OP-Gebietes nicht möglich
 - Fehlender Sinusrhythmus
 - Arterielle Hypertonie
 - Anamnese chronischer Schmerzen
 - Anamnese neurologischer Vorerkrankungen

2.2.2. Aufbau und Durchführung der Messung

Die Vorbereitung und Narkoseeinleitung aller Patienten wurden im Operationssaal durchgeführt, um eine lückenlose Überwachung und Datenerhebung zu gewährleisten. Nach Ankunft des Patienten wurden anhand der für das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Kiel modifizierten „Surgical Safety Checklist“ der World Health Organisation die wichtigsten Voraussetzungen zur Operation und Narkose überprüft. Anschließend wurde während des Anlegens einer Venenverweilkanüle am Handrücken oder Unterarm die für die Narkoseführung notwendige Vitalparameterüberwachung begonnen. Diese umfasste ein 5-Kanal-EKG mit ST-Strecken-Analyse, die Messung des nicht invasiven Blutdrucks (NIBD), die periphere Pulsoxymetrie (SpO₂) und die rektale Messung der Körpertemperatur. Sowohl zur Messung der Vitalparameter, als auch für die Narkosedurchführung wurde das S/5™ ADU Narkosegerät (GE Healthcare Finland Oy, Helsinki, Finnland) verwendet.

Nach Reinigung und Entfettung der Stirnhaut mittels alkoholischer Desinfektionslösung (desderman® pure, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) wurde ein BIS-Sensor am noch wachen Patienten nach Herstellervorgaben angebracht (Abbildung 2). Das für den ANI-Monitor nötige EKG-Signal wurde über eine rückwärtig am Narkosegerät gelegene Schnittstelle (X7) mittels eines speziellen Adapterkabels (MetroDoloris, Loos, Frankreich) abgeleitet.



Abbildung 2: Anbringung des bilateralen Sensors des bispektralen Index (BIS).

Nach Selbsttest und Autokalibrierung des BIS- und des ANI-Monitors, wurden sowohl BIS (BIS links, BIS rechts) und ANI (ANI aktuell, ANI Mittelwert) als auch die HF und der arterielle Mitteldruck (MAD) des wachen Patienten notiert. Danach wurde die Narkose eingeleitet (siehe 2.2.4.). Während der Einleitungsphase und bis eine Minute nach Intubation wurden die genannten Werte, der Grad der Muskelrelaxierung (siehe 2.2.4.) und die Dosisraten der Narkosemedikamente minütlich dokumentiert.

Zwischen einer Minute nach Intubation und Beginn der chirurgischen Maßnahmen wurde ein Ausgangswert aller Parameter in Narkose aufgenommen. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Werte alle fünf Minuten bis nach Extubation notiert.

2.2.3. Medikamente

Als Prämedikation erhielten alle Patienten 7,5 mg Midazolam per os (Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Zur Allgemeinanästhesie wurde eine TIVA mittels eines Hypnotikums und eines Opioids gewählt. Zur Narkoseinduktion und – aufrechterhaltung wurde Propofol 1 % (2,6-Diisopropylphenol, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verabreicht. Als Opioid wurde das kurzwirksame Remifentanyl (GlaxoSmithKlein GmbH & Co KG, München, Deutschland) in einer Dosierung von 0,3 – 0,5 µg/kg KG/min verwendet. Zur Muskelrelaxierung für die endotracheale Intubation wurde das mittellang wirkende, nicht depolarisierende Rocuroniumbromid in einer Dosierung von 0,6 mg/kg KG (Essex Pharma GmbH, München, Deutschland) eingesetzt.

Hypotonien wurden fraktioniert mit der Gabe von 0,25 – 1 ml Akrinor® (AWD.pharma GmbH & Co.KG, Radebeul, Deutschland) symptomatisch behandelt. Zur Therapie von Bradykardien wurden 0,5 mg Atropin (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), gegebenenfalls wiederholt, eingesetzt.

Zur Schmerztherapie erhielten alle Patienten vor Narkoseausleitung intravenös 1 g Paracetamol (Rotexmedica GmbH, Trittau, Deutschland) und für die weitere postoperative Schmerztherapie bei Bedarf 3,75 mg Piritramid (JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss, Deutschland) intravenös im Aufwachraum bis zur Schmerzfreiheit.

Vor dem Hautschnitt wurden durch den Chirurgen 2 - 6 ml Articain / Adrenalin (10 mg/ml / 0,006 mg/ml, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt a. M., Deutschland) zur Lokalanästhesie in das OP-Gebiet infiltriert.

2.2.4. Narkoseführung

Nachdem alle unter Punkt 2.2.2. beschriebenen zur Narkosedurchführung nötigen Vorbereitungen getroffen waren und der Patient ausreichend präoxygeniert war, wurde über die TIVA-Pumpe das Opioid (Remifentanyl) in einer Dosis von 0,3 µg/kg KG/min appliziert. Eine Minute danach begann die Gabe des Narkotikums (Propofol) über eine TCI-Pumpe. Die initiale Cpt des Propofol von 2,0 µg/ml wurde zum Erreichen einer adäquaten Narkosetiefe (Bewusstlosigkeit, erloschene Schutzreflexe, Atemstillstand) bei Bedarf erhöht oder reduziert. Nach Eintreten von Bewusstlosigkeit (Erlöschen des Lidreflexes) und Atemstillstand und bei problemlos durchzuführender Maskenbeatmung, erfolgte die Muskelrelaxierung mit Rocuronium. Frühestens nach 90 Sekunden wurde die endotracheale Intubation durchgeführt. Anschließend wurde die Tubuslage durch endtidale CO₂-Messung und Auskultation der Lunge kontrolliert. Die maschinelle Beatmung wurde druckkontrolliert mit einem Tidalvolumen von 6-8 ml/kg KG bezogen auf das Normalgewicht (Körpergröße in cm – 100) durchgeführt und das endexpiratorische CO₂ im Bereich zwischen 35 und 40 mmHg gehalten.

Zur klinischen Einschätzung der Narkosetiefe wurden der systolische und mittlere arterielle Blutdruck, die HF und besondere Ereignisse, wie vegetative und muskuläre Antworten des Patienten auf chirurgische und andere äußere Reize verwendet. Des Weiteren wurde der BIS-Wert (BIS-Ziel: 35 bis 45) zur Einschätzung der Narkosetiefe herangezogen. Die Messung des ANI hatte keinen Einfluss auf die Narkoseführung.

Außerdem wurde der Grad der Muskelrelaxierung gemessen. Dieser wurde durch den „train-of-four“ (TOF) mittels des Relaxometers Innervator (Fisher & Paykel Healthcare Inc., CA, USA) bis zum Zeitpunkt der kompletten muskulären Regeneration kontrolliert.

Bei nicht ausreichender Narkosetiefe wurde die Cpt an der TCI Pumpe in Schritten von 0,2 µg/ml erhöht. Bei zu tiefer Narkose erfolgte die Reduzierung der Cpt in gleichen Schritten.

Traten klinische Anzeichen zu geringer Analgesie auf, wie steigender Blutdruck, Tachykardie und vegetative Symptome (erhöhte Transpiration bei normaler Körpertemperatur, Tränenfluss, Muskelbewegungen), wurde die Dosisrate der TIVA Pumpe nach Applikation eines Remifentanylbolus (0,5 µg/kg KG) um 0,05 µg/kg KG/min erhöht.

2.2.5. Intraoperative Datenaufzeichnung

Neben der Dokumentation von ANI, BIS, MAD, HF und besonderer intraoperativer Ereignisse wurden die Werte des BIS und des ANI zur Datensicherung zusätzlich auf einer im jeweiligen Monitor installierten Festplatte gespeichert und postoperativ auf eine externe Festplatte übertragen.

2.2.6. Auswertung

Die während der Einleitung dokumentierten Werte (wie in 2.2.2. beschrieben) sowie BIS, ANI, HF und MAD zehn Minuten vor bis zehn Minuten nach den in Tabelle 1 definierten intraoperativen Ereignissen wurden in die Auswertung einbezogen.

Intraoperatives Ereignis	Definition
Intubation	Zeitpunkt der Laryngoskopie und der endotrachealen Intubation
Gabe Lokalanästhetikum	Zeitpunkt der subkutanen /-mukösen Infiltration von Lokalanästhetikum
Vasopressorgabe	Applikation von Akrinor®
Spontanbewegungen des Patienten	Intoleranz gegenüber der Beatmung (Husten, Pressen), Bewegungen der Extremitäten und des Kopfes

Tabelle 1: Definition relevanter intraoperativer Ereignisse.

2.3. Statistik

Für die statistische Auswertung der Daten wurde kommerziell erhältliche Software verwendet (GraphPad Prism, Version 5.01, Graph Pad Software, San Francisco, CA, USA).

Zunächst wurde die Normalverteilung der Daten mittels D'Agostino & Pearson-Test überprüft. Parametrische Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Nichtparametrische Daten wurden als Median \pm Range dargestellt. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus p von Veränderungen im zeitlichen Verlauf der Parameter ANI, BIS, MAD, und HF wurde der One-way ANOVA Test mit der Zeit als Faktor angewandt. Zum Vergleich von ANI, BIS, MAD und HF an jeweils zwei verschiedenen Zeitpunkten wurde der gepaarte zweiseitige t -Test angewandt. Bei nicht normal verteilten Daten wurde dazu der Wilcoxon-signed-rank-Test (gepaarte Datensätze) bzw. der Mann-Whitney-Test (nicht gepaarte Datensätze) verwendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als signifikant definiert. Mehrfaches Testen wurde durch Bonferroni-Korrektur berücksichtigt.

Zur Abschätzung der erforderlichen Fallzahl wurde eine Arbeit von Grünewald et al. aus dem Jahr 2013 zu Grunde gelegt. In dieser Arbeit wurde, basierend auf einer Voruntersuchung von Jeanne et al., eine Fallzahl von 25 Patienten als ausreichend eingeschätzt, um eine Differenz des ANI von 15 % mit einem $\alpha < 0,05$ und $\beta > 0,9$ zu ermitteln (Grünenewald et al. 2013; M. Jeanne et al. 2009). Da außer der Häufigkeit der Intubation die Häufigkeit der relevanten Ereignisse in der Klinik nicht bekannt war, wurde nach Abschätzung der Häufigkeit der Ereignisse nach klinischer Erfahrung angenommen, dass eine Fallzahl von 80 Patienten ausreichen würde, um eine Fallzahl von über 25 für die relativ häufigen Ereignisse Akrinorgabe und Lokalanästhetikagabe zu erreichen.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

In diese beobachtende Studie wurden zunächst 91 erwachsene Patienten eingeschlossen, die sich einer elektiven Operation in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde unterziehen mussten. Die Datensätze von drei Patienten wiesen EKG-Artefakte auf und sieben Patienten wurden aufgrund eines Body Mass Index über 32 kg/m^2 nachträglich ausgeschlossen. Somit wurden die Datensätze von 81 Patienten, davon 36 weiblichen und 45 männlichen Geschlechts, in die Auswertung eingeschlossen. Eine Zusammenfassung der demographischen Daten ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Alter (Jahre)	51,9 ± 17,4
Gewicht (kg)	75,7 ± 12,9
Größe (cm)	173,2 ± 9,9
Body mass index (kg KG / m ²)	25,1 ± 3
Geschlecht männlich/weiblich (n)	45 / 36
ASA I / II / III (n)	18 / 52 / 11
OP-Dauer (min)	108,6 ± 52,1
OP-Seite rechts (n)	13
OP-Seite links (n)	21
OP-Seite mittig (n)	47

Tabelle 2: Demographische Daten (Mittelwert ± Standardabweichung, n = Anzahl).

Während der Messungen kam es zu keinem ungewollten Zwischenfall, der zum Ausschluss aus der Studie geführt hätte. Alle Operationen und Narkosen wurden komplikationslos durchgeführt. Die operativen Eingriffe und deren Lokalisation sind in Tabelle 3 aufgelistet. Dabei lagen die Operationsgebiete bei 46 Eingriffen zentral auf der kraniokaudalen Körperachse und bei 35 Eingriffen unilateral links, bzw. rechts.

Operation	OP-Gebiet	Lokalisation	Fallzahl (n)
Septumplastik	Nase	Zentral	20
Turbinektomie	Nase	Zentral	3
Nasennebenhöhlen- Operation	Nase	Zentral	8
Laserresektionen	Nase, Mundraum, Pharynx	Zentral	7
Tonsillektomie	Pharynx	Zentral	3
Mikrolaryngoskopie	Pharynx, Larynx	Zentral	2
Funktionelle Septorhinoplastik	Nase	Zentral	1
Fistelverschluss nach Laryngektomie	Hals	Zentral	1
Dakrozystorhinostomie	Tränenkanal, Nase	Zentral	2
Tympanoplastik	Ohr	Unilateral	11
Cochleaimplantat	Ohr	Unilateral	12
Mastoidektomie	Mastoid, Ohr	Unilateral	2
Gehörgangs-OP	Ohr	Unilateral	7
Neck dissection	Hals	Unilateral	2

Tabelle 3: Anzahl der jeweils durchgeführten Operationen und Lokalisation des OP-Gebietes.

3.2. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Spontanbewegungen

Bei 10 Patienten wurden insgesamt 11 Spontanbewegungen registriert. Die 5-minütlich erfassten Werte von ANI, BIS, HF und MAD wurden von zehn Minuten vor bis fünf Minuten nach Spontanbewegung ausgewertet. In der Analyse wurden bei keinem der untersuchten Parameter statistisch signifikante Veränderungen gefunden.

Analgesia-Nociception-Index

Der Verlauf des ANI während und nach Spontanbewegungen zeigte keine statistisch signifikanten Veränderungen ($p = 0,7447$). Auch der explorative Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte untereinander ergab keine Unterschiede ($p > 0,05$). Die Werte sind in Tabelle 4 und in Abbildung 3 zusammengefasst.

Zeitpunkt	ANI
-10 min	63,3 ± 24,7
-5 min	72 ± 21,6
Bewegung	67 ± 23,5
+5 min	64,4 ± 20,7

Tabelle 4: Analgesia-Nociception-Index (ANI) zehn (-10 min) und fünf Minuten vor (-5 min), während (Bewegung) und fünf Minuten nach Spontanbewegungen (+5 min) in Allgemeinanästhesie (Mittelwert ± Standardabweichung).

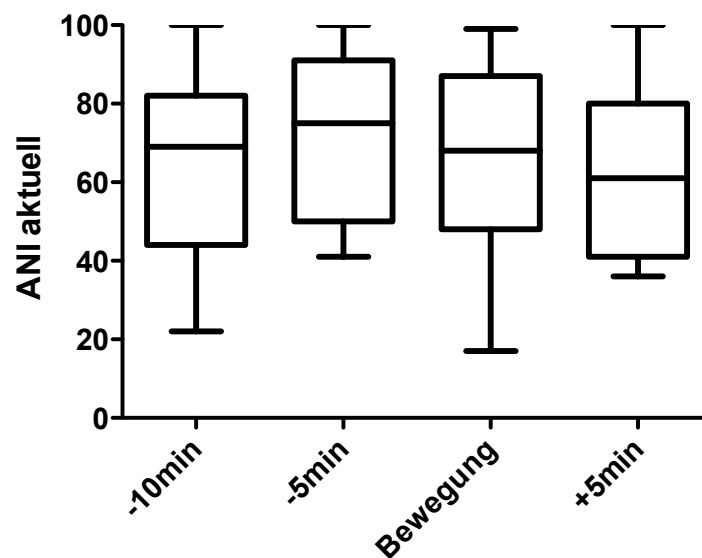


Abbildung 3: Verlauf des Analgesia-Nociception-Index (ANI aktuell) zehn (-10min) und fünf Minuten (-5min) vor, während (Bewegung) und fünf Minuten nach (+5min) Spontanbewegungen in Allgemeinanästhesie.

Bispektraler Index

Im Verlauf des rechten und des linken BIS-Wertes wurden keine Veränderungen beobachtet (links: $p = 0,291$; rechts: $p = 0,8096$). Auch die Vergleiche zwischen linken und rechten BIS-Werten an den jeweiligen Messzeitpunkten ergaben keine Differenzen ($p \geq 0,5928$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 dargestellt.

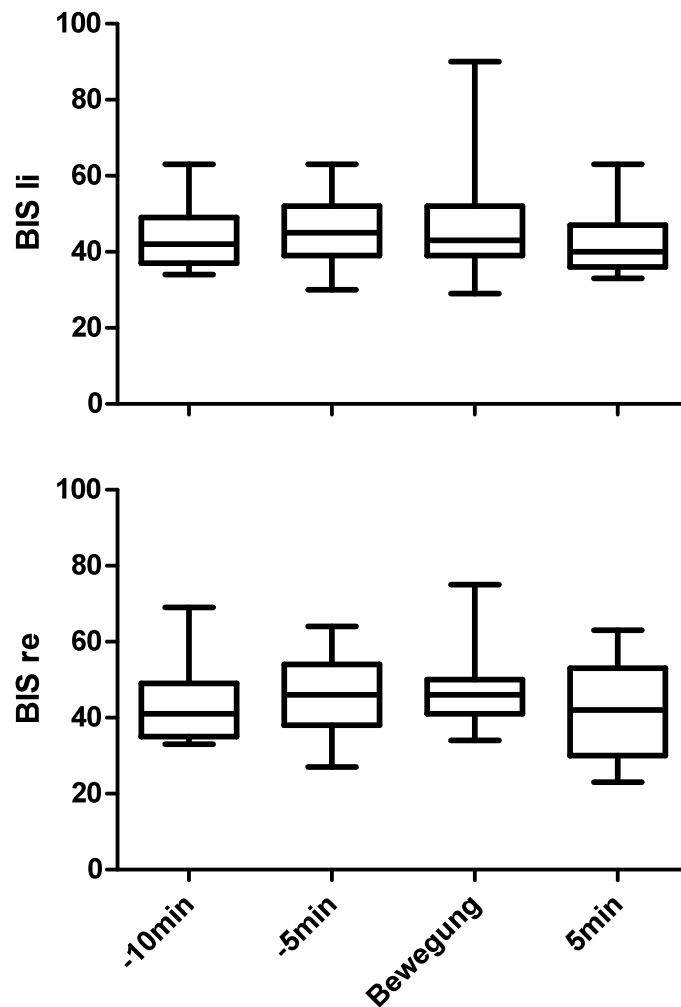


Abbildung 4: Verlauf des bispektralen Index der linken (BIS li) und rechten (BIS re) Seite zehn (‘-10 min’) und fünf Minuten (‘-5 min’) vor, während (‘Bewegung’) und fünf Minuten nach (‘5min’) Bewegung in Allgemeinanästhesie.

Der Seitenunterschied zwischen linkem und rechtem BIS (Δ BIS) lag zwischen $3,3 \pm 3,2$ und $7,1 \pm 10$. Er zeigte jedoch keine signifikanten Veränderungen im Verlauf ($p = 0,5081$). Bei einem Patienten wurde ein Δ BIS von 36 beobachtet (Abbildung 5).

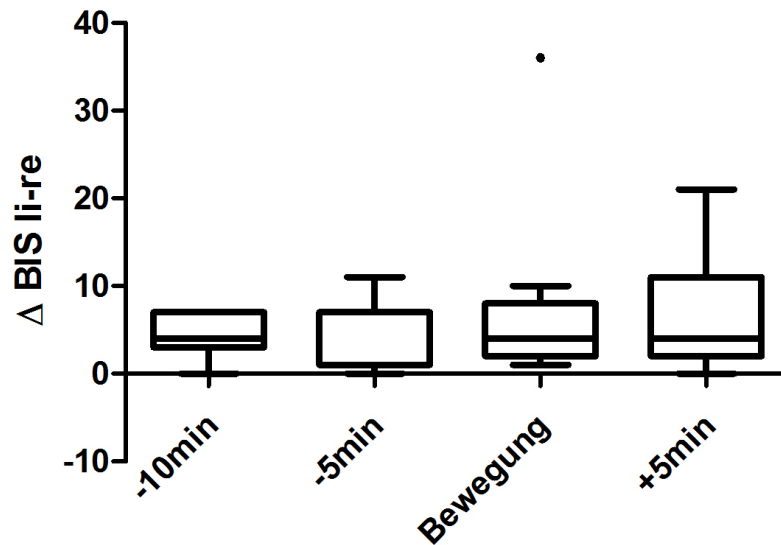


Abbildung 5: Verlauf des Seitenunterschiedes des bispektralen Index (Δ BIS) zehn (-10min) und fünf Minuten (-5min) vor, während (Bewegung) und fünf Minuten nach ($+5\text{min}$) Spontanbewegungen in Allgemeinanästhesie. Bei Bewegung ist ein Ausreißer mit einem Δ BIS von 36 dargestellt (\bullet).

In drei Fällen kam es vor Spontanbewegungen zu einseitigen BIS-Seitendifferenzen von mehr als zehn Prozent vom Ausgangswert. In einem Fall war der BIS links höher als rechts, in zwei Fällen war der BIS rechts höher als links (Tabelle 5).

BIS-Seite	-10 min	-5 min	Bewegung	+5 min
BIS rechts	35	30	41	63
BIS links	42	38 *	43	63
BIS rechts	49	57 *	46	50
BIS links	46	50	42	50
BIS rechts	33	54 *	41	30
BIS links	38	45	39	33

Tabelle 5: Dunkelgrau (links erhöht) und hellgrau (rechts erhöht) hinterlegt sind die im Seitenvergleich einseitig um mehr als zehn Prozent erhöhten Werte des bispektralen Index (BIS) fünf Minuten vor Spontanbewegungen (-5min) in Allgemeinanästhesie.

Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck

HF ($p = 0,9512$) und MAD ($p = 0,8862$) zeigten keine Veränderungen im Verlauf. Die HF lag zwischen $54,5 \pm 10,1 \text{ 1*min}^{-1}$ und $55,7 \pm 11 \text{ 1*min}^{-1}$ und der MAD zwischen $78,2 \pm 17,8 \text{ mmHg}$ und $80,5 \pm 15,4 \text{ mmHg}$.

3.3. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Narkoseeinleitung

Für die Auswertung von ANI, BIS und hämodynamischen Werten während der Narkoseeinleitung und der Intubation wurden die Datensätze aller 81 Patienten berücksichtigt.

Alle Parameter einer Messung wurden ab Wachheit unmittelbar vor Narkoseeinleitung minütlich bis eine Minute nach Intubation, anschließend fünfminütlich bis zum Erreichen einer stabilen Narkosetiefe dokumentiert. Die durchschnittlichen Ausgangswerte der Parameter bei Wachheit sind in Tabelle 6 dargestellt.

Parameter	Messwert bei Wachheit
BIS links	$93,7 \pm 5,6$
BIS rechts	$93,5 \pm 6,2$
Δ BIS	$1,6 \pm 2,5$
ANI	$67,4 \pm 15,6$
HF (min^{-1})	$71,8 \pm 13,9$
MAD (mmHg)	$97,4 \pm 13,3$

Tabelle 6: Bispektraler Index (BIS) links, rechts, Seitenunterschied des BIS (Δ BIS), Analgesia-Nociception-Index (ANI), Herzfrequenz (HF) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) im Wachzustand vor Narkoseeinleitung (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Aufgrund der individuell unterschiedlichen Dauer bis zum Erreichen der Bewusstlosigkeit sind die Werte eine, zwei, drei und vier Minuten nach Narkosebeginn Mittelwerte von weniger als 81 Patienten. Eine Minute nach Beginn der Narkoseeinleitung waren es 79, zwei Minuten danach 75, drei Minuten danach 28 und vier Minuten nach Einleitung sieben Patienten. Aufgrund des gleichmäßigen Abfallens bzw. Ansteigens aller Parameter in diesen vier Minuten und zugunsten

einer übersichtlicheren Darstellung sind im Folgenden diese Messzeitpunkte nicht gezeigt. Bewusstlosigkeit wurde im Mittel nach $3,4 \pm 0,8$ Minuten, frühestens jedoch in der ersten und spätestens in der fünften Minute erreicht. Die durchschnittlich verabreichte Dosis von Propofol und Remifentanyl bei Erreichen der Bewusstlosigkeit und Intubation zeigt Tabelle 7.

Medikament	Dosis bei LOC	Dosis bei Intubation
Propofol (mg)	137 ± 40	163 ± 44
Remifentanyl (μg)	81 ± 24	152 ± 53

Tabelle 7: Durchschnittlich verabreichte Dosis von Propofol und Remifentanyl bei Erreichen der Bewusstlosigkeit (loss of consciousness – LOC) und bei Intubation (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Analgesia-Nociception-Index

Während der Narkoseeinleitung und der Intubation kam es zu signifikanten Veränderungen des ANI ($p < 0,0001$, Tabelle 8).

Zeitpunkt	ANI
wach	$67,4 \pm 15,6$
LOC	$48,5 \pm 17,8$
Intubation	$50,5 \pm 17,2$
Int. + 1 min	$39,4 \pm 17,7$
BL Narkose	$59,4 \pm 22,4$
+5 min	$70,4 \pm 20,3$

Tabelle 8: Werte des Analgesia-Nociception-Index (ANI) während der Narkoseeinleitung (Mittelwert \pm Standardabweichung, `wach` = Wachzustand vor Narkoseinduktion, `LOC` = loss of consciousness/Erreichen der Bewusstlosigkeit, `Intubation` = Zeitpunkt der Intubation, `Int. + 1 min` = eine Minute nach Intubation, `BL Narkose` = baseline Narkose/Erreichen einer stabilen Narkosetiefe, `+5 min` = fünf Minuten nach `BL Narkose`).

Der ANI-Wert nahm mit Beginn der Narkoseeinleitung bis zum Erreichen der Bewusstlosigkeit (loss of consciousness – LOC) kontinuierlich ab ($p < 0,0001$) und stieg danach bis zur Intubation gering an ($p = 0,3838$). Eine Minute nach Intubation ('Int. + 1min') fiel der Wert deutlich von $50,5 \pm 17,2$ auf $39,4 \pm 17,7$ ($p < 0,0001$). Danach kam es bis fünf Minuten nach Erreichen einer stabilen Narkosetiefe ('+5 min') zu einem Anstieg des Wertes über das Ausgangsniveau. Im explorativen Vergleich zeigte sich dabei ein deutlicher Unterschied zwischen 'Int. + 1min' und '+5 min' ($p < 0,0001$). Keinen Unterschied dagegen ergab der Vergleich zwischen Wachzustand ('wach') und '+5 min' ($p = 0,3633$, Abbildung 6).

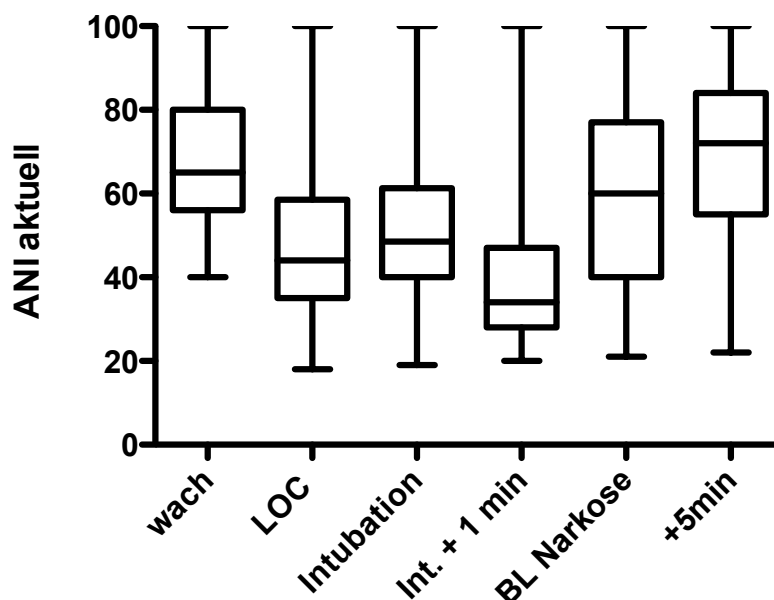


Abbildung 6: Verlauf des Analgesia-Nociception-Index (ANI aktuell) während der Narkoseeinleitung vom Wachzustand bis fünf Minuten nach Erreichen einer stabilen Narkosetiefe ('wach' = Wachzustand vor Narkoseinduktion, 'LOC' = loss of consciousness/Erreichen der Bewusstlosigkeit, 'Intubation' = Zeitpunkt der Intubation, 'Int. + 1 min' = eine Minute nach Intubation, 'BL Narkose' = baseline Narkose/Erreichen einer stabilen Narkosetiefe, '+5min' = fünf Minuten nach 'BL Narkose').

Bispektraler Index

Während der Narkoseeinleitung nahmen der linke und rechte BIS-Wert bis zur Intubation kontinuierlich ab. Nach der Intubation blieben die Werte bis zum Erreichen einer adäquaten Narkosetiefe vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen stabil niedrig. Der Verlauf des linken und rechten BIS-Wertes war seitengleich. Die explorative Untersuchung der BIS-Werte in dieser Phase zeigte einen deutlichen Abfall des linken ($p < 0,0001$) und rechten BIS ($p < 0,0001$). Nach Intubation kam es weder im linken ($p = 0,9235$) noch im rechten BIS ($p = 0,8465$) zu weiteren Veränderungen (Tabelle 9, Abbildung 7).

Zeitpunkt	BIS links	BIS rechts	Δ BIS
wach	93,7 \pm 5,6	93,5 \pm 6,2	1,6 \pm 2,5
LOC	52,6 \pm 14,5	53,5 \pm 14,9	5 \pm 4,9
Intubation	37,5 \pm 12,5	36,8 \pm 12,2	4,3 \pm 4
Int. + 1 min	38,5 \pm 13,5	38,3 \pm 13,8	3,8 \pm 3,5
BL Narkose	37,8 \pm 11,7	37,1 \pm 11,5	3,2 \pm 2,7
+5 min	37,3 \pm 9,3	37,1 \pm 8,8	3,3 \pm 3,5

Tabelle 9: Linker, rechter bispektraler Index (BIS) und Seitenunterschied des BIS (Δ BIS) im Verlauf der Narkoseeinleitung (Mittelwert \pm Standardabweichung, `wach` = Wachzustand vor Narkoseinduktion, `LOC` = loss of consciousness/Erreichen der Bewusstlosigkeit, `Intubation` = Zeitpunkt der Intubation, `Int. + 1 min` = eine Minute nach Intubation, `BL Narkose` = baseline Narkose/Erreichen einer stabilen Narkosetiefe, `+5min` = fünf Minuten nach `BL Narkose`).

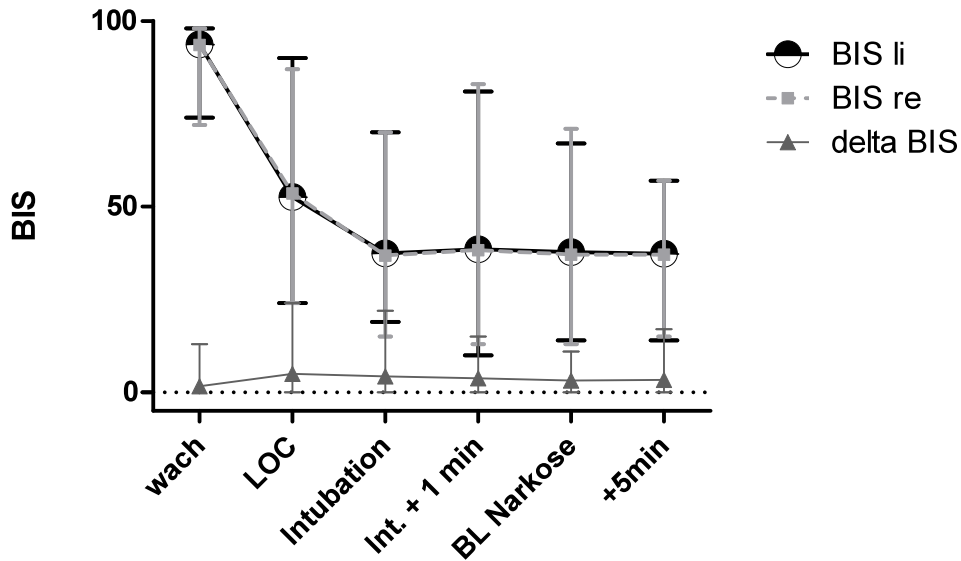


Abbildung 7: Verlauf des bispektralen Index (BIS) links (schwarz), rechts (hellgrau) und des Seitenunterschieds (Δ BIS, dunkelgrau) während der Narkoseeinleitung ('wach' = Wachzustand vor Narkoseinduktion, 'LOC' = loss of consciousness/Erreichen der Bewusstlosigkeit, 'Intubation' = Zeitpunkt der Intubation, 'Int. + 1 min' = eine Minute nach Intubation, 'BL Narkose' = baseline Narkose/Erreichen einer stabilen Narkosetiefe, '+5min' = fünf Minuten nach 'BL Narkose').

Der direkte Vergleich zwischen BIS links und BIS rechts an den einzelnen Messzeitpunkten ergab keine Unterschiede ($p \geq 0,1116$). Der Δ BIS-Wert nahm im Laufe der Einleitung jedoch zu ($p < 0,0001$, Abbildung 8).

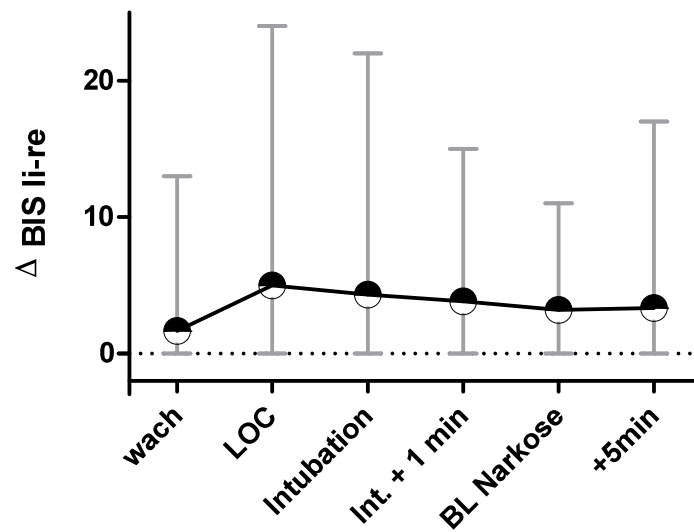


Abbildung 8: Seitenunterschied des bispektralen Index (Δ BIS) im Verlauf der Narkoseeinleitung ('wach' = Wachzustand vor Narkoseinduktion, 'LOC' = loss of consciousness/Erreichen der Bewusstlosigkeit, 'Intubation' = Zeitpunkt der Intubation, 'Int. + 1 min' = eine Minute nach Intubation, 'BL Narkose' = baseline Narkose/Erreichen einer stabilen Narkosetiefe, '+5min' = fünf Minuten nach 'BL Narkose').

Herzfrequenz

Im Verlauf der Narkoseeinleitung und Intubation kam es zu Veränderungen der HF ($p < 0,0001$). Nach Beginn der Narkoseinduktion fiel die Herzfrequenz von $71,8 \pm 13,9 \text{ min}^{-1}$ im Wachzustand auf $62,4 \pm 14,7 \text{ min}^{-1}$ bei Intubation ab. Eine Minute nach Intubation stieg die Frequenz auf $69,5 \pm 15,6 \text{ min}^{-1}$ und sank bis zum Erreichen einer stabilen Narkosetiefe auf $64,3 \pm 12,7 \text{ min}^{-1}$. Die Unterschiede zeigten sich auch im explorativen Vergleich des Messzeitpunktes 'wach' mit den Messzeitpunkten 'Intubation', 'BL Narkose' und '+5 min' ($p \leq 0,0002$). Des Weiteren konnte ein Unterschied der Herzfrequenz zwischen 'Int. + 1 min' und '+5 min' festgestellt werden ($p < 0,0001$, Abbildung 9).

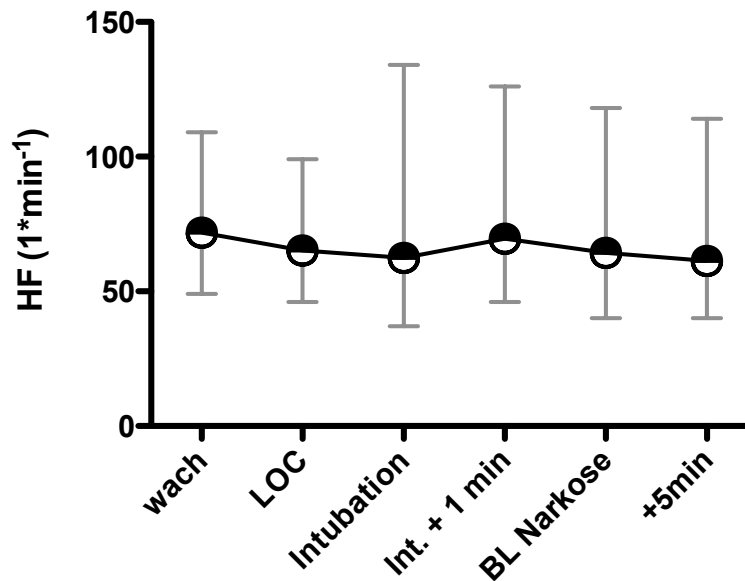


Abbildung 9: Verlauf der Herzfrequenz (HF) während der Narkoseeinleitung (‘wach’ = Wachzustand vor Narkoseinduktion, ‘LOC’ = loss of consciousness/Erreichen der Bewusstlosigkeit, ‘Intubation’ = Zeitpunkt der Intubation, ‘Int. + 1 min’ = eine Minute nach Intubation, ‘BL Narkose’ = baseline Narkose/Erreichen einer stabilen Narkosetiefe, ‘+5min’ = fünf Minuten nach ‘BL Narkose’).

Mittlerer arterieller Blutdruck

Im Verlauf der Narkoseeinleitung und Intubation kam es zu Veränderungen des MAD ($p < 0,0001$). Im Verlauf der Narkoseeinleitung sank der MAD von $97,4 \pm 13,3$ mmHg im Wachzustand kontinuierlich auf $73,3 \pm 14,3$ mmHg bei Intubation ab. Nach leichter Erhöhung eine Minute nach Intubation ($79,6 \pm 15$ mmHg) sank der Wert auf ein stabiles Niveau ab (‘+5 min’: $75,8 \pm 14,7$ mmHg).

Im explorativen Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte untereinander ergaben sich Unterschiede zwischen dem Messzeitpunkt ‘wach’ mit den darauffolgenden ($p < 0,0001$). Des Weiteren gab es einen Unterschied zwischen ‘LOC’ und ‘BL Narkose’ ($p = 0,0003$, Abbildung 10).

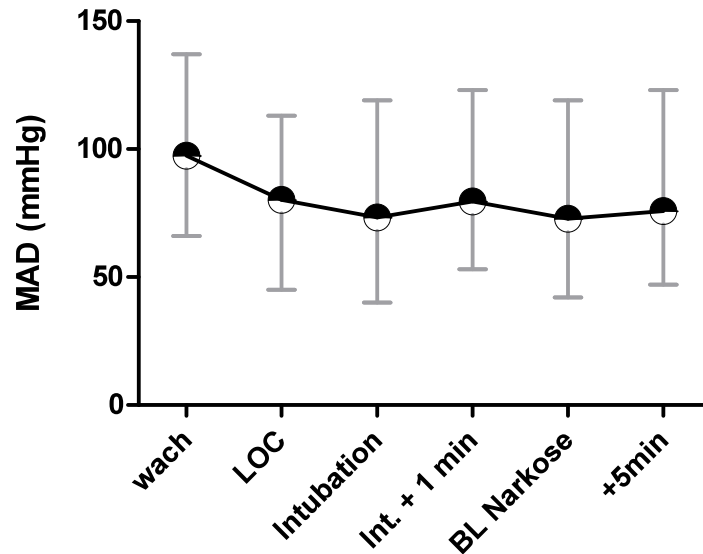


Abbildung 10: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) während der Narkoseeinleitung (‘wach’ = Wachzustand vor Narkoseinduktion, ‘LOC’ = loss of consciousness/Erreichen der Bewusstlosigkeit, ‘Intubation’ = Zeitpunkt der Intubation, ‘Int. + 1 min’ = eine Minute nach Intubation, ‘BL Narkose’ = baseline Narkose/Erreichen einer stabilen Narkosetiefe, ‘+5min’ = fünf Minuten nach ‘BL Narkose’).

3.4. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Lokalanästhetikagabe

Für die Auswertung von ANI, BIS und hämodynamischen Werten während Infiltration des OP-Gebietes mittels Lokalanästhetikum (LA) mit Adrenalinzusatz wurden die Datensätze von 75 Patienten berücksichtigt. Sechs Patienten wurde kein LA infiltriert. Die Werte der fünfminütlich erhobenen Parameter (ANI, BIS links, BIS rechts, Δ BIS, HF, MAD) wurden von zehn Minuten vor bis zehn Minuten nach der LA-Injektion gesondert ausgewertet.

Analgesia-Nociception-Index

Im zeitlichen Verlauf vor, während und nach Lokalanästhetikagabe kam es zu statistisch signifikanten Veränderungen des ANI ($p < 0,0001$). In der explorativen Untersuchung der einzelnen Messzeitpunkte ergaben sich Unterschiede zwischen fünf Minuten vor und fünf Minuten nach LA-Gabe ($p = 0,0015$). Weitere Unterschiede waren zwischen LA-Gabe und fünf Minuten danach ($p < 0,0001$) und zwischen fünf und zehn Minuten nach LA-Gabe ($p < 0,0001$) nachweisbar. Tabelle 10 zeigt die ANI-Werte während LA-Gabe und Abbildung 11 den graphischen Verlauf.

Zeitpunkt	ANI
-10 min	65,7 ± 22
-5 min	70,3 ± 20,3
LA - Gabe	77,1 ± 18,3
+5 min	58,3 ± 23,6
+10 min	77,6 ± 17,7

Tabelle 10: Analgesia Nociception Index (ANI) zehn und fünf Minuten vor (‘-10 min’, ‘-5 min’) während (‘LA - Gabe’) und fünf, bzw. zehn Minuten nach (‘+5 min’, ‘+10 min’) Lokalanästhetikagabe (Mittelwert ± Standardabweichung).

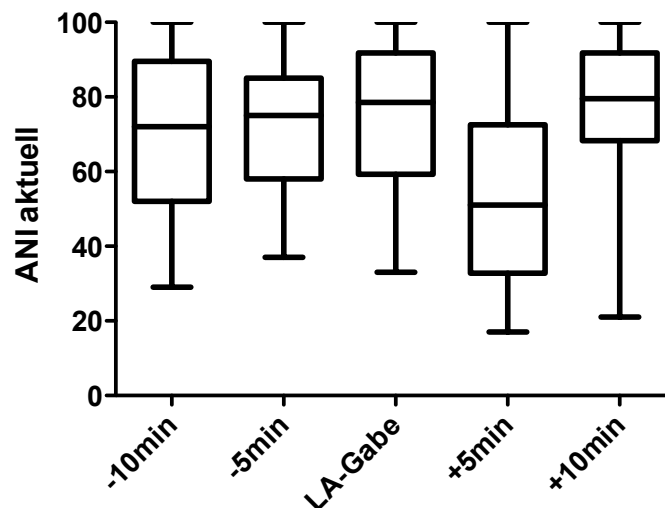


Abbildung 11: Verlauf des Analgesia-Nociception-Index (ANI aktuell) Wertes zehn und fünf Minuten vor (‘-10min’, ‘-5min’) während (‘LA-Gabe’) und fünf, bzw. zehn Minuten nach (‘+5min’, ‘+10min’) Lokalanästhetikagabe.

Bispektraler Index

Sowohl der linke ($p = 0,067$) als auch der rechte BIS ($p = 0,33$) zeigten während der Applikation von LA keine Veränderungen. Der direkte Vergleich zwischen linken und rechten BIS an den einzelnen Messzeitpunkten ergab ebenfalls keine Unterschiede ($p \geq 0,088$). Im Verlauf zeigte auch der Seitenunterschied Δ BIS keine Veränderung ($p = 0,60$). Die Werte des linken und rechten BIS schwankten zwischen $37 \pm 9,2$ und $40,8 \pm 8,1$, Δ BIS zwischen $3,2 \pm 2,7$ und $4 \pm 3,8$. Der graphische Verlauf ist in Abbildung 12 zu sehen.

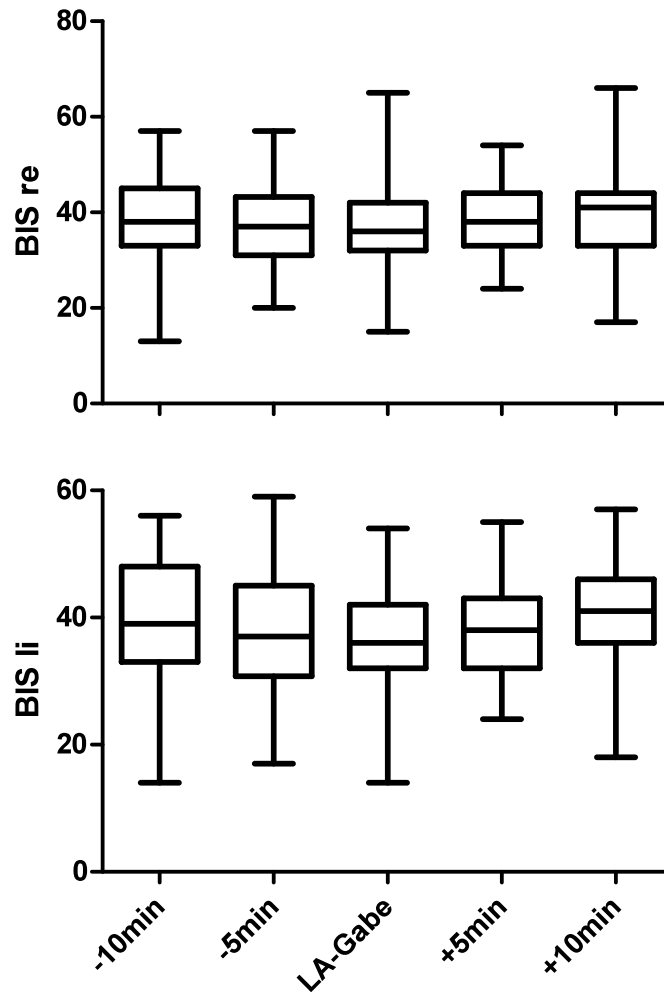


Abbildung 12: Bispektraler Index links (BIS li) und rechts (BIS re) zehn und fünf Minuten vor (‘-10min’, ‘-5min’) während und fünf, bzw. zehn Minuten nach (‘+5min’, ‘+10min’) Lokalanästhetikagabe (‘LA-Gabe’).

Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck

Im Verlauf vor, während und nach LA-Gabe zeigten weder die HF ($p = 0,68$) noch der MAD ($p = 0,91$) Veränderungen. Die HF schwankte zwischen $60,8 \pm 11 \text{ 1*min}^{-1}$ und $58,6 \pm 9,3 \text{ 1*min}^{-1}$ und der MAD zwischen $72,9 \pm 12,2 \text{ mmHg}$ und $74,7 \pm 12,9 \text{ mmHg}$.

3.5. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Beginn der chirurgischen Maßnahmen

Aufgrund fehlender Dokumentation des Beginns der chirurgischen Maßnahmen (‘Schnitt’) bei 13 Patienten wurden in die Auswertung nur 68 Datensätze

eingeschlossen. Die Daten wurden 5-minütlich von zehn Minuten vor, bis zehn Minuten nach dem Schnitt gesondert ausgewertet.

Analgesia-Nociception-Index

Im zeitlichen Verlauf von zehn Minuten vor bis zehn Minuten nach Schnitt ergaben sich statistisch signifikante Veränderungen des ANI-Wertes ($p = 0,0001$). Im explorativen Vergleich zeigten sich die Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten '-10 min' und '-5 min' mit 'Schnitt' ($p = 0,0161$, $p = 0,002$), des Weiteren zwischen 'Schnitt' und '+5 min' ($p = 0,0011$) und zwischen 'Schnitt' und '+10 min' ($p < 0,0001$) – siehe Abbildung 13. Die ANI-Werte zehn Minuten vor bis zehn Minuten nach Schnitt sind in Tabelle 11 zusammengefasst und in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

Zeitpunkt	ANI
-10 min	73,3 ± 20,4
-5 min	73,9 ± 20,6
Schnitt	63 ± 23,3
+5 min	75,9 ± 19,7
+10 min	78,5 ± 16,2

Tabelle 11: Werte des Analgesia-Nociception-Index (ANI) zehn Minuten ('-10 min'), fünf Minuten ('-5 min') vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen, bei Beginn der Maßnahmen ('Schnitt') und fünf ('+5 min') und zehn Minuten ('+10 min') danach (Mittelwert ± Standardabweichung).

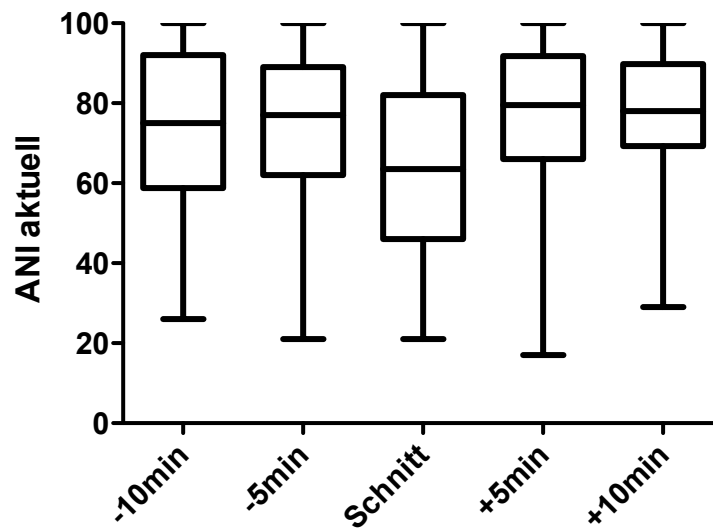


Abbildung 13: Verlauf des Analgesia-Nociception-Index (ANI aktuell) Wertes zehn Minuten (`-10min`), fünf Minuten (`-5min`) vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen, bei Beginn der Maßnahmen (`Schnitt`) und fünf (`+5min`) und zehn Minuten (`+10min`) danach.

Bispektraler Index

Vor, während und nach Beginn der chirurgischen Maßnahmen zeigten sich geringe Differenzen im Verlauf des linken BIS ($p = 0,0368$). Im rechten BIS ($p = 0,061$) und in der Seitendifferenz Δ BIS ($p = 0,7275$) gab es keine Veränderungen. Der linke BIS schwankte zwischen $36,9 \pm 9,3$ und $40,9 \pm 8,4$, der rechte BIS zwischen $36,9 \pm 8,9$ und $41,4 \pm 9,1$ und Δ BIS zwischen $4,4 \pm 3,8$ und $3,6 \pm 3,5$. Der explorative Vergleich der BIS Werte der einzelnen Messzeitpunkte zeigte die Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten `-10 min` bis `Schnitt` mit `+5 min` und `+10 min` (siehe Abbildung 14).

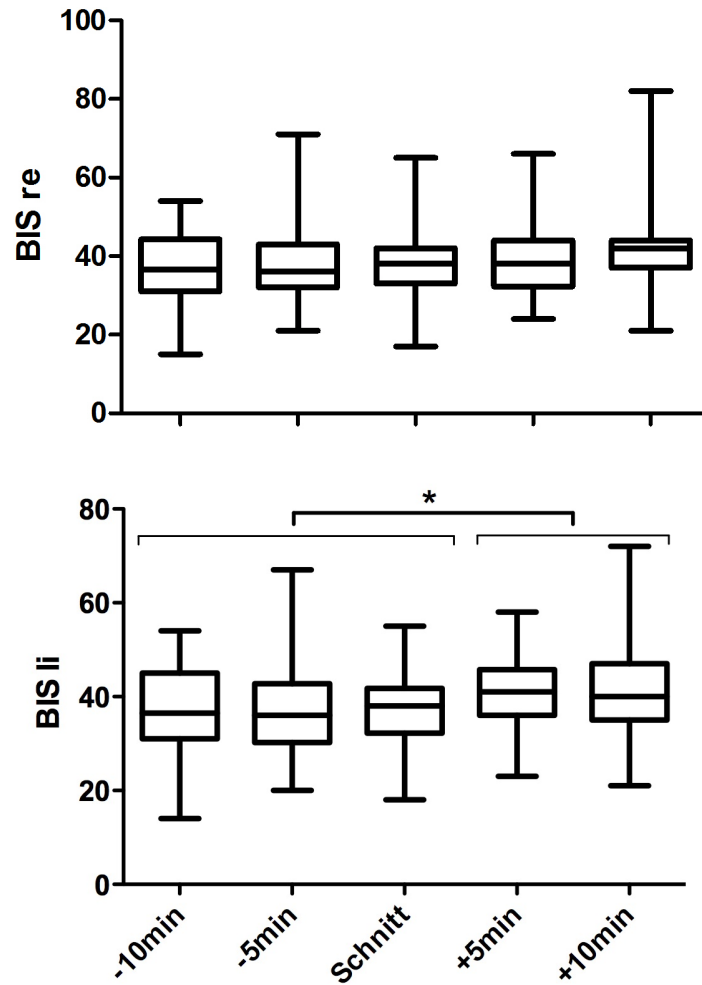


Abbildung 14: Bispektraler Index rechts (BIS re) und links (BIS li) zehn Minuten (`-10min`), fünf Minuten (`-5min`) vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen, bei Beginn der Maßnahmen (`Schnitt`) und fünf (`+5min`) und zehn Minuten (`+10min`) danach. * = explorativ evaluierte Veränderungen des BIS links: `-10min` vs. `+5min` $p = 0,0002$; `-10min` vs. `+10min` $p = 0,003$; `-5min` vs. `+5min` $p = 0,0072$; `-5min` vs. `+10min` $p = 0,0261$; `Schnitt` vs. `+5min` $p = 0,0009$; `Schnitt` vs. `+10min` $p = 0,0039$;

Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck

Weder die HF ($p = 0,4753$) noch der MAD ($p = 0,8419$) zeigten vor, während und nach Beginn der chirurgischen Maßnahmen Veränderungen. Die HF schwankte zwischen $61,9 \pm 13,5 \text{ 1} \cdot \text{min}^{-1}$ und $58,7 \pm 10,1 \text{ 1} \cdot \text{min}^{-1}$. Der MAD lag zwischen $75,5 \pm 13,1 \text{ mmHg}$ und $73,5 \pm 12,1 \text{ mmHg}$.

3.6. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Hypotonie und Vasopressorgabe

34 Patienten wurde aufgrund einer intraoperativen arteriellen Hypotonie ein Vasopressor (Akrinor®) verabreicht. ANI, BIS, MAD und HF wurden fünfminütlich von zehn Minuten vor bis zehn Minuten nach der Vasopressorgabe gesondert ausgewertet.

Analgesia-Nociception-Index

Der ANI sank nach Vasopressorgabe leicht ab, zeigte aber keine statistisch signifikanten Veränderungen ($p = 0,3194$, Tabelle 12, Abbildung 15).

Zeitpunkt	ANI
-10 min	73,8 ± 20,7
-5 min	75,2 ± 19,4
hypoton / Akrinor®	74 ± 16,2
+5 min	70,5 ± 21,1
+10 min	80,3 ± 16

Tabelle 12: Werte des Analgesia-Nociception-Index (ANI) zehn Minuten (-10 min), fünf Minuten (-5 min) vor Vasopressorgabe, bei Vasopressorgabe (hypoton / Akrinor®) und fünf (+5 min) und zehn (+10 min) danach (Mittelwert ± Standardabweichung).

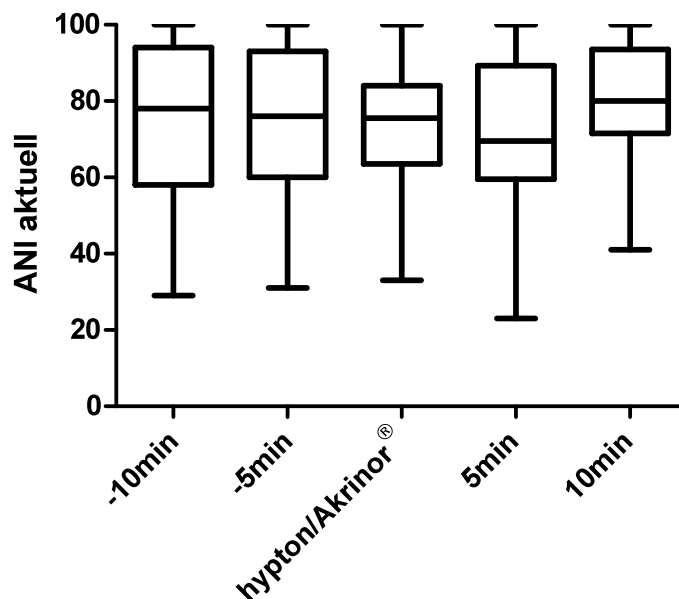


Abbildung 15: Werte des Analgesia-Nociception-Index (ANI aktuell) zehn Minuten (-10min), fünf Minuten (-5min) vor Vasopressorgabe, bei Vasopressorgabe ($\text{hypton/Akrinor}^{\text{®}}$) und fünf ($+5\text{min}$) und zehn ($+10\text{min}$) danach.

Bispektraler Index

Während arterieller Hypotonie und Vasopressorgabe kam es im Verlauf des linken BIS ($p = 0,9533$), des rechten BIS ($p = 0,9525$) und des ΔBIS ($p = 0,6258$) zu keinen Veränderungen. Der rechte BIS schwankte zwischen $40,2 \pm 7,3$ und $38,5 \pm 9,6$, der linke zwischen $38,2 \pm 10,8$ und $39,9 \pm 6,6$. Der ΔBIS lag zwischen $3,6 \pm 3,2$ und $5,1 \pm 4,6$.

Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck

Im Rahmen der Hypotonie und der Vasopressorgabe unterlag die HF nur geringen Schwankungen zwischen $54,3 \pm 12,3 \text{ 1*min}^{-1}$ und $57,5 \pm 11,3 \text{ 1*min}^{-1}$ ($p = 0,7044$). Der MAD stieg nach Vasopressorgabe deutlich von $60,8 \pm 8,8 \text{ mmHg}$ auf $75,8 \pm 14 \text{ mmHg}$ an ($p < 0,0001$).

4. Diskussion

4.1. Wichtigste Ergebnisse der Studie:

In dieser Observationsstudie wurde untersucht, ob Änderungen des ANI während Narkoseeinleitung, Spontanbewegungen des Patienten, Lokalanästhetika- oder Vasopressorgabe und Hautschnitt auftreten. Außerdem wurde explorierend untersucht, ob es in diesen Phasen zu Änderungen des bilateral erfassten BIS, des MAD und der HF kommt. Dazu wurde zusätzlich zu den Routineparametern BIS, MAD und HF der ANI während Operationen in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde aus dem routinemäßig abgeleiteten EKG bestimmt.

Der ANI fiel signifikant während der Narkoseeinleitung, nach Infiltration des OP-Gebietes mit LA und beim Schnitt und stieg kurz darauf jeweils wieder an. Vor, während und nach Spontanbewegungen und nach Injektion von Cafedrin/Theodrenalin veränderte sich der ANI nicht signifikant.

BIS rechts, BIS links und die HF fielen während der Narkoseeinleitung und änderten sich ansonsten nicht. Der Seitenunterschied des BIS nahm während der Narkoseeinleitung vorübergehend zu. Der MAD fiel nur während der Narkoseeinleitung und stieg nach Injektion von Cafedrin/Theodrenalin.

4.2. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Spontanbewegungen

Ungewollte Spontanbewegungen des Patienten während operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie sind trotz einer klinisch als ausreichend beurteilten Narkosetiefe und Analgesie nicht auszuschließen. Diese unbeabsichtigten Bewegungen können als Reaktion auf Schmerzreize auftreten und zu Komplikationen führen.

In unserer Untersuchung konnten wir vor Spontanbewegungen keine Veränderungen von BIS, ANI, HF, oder MAD nachweisen, welche möglicherweise Spontanbewegungen ankündigen könnten. Ähnliche Ergebnisse konnten Grünewald et al. finden. Sie untersuchten BIS, HF, MAD, ANI und Surgical Plethysmographic Index (SPI) während Platzierung einer Larynxmaske und nach tetanischer Stimulation des Nervus ulnaris in Remifentanil-Propofol-Narkose. Der SPI ist eine Methode, welche ähnlich wie der ANI durch Messung der Herzfrequenz und der Pulswellenamplitude Aussagen über die Aktivität des autonomen Nervensystems und somit indirekt über Analgesie und Nozizeption ermöglicht. Auch in ihrer

Untersuchung konnten sie bei keinem der Parameter eine signifikante Veränderung vor dem Auftreten von Spontanbewegungen beobachten (Gruenewald et al. 2013).

In einer Untersuchung der gleichen Parameter in Remifentanyl-Sevofluran-Narkose, konnten Grünewald und Mitarbeiter aber eine signifikante Veränderung des ANI und des SPI vor Spontanbewegungen zeigen. Eine Vorhersage von Bewegungen während der Untersuchung war jedoch aufgrund der erst im Nachhinein möglichen Berechnung der Werte nicht gegeben (Gruenewald et al. 2014).

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten die Bedingungen sein, unter welchen Spontanbewegungen auftraten. Wir untersuchten die motorische Reaktion während des normalen intraoperativen Verlaufs. Grünewald et al. untersuchten die Reaktionen auf definierte Schmerzreize bei unterschiedlichen Plasmakonzentrationen von Remifentanyl (0, 2 und 4 ng/ml). Bewegungen und signifikante Veränderungen des ANI traten dabei am häufigsten bei fehlender Analgesie (Remifentanylkonzentration = 0 ng/ml) auf, was das geringere Vorkommen von Bewegungen und das Fehlen von signifikanten Veränderungen des ANI unter unseren Bedingungen erklären kann (Gruenewald et al. 2013).

Sarén-Koivuniemi et al. untersuchten den Response Index of Nociception (RN) in Remifentanyl-Propofol-Narkose. Der RN ist ein aus photoplethysmographischer Wellenform, HRV und der aus EEG- und Elektromyographie- (EMG) Daten ermittelter Spectral Entropy (Response Entropy (RE) und State Entropy (SE) – GE Healthcare, Helsinki, Finland) berechneter Index zur Messung der Nozizeption. Sie sahen zwei Minuten vor Spontanbewegungen eine signifikante Abweichung des RN vom intraoperativen Durchschnittswert und folgerten daraus, anhand des RN Bewegungen vorhersagen zu können (Sarén-Koivuniemi et al. 2011). Da die Berechnung des intraoperativen Durchschnittswertes aber erst postoperativ erfolgen kann und die Beurteilung des RN somit erst im Nachhinein möglich ist, ist auch dieses Verfahren für den klinischen Alltag ungeeignet.

Einen gewissen Vorhersagewert von Spontanbewegungen besitzt auch die indirekte Messung des Barorezeptorreflexes mittels des CARDEAN (Cardiovascular depth of analgesia) Index (Alph-2, Lyon, Frankreich), welcher durch Cividjian et al. untersucht wurde. Sie konnten zeigen, dass es vor jeder Spontanbewegung zu einer signifikanten Änderung des Index kam. In mehr als doppelt so vielen Fällen folgte einer signifikanten Indexveränderung jedoch keine Bewegung (Cividjian et al. 2007). Weil et al. untersuchten die RE und SE bei Patienten in Remifentanyl-Propofol-

Narkose mit und ohne neuromuskuläre Blockade. In der Gruppe ohne Muskelrelaxierung konnten sie bereits vor motorischen Reaktionen (vor allem nach Intubation) signifikant höhere Werte der RE und SE nachweisen, als bei Patienten, die sich nicht bewegten. Zur Durchführung der Intubation postulierten sie daraufhin ein Mindestmaß der RE, ab dem eine ungewollte Bewegung sehr wahrscheinlich war (Weil et al. 2008). Da aber auch bei geringeren Werten Bewegungen auftraten, ist eine sichere Vorhersage auch hiermit nicht möglich.

Von Dincklage et al. zeigten eine sehr gute Vorhersagbarkeit von Spontanbewegungen bei Platzierung einer Larynxmaske und bei Hautschnitt mittels des nozizeptiv und analgetisch beeinflussten R-III-Fremdreflexes. Limitationen dieser Methode sind das sehr aufwendige Messverfahren, die notwendige Erfahrung des Untersuchers und die individuell unterschiedliche Anatomie der Patienten, welche das Auffinden der zur Messung notwendigen Nervenstrukturen erschwert. Auch kann diese Methode bei Patienten mit neuromuskulärer Blockade und somit fehlendem R-III-Reflex nicht zur Messung des Analgesiegrades angewendet werden (von Dincklage et al. 2012). Anhand des BIS konnten in keiner der erwähnten Untersuchungen Spontanbewegungen vorhergesagt werden (Gruenewald et al. 2013 & 2014; von Dincklage et al. 2012). Cividjian et al. beschrieben vor Spontanbewegungen einen Anstieg des BIS auf über 60 in lediglich 19% der Fälle (Cividjian et al. 2007). Diese Ergebnisse stimmen mit denen unserer Untersuchung überein. Einen Anstieg des BIS auf über 60 vor Spontanbewegung konnten wir nur in einem Fall nachweisen. Bei Bewegungen stieg der BIS in einigen Fällen, aber nur in geringem Ausmaß. Auch im Vergleich von linkem zu rechtem BIS gab es keinen Unterschied. Nur in einem Fall stieg der linksseitig gemessene BIS bei Bewegung von 41 kurzzeitig auf 90 an (rechter BIS: Anstieg von 41 auf 54). Nur durch diesen einen Wert wurde die mittlere Differenz Δ BIS bei Bewegung größer als zu den Messzeitpunkten davor.

Die Zuverlässigkeit der auf Reflexbögen im Rückenmark basierenden Methoden im Vergleich zu globalen vegetativen (ANI) und kortikalen Parametern (BIS) bestätigt die Immobilisierung durch Anästhetikawirkung im Rückenmark.

Fudickar et al. konnten während der Narkoseausleitung klinisch relevante Seitenunterschiede zwischen linkem und rechtem BIS nachweisen. Ein einseitiges Abweichen des BIS um mehr als 10 % mit nachfolgender Spontanbewegung

definierten sie als klinisch relevanten Seitenunterschied und fanden diesen bei 12 % der Patienten (Fudickar et al. 2011). Nicht regelhaft, aber in drei Einzelfällen konnte auch in dieser Untersuchung eine derartige Abweichung nachgewiesen werden. In zwei Fällen war der rechte BIS höher, in einem Fall der linke. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Fudickar et al. traten in dieser Untersuchung Seitenunterschiede in deutlich weniger Fällen auf (3,7 % der Patienten). Fudickar et al. beobachteten die Asymmetrien des BIS in der Aufwachphase nach Beenden der Anästhetikazufuhr und somit bei steigenden BIS-Werten (Fudickar et al. 2011). In der vorliegenden Untersuchung wurden nur intraoperative und somit Spontanbewegungen bei unveränderter Narkosetiefe untersucht. Dies kann das seltenere Auftreten von Asymmetrien im BIS vor Spontanbewegungen erklären.

4.3. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Narkoseeinleitung

Die meisten Untersuchungen des Analgesia-Nociception-Index befassen sich mit dessen Verhalten in der Phase nach Narkoseeinleitung bis kurz nach Beginn der chirurgischen Maßnahmen. Dabei sind die Veränderungen des ANI bei Intubation bzw. Platzierung einer Larynxmaske, bei definierten Schmerzreizen wie die tetanische Stimulation des Nervus ulnaris und bei Hautschnitt vornehmlich Gegenstand der Studien. Zum Verhalten des ANI während der Narkoseinduktion gibt es in den bereits erwähnten Studien keine Aussage.

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei wachen Patienten vor Narkoseeinleitung ein durchschnittlicher ANI-Wert von 67,4 (\pm 15,6) gemessen. Vergleichbare Werte sind in der Literatur nur wenige zu finden. De Jonckheere et al. maßen bei gesunden Erwachsenen im Wachzustand einen durchschnittlichen Wert von 95 (85 – 98) (De Jonckheere et al. 2012). Der Unterschied zu unseren Ergebnissen kann durch die Messbedingungen erklärt werden. De Jonckheere et al. führten die Messungen an freiwilligen Probanden in neutraler Umgebung durch. In unserer Untersuchung waren die Patienten zwar mit Midazolam prämediziert, befanden sich jedoch bereits in der ungewohnten Umgebung eines OP-Saals unmittelbar vor einer Operation. Diese Bedingungen können zu einem höheren Sympathikotonus und somit einem niedrigen ANI führen.

Ab der zweiten Minute nach Beginn der Narkoseinduktion fiel der ANI signifikant ab und blieb bis eine Minute nach Intubation niedrig. In der anschließenden Phase bis kurz vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen stieg der Wert über das

Ausgangsniveau an. Das initiale Abfallen des ANI erscheint aufgrund des zeitgleich verabreichten, stark analgetisch wirksamen Remifentanils paradox. Zudem haben andere Untersuchungen einen signifikanten Anstieg des ANI nach Opioidgabe zeigen können (Logier et al. 2011; Ledowski et al. 2014). Dieser Anstieg wurde allerdings nicht im Rahmen der Narkoseeinleitung, sondern bei intraoperativer Opioidgabe beobachtet. Einen ähnlichen ANI-Verlauf bei Narkoseinduktion, wie wir ihn nachgewiesen haben, zeigte sich in einer Studie von De Jonckheere und Mitarbeitern (De Jonckheere et al. 2013). Dieses paradoxe Abfallen des ANI-Wertes kann durch die Wirkung von Propofol hervorgerufen werden. Deutschman und Mitarbeiter fanden heraus, dass durch die initiale Injektion von Propofol eine Reduktion der HRV vor allem im rein parasymphatisch beeinflussten hf-Bereich hervorgerufen wird (Deutschman et al. 1994). Somit überwiegt bei Narkoseinduktion der parasymphatisch, aber auch sympathisch beeinflusste lf-Bereich. Auch Kanaya und Mitarbeiter fanden diese Veränderungen der HRV nach Narkoseinduktion mit Propofol (Kanaya et al. 2003). Dies würde einen Abfall des ANI bedingen, wie wir ihn bei Narkoseeinleitung nachgewiesen haben. Deutschman et al. verabreichten jedoch zusätzlich Lidocain zur initialen Propofolgabe, welches sich als Antiarrhythmikum auch auf die HRV auswirken und potentiell die Ergebnisse beeinflussen kann (Deutschman et al. 1994; Abramovich-Sivan et al. 1996). Das Abfallen des ANI-Wertes bei Narkoseinduktion ist daher am ehesten durch die Wirkung von Propofol auf das vegetative Nervensystem zu erklären und sollte nicht als Anzeichen von zu geringer Analgesie gewertet werden. Allerdings zeigten Luginbühl und Mitarbeiter während Propofolapplikation eine Abnahme der HRV mit vermehrter Reduktion im lf-Bereich (Luginbühl et al. 2007). Dies würde wiederum einen Anstieg des ANI erwarten lassen. Im Unterschied zu unserer und zur Untersuchung von Kanaya et al. waren die Dosierungen von Propofol bei Luginbühl et al. aber geringer, was den unterschiedlichen Verlauf der HRV erklären könnte (Kanaya et al. 2003; Luginbühl et al. 2007). Dass der ANI-Abfall am ehesten Ausdruck der initialen Propofolinjektion ist, wird auch durch die Untersuchungen von Ebert und Mitarbeitern bekräftigt. Sie konnten bei Verwendung von Etomidat zur Narkoseinduktion eine deutlich geringere Abschwächung der HRV im Vergleich zu Propofol zeigen (Ebert et al. 1992). Die stabilere HRV unter Etomidatgabe lässt ein geringeres oder sogar fehlendes Abfallen des ANI-Wertes erwarten. Bollag et al. konnten dies für Ketamin nachweisen. Nach einmaliger Bolusinjektion von Ketamin während stabiler Narkose stellten sie keine

Veränderungen des ANI-Wertes fest (Bollag et al. 2014). Jedoch stehen Untersuchungen zum Verlauf des ANI bei Narkoseinduktion mit anderen Hypnotika noch aus. Aufgrund des Effekts von Propofol auf das vegetative Nervensystem hat der ANI in der Phase der Narkoseinduktion mit Propofol und Remifentanyl also wahrscheinlich keine Aussagekraft bezüglich der Analgesie.

Die hämodynamischen Parameter und der BIS zeigten bei Narkoseeinleitung einen zu erwartenden Effekt. Der BIS fiel ab einer Minute nach Narkosebeginn seitengleich bis zum Zeitpunkt der Intubation ab. Die HF sank ab der dritten Minute, der MAD ab der zweiten Minute nach Narkosebeginn bis zum Zeitpunkt der Intubation ab. Bei Erreichen einer nach klinischen Kriterien und BIS ausreichenden Narkosetiefe zeigte der ANI eine scheinbar zu geringe Analgesie an (ANI-Wert: $48,5 \pm 17,8$). Boselli und Mitarbeiter konnten zeigen, dass ein ANI-Wert ≤ 55 eine hämodynamische Reaktion (Veränderung von HF und/oder systolischem Blutdruck von $\geq 20\%$) auf die Laryngoskopie mit einer Sensitivität von 88% voraussagt (Boselli et al. 2014). Auch Jeanne et al. wiesen nach Absinken des ANI unter 63 in der operativen Phase einer Narkose in 80% der Fälle hämodynamische Reaktionen nach (Jeanne et al. 2014). In einer weiteren Untersuchung konnten sie die Reagibilität des ANI im Rahmen von hämodynamischen Reaktionen bestätigen. Dabei zeigten sie ein Abfallen des ANI von 50 auf 40, allerdings nach dem Auftreten von hämodynamischen Veränderungen (Jeanne et al. 2012). Im Gegensatz dazu konnten Ledowski et al. keine Veränderungen des ANI vor oder nach hämodynamischen Reaktionen nachweisen (Ledowski et al. 2014). In der vorliegenden Untersuchung zeigte trotz des niedrigen ANI von $48,5 (\pm 17,8)$ vor Intubation keiner der Patienten hämodynamische oder vegetative Reaktionen auf die Intubation. Motorische Reaktionen wurden aufgrund der neuromuskulären Blockade nicht beobachtet. HF und MAD stiegen nach Intubation nur leicht an und der BIS-Wert beider Seiten blieb stabil niedrig. Der ANI hingegen sank in der ersten Minute nach Intubation nochmals von $50,5 \pm 17,2$ (unmittelbar vor Laryngoskopie) auf $39,4 \pm 17,7$ ($p < 0,0001$). Diese Beobachtung deckt sich größtenteils mit den Ergebnissen anderer Studien. So fanden Grünewald und Mitarbeiter eine Minute nach Platzierung einer Larynxmaske in Propofolnarkose die gleichen Reaktionen von ANI, HF, MAD und BIS wie wir (Gruenewald et al. 2013). Auch Ledowski et al. stellten 30 Sekunden nach Platzierung einer Larynxmaske bzw. nach Intubation einen signifikanten Abfall des ANI fest (Ledowski et al. 2014). Im Unterschied zu unseren und den Ergebnissen von Grünewald et al. fanden sie

allerdings auch einen signifikanten Anstieg von HF und systolischem Blutdruck. Zum BIS wurde keine Aussage getroffen (Ledowski et al. 2014). Bollag et al. fanden wiederum keine Veränderungen des ANI nach Intubation (Bollag et al. 2014). Grund dafür kann das von Bollag et al. verwendete längere Messzeitintervall von drei Minuten nach Intubation sein, was kurzzeitige Veränderungen nicht erfassen würde. Wie bereits beschrieben, stellten Ledowski et al., Grünewald et al. und wir in unserer Studie die Veränderungen innerhalb der ersten Minute nach Intubation fest. Des Weiteren konnten wir bereits drei bis fünf Minuten nach Intubation einen Anstieg des ANI über den Ausgangswert von unmittelbar vor Intubation nachweisen. Vergleichen wir die Werte vor Intubation mit den Werten fünf Minuten danach, ergibt dies wie in den Untersuchungen von Bollag et al. keinen Unterschied. Dies könnte ein weiterer Hinweis auf ein zu langes Messzeitintervall von Bollag et al. sein.

Die Überwachung mittels ANI während der Induktion der Narkose gibt den Grad der Analgesie offensichtlich nicht wieder. Jedoch scheinen durch den ANI bestimmte Schmerzreize wie die Platzierung einer Larynxmaske oder die endotracheale Intubation sensitiver erfasst werden zu können als durch HF, MAD oder BIS (Jeanne et al. 2012, Gruenewald et al. 2013). Als Konsequenz sollte die Analgesie bei Intubation zum Beispiel durch zusätzliche Injektion von Remifentanil verbessert werden.

4.4. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Lokalanästhetikagabe

Nach Beendigung der Narkoseeinleitung bis zu Beginn der chirurgischen Maßnahmen kam es zu einer Phase ohne Manipulation am Patienten, ausgenommen der kontrollierten mechanischen Ventilation. In dieser Phase (Messzeitpunkte 'BL Narkose' und '+5 min') stabilisierten sich alle Parameter auf normale, einer Narkose entsprechende Werte (ANI: $70,4 \pm 20,3$; BIS links: $37,3 \pm 9,3$; BIS rechts: $37,1 \pm 8,8$; HF: $61,3 \pm 12,4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$; MAD: $75,8 \pm 14,7 \text{ mmHg}$). Bei 75 Patienten beobachteten wir während der anschließenden Lokalanästhetikainfiltration einen noch vor Hautschnitt beginnenden signifikanten Abfall des ANI von 75 ($\pm 17,8$) unmittelbar bei Infiltration auf 53,9 ($\pm 24,1$) fünf Minuten danach ($p = 0,0003$). HF und MAD blieben unverändert. Auch der BIS blieb in den ersten fünf Minuten nach LA-Gabe ohne Veränderungen. Für die Reduktion des ANI müssen mehrere Ursachen in Betracht gezogen werden. So könnten das mit dem LA verabreichte Adrenalin oder das LA selbst ein Abfallen des ANI hervorrufen. Andererseits könnte entgegen

unserer primären Annahme durch Injektion des LA ein Injektionsschmerzreiz ausgelöst worden sein, der groß genug war, um den ANI zu beeinflussen.

Adrenalin hat eine agonistische Wirkung an α - und β -Rezeptoren, hat am Herzen einen positiv chronotropen Effekt und kann somit potentiell die HRV beeinflussen. Gegen diese Vermutung sprechen aber die Untersuchungsergebnisse von Ahmed und Mitarbeitern. Sie fanden bei gesunden Erwachsenen unter adrenerger Stimulation durch Adrenalininfusion keine Veränderung der HRV im lf- oder hf-Bereich (Ahmed et al. 1994). Des Weiteren konnten Shafqat et al. unmittelbar nach Infiltration des Plexus brachialis mit LA (Lidocain, oder Bupivacain) ohne Adrenalinzusatz ein kurzzeitiges Verschieben der HRV in den lf-Bereich zeigen (Shafqat et al. 2007). Dies hätte wiederum ein Abfallen des ANI zufolge, wie wir es in unserer Untersuchung zeigen konnten. Es erscheint also unwahrscheinlich, dass der Adrenalinzusatz im LA Auslöser des ANI-Abfalls ist. Abramovich-Sivan et al. wiesen einen parasympholytischen Effekt von intravenös verabreichtem Lidocain mit Abnahme der Variabilität der respiratorischen Sinusarrhythmie nach (Abramovich-Sivan et al. 1996). Somit könnte auch die Gabe von Lidocain ein Abfallen des ANI bewirken. In unserer Studie benutzten die Operateure Articain, welches ebenso wie Lidocain ein LA vom Amidtyp ist. Als Medikament derselben chemischen Substanzgruppe kann man potentiell ähnliche Wirkungen nicht ausschließen und muss es als möglichen Grund für das Abfallen des ANI mit in Betracht ziehen. Das Abfallen des ANI nach Schmerzreizen ist in unserer und in anderen Untersuchungen (Gruenewald et al. 2013 & 2014; Jeanne et al. 2012; Ledowski et al. 2014) ebenso wie die HRV-Veränderungen nach LA-Gabe (Shafqat et al. 2007) ein kurzzeitiger Effekt von 0,5 (Ledowski et al. 2014) bis in einem Fall von maximal zwölf Minuten (Shafqat et al. 2007). In fast allen Fällen jedoch, wie auch in unserer Studie, steigt der ANI innerhalb von fünf Minuten wieder auf den Ausgangswert an. Wären die Veränderungen des ANI auf das LA zurückzuführen würde man bei deutlich längerer Wirkdauer der Medikamente (Lidocain: 15 – 20 Minuten, Articain: 20 – 75 Minuten (Karow & Lang-Roth 2008)) einen länger anhaltenden Effekt erwarten. Insgesamt ist es am wahrscheinlichsten, dass das Absinken des ANI nach LA-Gabe auf einen Schmerzreiz durch die Infiltration mit LA zurückzuführen ist. Als Konsequenz erscheint es sinnvoll, vor LA-Gabe die Analgesie durch Erhöhung der Opioiddosis zu verstärken.

4.5. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Beginn der chirurgischen Maßnahmen

Bei Beginn der chirurgischen Maßnahmen (Hautschnitt) konnten wir keine Veränderungen von HF und MAD nachweisen. Diese Beobachtungen decken sich mit jenen von Jeanne et al. (Jeanne et al. 2012). Im Gegensatz dazu konnten in anderen Untersuchungen signifikante Anstiege der hämodynamischen Parameter nachgewiesen werden (Ledowski et al. 2014; Bollag et al. 2014). Die geringere Reagibilität von HF und MAD kann durch die tiefere Narkose bei Jeanne et al. und in unserer Untersuchung mit BIS-Werten knapp unter 40 bedingt sein (Jeanne et al. 2012). In den beiden anderen Studien lagen zum Zeitpunkt des Hautschnittes die BIS-Werte knapp unter 60 (Bollag et al. 2014; Ledowski et al. 2014). Des Weiteren verabreichten Bollag et al. wenige Minuten vor Hautschnitt intravenös einen Bolus Ketamin, durch welchen der Blutdruckanstieg mit bedingt sein könnte (Bollag et al. 2014). Das Verhalten der hämodynamischen Parameter bei Hautschnitt scheint, wie zu erwarten und wie es der klinische Alltag bestätigt, vor allem von Art und Dosis der verwendeten Medikamente abhängig zu sein.

Der BIS stieg auf der linken Seite in den fünf Minuten nach Hautschnitt leicht von $37,7 \pm 7,8$ auf $40,9 \pm 8,4$ ($p = 0,0368$). Der rechte BIS veränderte sich dagegen nicht ($38,4 \pm 8,5$ versus $39,1 \pm 8,5$, $p = 0,061$). Seitenunterschiede im BIS während Stimulation konnten Froom et al. schon 2008 nachweisen (Froom et al. 2008).

Der ANI zeigte bereits bei Beginn der chirurgischen Maßnahmen, das heißt genau zum Zeitpunkt des Hautschnitts einen signifikant niedrigeren Wert im Vergleich zum Messzeitpunkt fünf Minuten davor ($p = 0,002$). Wie bereits erwähnt, erhielten 75 der 81 Patienten vor Beginn der chirurgischen Manipulation eine Infiltration des OP-Gebietes mit LA. Die LA-Gabe wurde regelhaft zwischen den Messzeitpunkten fünf Minuten vor Hautschnitt und Hautschnitt durchgeführt. Der bei Hautschnitt schon erniedrigte ANI ist daher mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die Auswirkung der kurz vorher durchgeführten LA-Infiltration. Wie auch nach LA-Gabe erholte sich der Wert innerhalb kurzer Zeit und ist bereits am darauffolgenden Messzeitpunkt fünf Minuten nach Hautschnitt auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Trotz der kontinuierlichen chirurgischen Manipulation zeigte der ANI auch in den zehn Minuten nach Hautschnitt keine Veränderungen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse anderer Untersuchungen. Ledowski et al. zeigten 30 Sekunden nach Hautschnitt einen signifikanten Abfall des ANI, ebenso wie Bollag et al. dies drei Minuten nach

Hautschnitt messen konnten (Ledowski et al. 2014; Bollag et al. 2014). Hierfür könnte ebenso wie für die Reaktionen der hämodynamischen Parameter die geringere Narkosetiefe verantwortlich sein. Jeanne et al. zeigten allerdings auch trotz einer vergleichbaren Narkosetiefe einen signifikanten Abfall des ANI nach Hautschnitt (Jeanne et al. 2012). Eine weitere Erklärung für das Fehlen des ANI-Abfalls nach Hautschnitt in unserer Untersuchung kann die lokale Anästhesie vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen bieten. In den erwähnten Studien wurde vor Beginn der Operation in keinem Fall eine Lokalanästhesie durchgeführt. Auch Migeon und Mitarbeiter konnten bei Kindern in Sevofluran-Narkose und erfolgreicher Anlage einer Regionalanästhesie nach Hautschnitt keine Veränderungen des ANI nachweisen. Blieb der Erfolg der Regionalanästhesie jedoch aus, kam es regelmäßig zu einem signifikanten Abfall des ANI innerhalb einer Minute nach Hautschnitt. Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass der in anderen Studien nachgewiesene Abfall des ANI nach Hautschnitt in unserer Untersuchung durch die Lokalanästhesie verhindert wurde. Anhand des ANI kann somit die Effektivität der Lokal- und Regionalanästhesie beurteilt werden (Migeon et al. 2013).

4.6. ANI, BIS und hämodynamische Reaktionen bei Hypotonie und Vasopressorgabe

Der durchschnittliche MAD zum Zeitpunkt von Hypotonien, die zur Gabe von Cafedrin/Theodrenalin führten, war $60,8 \pm 8,8$ mmHg. Zur Therapie der Hypotonie wurden 0,25 – 1 ml des Vasopressors Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor[®]) intravenös verabreicht. Der MAD stieg danach von $60,8 \pm 8,8$ mmHg auf $75,8 \pm 14$ mmHg an ($p < 0,0001$). ANI, HF und BIS blieben ohne Veränderungen. Auch Ahmed et al. konnten keine Veränderungen der HRV nach Gabe von Sympathomimetika (Adrenalin) nachweisen (Ahmed et al. 1994). Prinzipiell könnten auch sympathische Reaktionen des vegetativen Nervensystems auf die Hypotension zu einem Anstieg des ANI führen. So konnten bei Hypotonien, die durch Dialyse bzw. Orthostase ausgelöst wurden, eine erhöhte HRV im sympathisch beeinflussten hf-Bereich mit zeitgleich verminderter HRV im lf-Bereich gezeigt werden (Barnas et al. 1999; Butler et al. 1994). Dies zeigt einen erhöhten Sympathikotonus an, welcher wiederum eine Reduktion des ANI hervorrufen würde. In unserer Untersuchung wurden solche Veränderungen allerdings nicht beobachtet.

Wir folgern, dass unter den Bedingungen unserer Studie die Gabe von Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) keine Auswirkungen auf den ANI hat.

4.7. Verwendung des ANI zur Differenzierung von schmerzbedingter Hypertonie
Logier et al. postulierten, während Propofol-Sufentanil-Narkosen anhand des ANI zwischen schmerzbedingter und essentieller Hypertension unterscheiden zu können. Bei unverändert hohem ANI-Wert konnte der erhöhte Blutdruck durch alleinige Opioidgabe nicht gesenkt werden. Erst die Applikation eines Antihypertensivums senkte den Blutdruck. Bei zeitgleich erniedrigtem ANI jedoch ließ sich der erhöhte Blutdruck durch Injektion von Sufentanil normalisieren (Logier et al. 2011). Der ANI kann daher während total-intravenösen Anästhesien mit Propofol und Remifentanil, bzw. Sufentanil und in Narkosen mit Sevofluran und Remifentanil die konventionelle klinische Beurteilung hilfreich unterstützen, um die Balance zwischen Nozizeption und Analgesie besser einschätzen zu können. In einigen Fällen schien der ANI auch hämodynamische Reaktionen vorhersagen zu können, jedoch mit eingeschränkter Sensitivität und Spezifität (Boselli et al. 2014; Jeanne et al. 2014). Andere Untersucher konnten diese Ergebnisse allerdings nicht reproduzieren (Ledowski et al. 2014). Ob man die Opioidgabe im Rahmen der Narkoseführung allein auf dem ANI basierend steuern kann, ist jedoch noch unklar und kaum untersucht. Zwar haben De Jonckheere und Mitarbeiter bereits eine automatisierte, ANI basierte Applikation von Remifentanil erfolgreich angewendet, jedoch war die Fallzahl mit vier Patienten zu klein, um allgemeine Rückschlüsse daraus ziehen zu können (De Jonckheere et al. 2013).

Es wird deutlich, dass weitere Studien notwendig sind, um das Verhalten und die Anwendbarkeit des ANI im klinischen Alltag genauer zu untersuchen. Ein sicheres Erkennen intraoperativer Missverhältnisse zwischen Analgesie und Nozizeption mit konsekutiver Veränderung der Narkoseführung ist derzeit noch nicht möglich.

4.8. Limitationen

Ein möglicher Nachteil unserer Untersuchung ist das relativ große Dokumentationsintervall von fünf Minuten, welches potenzielle vorübergehende Veränderungen im Messintervall nicht erfassen würde. Allerdings konnte durch die kontinuierliche Beobachtung von ANI und BIS das Auftreten solcher Veränderungen ausgeschlossen werden.

Des Weiteren war die Fallzahl für die Untersuchung des Ereignisses „Bewegung“ erwartungsgemäß zu niedrig um eine ausreichende Power zu erzielen, da Bewegung während Narkosen relativ selten ist.

4.9. Schlussfolgerung

Der ANI fällt nach Intubation und nach Infiltration des Operationsgebietes mit Lokalanästhetikum vermutlich auf Grund der Nozizeption durch Intubation und Infiltration. Er wird durch Gabe von Cafedrin und Theodrenalin zur Behandlung von Hypotonien nicht verändert. Dagegen fällt der ANI nach Hautschnitt nicht, wenn vorher eine Lokalanästhesie durchgeführt wurde, kann also prinzipiell zur Überprüfung der Effektivität einer Lokal- oder Regionalanästhesie verwendet werden. Unbeabsichtigte Bewegungen können mit Hilfe des ANI wahrscheinlich nicht vorausgesagt werden.

5. Zusammenfassung

Der ANI ist ein aus der respiratorischen HRV berechnetes Maß von Nozizeption und Analgesie. Die respiratorische HRV wird aber nicht nur durch Reduktion des Parasympathikotonus durch Schmerzreize, sondern auch durch jede andere Veränderung des Sympathiko- oder Parasympathikotonus modifiziert.

In dieser observierenden Studie sollte während Operationen unter total intravenöser Anästhesie in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde untersucht werden, ob nur während der potenziell schmerzhaften Phasen während Intubation, Spontanbewegung in Narkose und Hautschnitt Veränderungen des ANI auftreten oder auch während potenziell sympathikotoner Phasen ohne Veränderung der Schmerzintensität während LA-Infiltration mit Adrenalinzusatz und Gabe von Cafedrin/Theodrenalin. Zusätzlich sollte explorativ untersucht werden, ob die genannten Phasen mit Änderungen des BIS, des MAD und der HF verbunden sind.

Dazu wurde der ANI kontinuierlich während der gesamten Narkosezeit von 36 weiblichen und 45 männlichen Patienten in einem Durchschnittsalter von 51,9 (\pm 17,4) Jahren gemessen und während der Induktion der Narkose und Intubation, bei Infiltration des OP-Gebietes mit LA, bei Hautschnitt, bei Hypotonie mit notwendiger Vasopressorgabe und bei ungewollten intraoperativen Patientenbewegungen in definierten Zeitabständen dokumentiert. Zeitgleich wurden die HF, der MAD und der bilateral gemessene BIS aufgezeichnet.

Der ANI fiel signifikant während der Narkoseeinleitung, nach Infiltration des OP-Gebietes mit Lokalanästhetikum und vor Schnitt und stieg innerhalb von fünf Minuten darauf jeweils wieder an. Vor, während und nach Spontanbewegungen und nach Injektion von Cafedrin/Theodrenalin veränderte sich der ANI nicht signifikant. BIS und Herzfrequenz fielen während der Narkoseeinleitung und änderten sich ansonsten nicht. Der MAD fiel nur während der Narkoseeinleitung und stieg nach Injektion von Cafedrin/Theodrenalin. Bei Auftreten von arteriellen Hypotonien während der Operation und nachfolgender Vasopressorgabe kam es zu keinen Veränderungen von ANI, BIS und HF. Der MAD stieg wie zu erwarten nach Gabe von Cafedrin/Theodrenalin an ($p < 0,0001$). Vor, während oder nach ungewollten Spontanbewegungen in Allgemeinanästhesie zeigte der ANI keine signifikanten

Veränderungen ($p = 0,7447$). Auch der BIS und die hämodynamischen Parameter blieben unverändert.

Der ANI fällt also nach Intubation und nach Infiltration des Operationsgebietes mit Lokalanästhetikum vermutlich auf Grund der Nozizeption durch Intubation und Infiltration. Die Analgesie vor Intubation und Lokalanästhesie sollte also verbessert werden. Er wird durch Gabe von Cafedrin/Theodrenalin zur Behandlung von Hypotonien nicht verändert. Dagegen fällt der ANI nach Hautschnitt nicht, wenn vorher eine Lokalanästhesie durchgeführt wurde, er kann also prinzipiell zur Überprüfung der Effektivität einer Lokal- oder Regionalanästhesie verwendet werden. Unbeabsichtigte Bewegungen können mit Hilfe des ANI wahrscheinlich nicht vorausgesagt werden.

6. Literaturverzeichnis

- Abramovich-Sivan, S. et al., 1996. The effects of lidocaine on cardiac parasympathetic control in normal subjects and in subjects after myocardial infarction. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 6(6), pp.313–9.
- Ahmed, M.W. et al., 1994. Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(4), pp.1082–90.
- Aldrete, J.A., 1995. The post-anesthesia recovery score revisited. *Journal of clinical anesthesia*, 7(1), pp.89–91.
- Appelhans, B.M. & Luecken, L.J., 2008. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biological Psychology*, 77, pp.174–182.
- Barnas, M.G., Boer, W.H. & Koomans, H.A., 1999. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 10(12), pp.2577–84.
- Bartoloni, A. et al., 1995. [The neuroendocrine and metabolic response to surgical stress]. *Chirurgia italiana*, 47(6), pp.3–11.
- Berger, H., 1929. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), pp.527–570.
- Bischoff, P. & Rundshagen, I., 2011. Awareness under general anesthesia. *Deutsches Ärzteblatt international*, 108(1-2), pp.1–7.
- Bollag, L. et al., 2014. 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*.
- Boselli, E. et al., 2014. Prediction of haemodynamic reactivity during total intravenous anaesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva anesthesiologica*.
- Butler, G.C., Yamamoto, Y. & Hughson, R.L., 1994. Heart rate variability to monitor autonomic nervous system activity during orthostatic stress. *Journal of clinical pharmacology*, 34(6), pp.558–62.

- Cividjian, A. et al., 2007. Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: a retrospective analysis. *Journal of clinical monitoring and computing*, 21(2), pp.91–101.
- Deutschman, C.S., Harris, A.P. & Fleisher, L.A., 1994. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesthesia and analgesia*, 79(2), pp.373–7.
- Von Dincklage, F. et al., 2012. Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia*, 67(8), pp.899–905.
- Ebert, T.J. et al., 1992. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*, 76(5), pp.725–33.
- Fechner, J. et al., 2013. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *European journal of pain (London, England)*, 17(4), pp.562–70.
- Froom, S.R. et al., 2008. Bispectral Index asymmetry and COMFORT score in paediatric intensive care patients. *British journal of anaesthesia*, 100(5), pp.690–6.
- Fudickar, a et al., 2011. Clinically relevant asymmetry of bispectral index during recovery from anaesthesia for ear-nose-throat surgery in adults and children. *Anaesthesia*, 66, pp.936–41.
- Glass, P.S. et al., 1997. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 86, pp.836–847.
- Glen, J.B., 1998. The development of “Diprifusor”: a TCI system for propofol. *Anaesthesia*, 53 Suppl 1, pp.13–21.
- Gruenewald, M. et al., 2013. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 110(6), pp.1024–30.
- Gruenewald, M. et al., 2014. Measurement of the Nociceptive Balance by Analgesia Nociception Index (ANI) and Surgical Pleth Index (SPI) during Sevoflurane - Remifentanil Anaesthesia. *Minerva anesthesiologica*.
- Gruenewald, M. & Ilies, C., 2013. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 27(2), pp.235–47.

- Holas, A., 1997. *TCI. Target Controlled Infusion - eine neue Dimension in der totalen intravenösen Anästhesie [Broschiert]*, Thieme, Stuttgart.
- Jeanne, M. et al., 2009. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 147(1-2), pp.91–6.
- Jeanne, M. et al., 2009. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. In *Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009*. pp. 1840–1843.
- Jeanne, M. et al., 2012. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26(4), pp.289–94.
- Jeanne, M. et al., 2014. Variations of the Analgesia Nociception Index During Propofol Anesthesia for Total Knee Replacement. *The Clinical journal of pain*.
- De jonckheere, J. et al., 2013. 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. Annual Conference*, 2013, pp.1952–5.
- De Jonckheere, J. et al., 2012. Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: 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. Annual Conference*, 2012, pp.3432–5.
- Kanaya, N. et al., 2003. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology*, 98(1), pp.34–40.
- Karow, T. & Lang-Roth, R., 2008. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 16. Auflag. T. Karow & R. Lang-Roth, eds., Pulheim: Karow, Thomas; Lang-Roth, Ruth.
- Kerssens, C. et al., 2001. *Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index.*,
- Klinke, R. & Silbernagl, S., 2000. *Lehrbuch der Physiologie. Sonderausgabe [Broschiert]*, Thieme, Stuttgart.

- Ledowski, T. et al., 2014. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 58(1), pp.74–9.
- Logier, R. et al., 2011. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. *Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 2011, pp.3776–9.
- Logier, R. et al., 2010. PhysioDoloris: a monitoring device for Analgesia / Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. , pp.1194–1197.
- Luginbühl, M. et al., 2007. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 98(6), pp.728–36.
- Malik, M. et al., 1996. 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. *European Heart Journal*, 17, pp.354–381.
- Manyam, S.C. et al., 2007. When is a bispectral index of 60 too low?: Rational processed electroencephalographic targets are dependent on the sedative-opioid ratio. *Anesthesiology*, 106, pp.472–483.
- MetroDoloris, Loos, Frankreich, F., *Continuous analgesia monitoring system - Practical information note of PhysioDoloris®*,
- Migeon, A. et al., 2013. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. *Paediatric anaesthesia*, 23(12), pp.1160–5.
- Miu, A.C., Heilman, R.M. & Miclea, M., 2009. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training. *Autonomic Neuroscience Basic Clinical*, 145, pp.99–103.
- Poeck, K. & Hacke, W., 2006. *Neurologie (Springer-Lehrbuch) (German Edition)*, Springer.
- Sarén-Koivuniemi, T.J.M., Yli-Hankala, A.M. & van Gils, M.J., 2011. Increased variation of the response index of nociception during noxious stimulation in patients during general anaesthesia. *Computer methods and programs in biomedicine*, 104(2), pp.154–60.

- Shafqat, K. et al., 2007. Changes in Heart Rate Variability in patients under local anesthesia. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 2007, pp.299–302.
- Steyaert, A. & De Kock, M., 2012. Chronic postsurgical pain. *Current opinion in anaesthesiology*, 25(5), pp.584–8.
- Weil, G. et al., 2008. Does spectral entropy reflect the response to intubation or incision during propofol-remifentanil anesthesia? *Anesthesia and analgesia*, 106(1), pp.152–9, table of contents.
- Wilhelm, W., Bruhn, J. & Kreuer, S., 2006. *Überwachung der Narkosetiefe: Grundlagen und klinische Praxis*, Deutscher Ärzteverlag.
- Zschocke, S., 2002. *Klinische Elektroenzephalographie (German Edition)*, Springer.

7. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Johannes Christian Dümmler
 Geburtsdatum: 02.05.1978
 Geburtsort: Sulzbach-Rosenberg
 Nationalität: Deutsch
 Familienstand: Verheiratet

Schulausbildung, Zivildienst

1984 bis 1988 *Pestalozzi Grundschule* in Sulzbach-Rosenberg
 1988 bis 1997 *Herzog-Christian-August Gymnasium* in Sulzbach-Rosenberg
 1997 Reifeprüfung
 10/1997 bis 11/1998 Zivildienst im Pflegebereich des *St. Anna Kreiskrankenhauses* in Sulzbach-Rosenberg

Studium

WS 1998/1999 Studium an der *Technischen Universität Berlin*
 Fachbereich: Lebensmitteltechnologie
 WS 1999/2000 Schauspielstudium an der *Actors Academy* in Berlin
 SS 2000 Studium an der *Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg*, Fachbereich: Humanmedizin
 WS 2000/2001 Studienortwechsel zum 2. Semester im Fachbereich Humanmedizin an die *Freie Universität Berlin*
 03/2002 Ärztliche Vorprüfung
 03/2003 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 WS 2003/2004, SS 2004 Auslandsstudium an der *Universidad de Málaga / Spanien*
 bis WS 2006/2007 Studium an der *Charité Universitätsmedizin Berlin*
 09/2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 06/2007 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Bisherige ärztliche Tätigkeit

11/2007 bis 12/2011	Wissenschaftlicher Mitarbeiter / Assistenzarzt in der <i>Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin</i> der <i>Charité Berlin – Campus Mitte</i> Direktorin: Prof. Dr. C. Spies
seit 02/2012	Wissenschaftlicher Mitarbeiter / Assistenzarzt in der <i>Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin</i> des <i>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel</i> Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Steinfath
07/2012	Anerkennung der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
12/2014	Anerkennung der Facharztkompetenz im Fach Anästhesiologie

Veröffentlichungen

2013	<i>Intraoperative Messung schmerzbedingter und nicht-schmerzbedingter Sympathikusaktivierung durch den Analgesia-Nociception-Index (ANI) – DAC 2013</i>
2015	<i>A validation study of the use of near-infrared spectroscopy imaging in primary and secondary motor areas of the human brain – Epilepsy & Behavior, Vol. 49, S. 118-125</i>

Außeruniversitäres Engagement

10/2004 bis 11/2007	Anästhesieassistenz in der Praxis <i>Müller-Brodel</i> in Berlin
10/2001 bis 08/2002	Nebentätigkeit als Krankenpflegehelfer
Interessen	Ausdauer-, Team- und Wassersport, Reisen, Theater
Sprachen	Englisch und Spanisch sicher in Wort und Schrift, Latinum

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Markus Steinfath für die Möglichkeit der Durchführung dieser Studie an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Herrn Prof. Dr. Berthold Bein danke ich für die Betreuung der Untersuchung und für das Ermöglichen der zügigen Umsetzung des Vorhabens.

Herrn PD Dr. Axel Fudickar danke ich für ein stets offenes Ohr und die prompten Lösungsvorschläge bei auftretenden Problemen und für die zügigen Korrekturen meines Entwurfes. Vor allem danke ich ihm für die intensive Unterstützung und die Erläuterungen für die statistische Auswertung der Daten.

Herrn Dr. Werner Jeckström danke ich für die unermüdliche und persönliche Unterstützung und Ermöglichung vieler Studienmessungen durch die flexible und manchmal auch schwierige Besetzung der Anästhesiearbeitsplätze. Ich danke Frau Dr. Päivi Suvanto-Scholz, Herrn PD Dr. Jan Höcker und Herrn Dr. Günther Neumann für ihr stetiges Engagement, wodurch meine tägliche Einteilung in der Klinik für HNO möglich wurde.

Frau Dr. Barbara Vogt danke ich für ihre wertvollen Ratschläge zur Auswertung und anschaulichen Darstellung der Daten.

Vielen meiner Kolleginnen und Kollegen danke ich für die Hilfe bei der Datenaufzeichnung. Ebenso bedanke ich mich bei allen beteiligten Anästhesiepflegekräften für die Hilfe bei der Dokumentation der Daten während der Narkose.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern für die nicht selbstverständliche Ermöglichung des Studiums. Besonderer Dank gilt auch meiner Frau, die mich in schwierigen Situationen immer wieder unterstützt und motiviert.