

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

**KORRELATIONEN UND ÜBEREINSTIMMUNGEN ZWISCHEN  
SURGICAL PLETH INDEX, ANALGESIA NOCICEPTION INDEX  
UND KLINISCHEN ZEICHEN MANGELNDER ANALGESIE  
WÄHREND ALLGEMEINANÄSTHESIEN**

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

vorgelegt von  
**LISANNE MATTUSCHKA**  
aus Berlin

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Fudickar

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Hoffmann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.03.2017

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 28.11.2016

gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Höcker, MHBA  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>1</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>3</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>6</b>
2.1 Material	6
2.1.1 SPI-Messgerät	6
2.1.2 ANI-Messgerät	6
2.2 Methoden	7
2.2.1 Patienten	7
2.2.2 Bispektraler Index (BIS)	7
2.2.3 Surgical Pleth Index (SPI)	7
2.2.4 Analgesia Nociception Index (ANI)	8
2.2.5 Studiendurchführung	8
2.2.5.1 <i>Patientenrekrutierung</i>	9
2.2.5.2 <i>Narkosevorbereitung</i>	9
2.2.5.3 <i>Narkoseeinleitung</i>	10
2.2.5.4 <i>Durchführung der Operation</i>	10
2.2.5.5 <i>Narkoseausleitung</i>	11
2.2.6 Statistik	11
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>13</b>
3.1 Demographie	13
3.2 Narkoseführung	14
3.3 Korrelationsanalysen von SPI, ANI und klinischen Parametern	15
3.3.1 Korrelationen beim Hautschnitt	15
3.3.2 Korrelationen in explorativen Untersuchungen	18
3.3.2.1 <i>Intubation</i>	18
3.3.2.2 <i>Bewegung</i>	19
3.3.2.3 <i>Analgetikagabe</i>	20
3.3.2.4 <i>Lokalanästhetikainfiltration</i>	21
3.3.2.5 <i>Sympathomimetikagabe</i>	22

3.3.2.6	<i>Kreislaufreaktionen</i>	23
3.3.2.7	<i>Gepooltes Modell</i>	25
3.4	Prozentuale Übereinstimmungen von SPI und ANI	27
3.4.1	Hautschnitt	27
3.4.2	Situationen mit Hypertonie	27
3.4.3	Einzelne Patienten und gepooltes Modell	29
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>31</b>
4.1	Schmerz und Nozizeption	31
4.2	Ursachen für die fehlenden Korrelationen von SPI und ANI	31
4.2.1	Störgrößen	32
4.2.1.1	<i>Volumenstatus</i>	32
4.2.1.2	<i>Medikamente</i>	32
4.2.1.3	<i>Herzrhythmusstörungen</i>	33
4.2.1.4	<i>Technische Fehler</i>	33
4.2.2	Studiendesign	34
4.3	Übereinstimmungen von SPI und ANI bei gleichzeitiger Hypertonie	34
4.4	Korrelationen von SPI und ANI mit klinischen Parametern	34
4.4.1	Korrelationen von SPI und Herzfrequenz	34
4.4.2	Fehlende Korrelationen von ANI und klinischen Parametern	35
4.5	Limitationen	35
4.5.1	Patientenkollektiv	35
4.5.2	Fallzahlen explorativer Untersuchungen	36
4.5.3	Dokumentation	36
4.6	Voraussage von Bewegungen und Kreislaufreaktionen mit SPI und ANI	37
4.7	Schlussfolgerungen	38
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>ANHÄNGE</b>	<b>44</b>
7.1	Genehmigung der Ethikkommission	44
7.2	Eidesstattliche Erklärung	46
7.3	Danksagung	47
7.4	Lebenslauf	48

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ANI	Analgesia Nociception Index
ASA	Risikoeinstufung der American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
BMI	Körpermasseindex (body mass index)
BSR	Burst Suppression Ratio
cpt	Plasmazielkonzentration (target plasma concentration)
HBI	Herzschlagintervall (heart beat interval)
HF	Herzfrequenz
k	Cohen's Kappa
MAD	Mittlerer arterieller (Blut-)Druck
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
p	p-Wert
PPGA	photoplethysmographische Pulswellenamplitude (pulse plethysmographic amplitude)
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SPI	Surgical Pleth Index
TCI	zielgesteuerte Infusion (target controlled infusion)
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
$\Delta$	Differenz (Delta)

## **1 EINLEITUNG**

Eine Narkose besteht aus den Komponenten Hypnose (Bewusstlosigkeit), Analgesie (Schmerzfreiheit) und Relaxation (Muskelerschlaffung). Für die Überwachung der Hypnose sowie der Relaxation existieren bereits etablierte Messmethoden. Für die Messung der Analgesie gibt es bisher jedoch kein allgemein akzeptiertes Verfahren (Ilies et al. 2010).

Eine mögliche Folge unzureichender Analgesie bei intraoperativen Schmerzreizen ist eine unerwartete Bewegung des Patienten. Vor allem bei Operationen in der Nähe von kleinen und sehr wichtigen Strukturen, wie Nerven oder Blutgefäßen, kann eine ungewollte Bewegung des Patienten schwerwiegende Folgen – wie starke Blutverluste oder bleibende Schäden – nach sich ziehen und sollte deshalb so gut es geht verhindert werden (Fudickar et al. 2011). Dafür ist, gerade wenn keine durchgehende Muskelrelaxation durchgeführt wird, neben einer ausreichenden Narkose vor allem auch eine ausreichende Analgesie von großer Bedeutung. Dies gilt insbesondere für Eingriffe in der Hals-Nasen- und Ohren-Heilkunde, bei denen sehr viele kleine und wichtige Strukturen im Operationsfeld liegen.

Des Weiteren wird bei Nozizeption das autonome Nervensystem aktiviert, wodurch über die Aktivierung des Sympathikus hormonelle und metabolische Veränderungen ausgelöst werden. Hypertensive Krisen und Tachykardien können unter anderem die Folgen sein (Ahonen et al. 2007).

Üblicherweise werden klinische Parameter zur Überwachung der Analgesie genutzt. Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, vermehrter Tränen- und Schweißfluss oder unerwartete Spontanbewegungen weisen auf eine mangelnde Analgesie oder Anästhesie hin (Ahonen et al. 2007). Änderungen von Herzfrequenz und Blutdruck sowie die anderen klinischen Zeichen sind aber nicht sensitiv und spezifisch genug für Nozizeption oder Analgesie (Logier et al. 2010).

Mithilfe verschiedener neuer Verfahren wird deshalb die Messung der Nozizeption durch Messung des Sympathiko- oder Parasympathikotonus versucht.

Der Surgical Pleth Index (SPI) dient einer solchen Überwachung der Nozizeption während einer Operation. Mit einem Fingerclipsensor zur Pulsoxymetrie wird die Pulskurve an einem Finger erfasst. Aus den Pulswellenamplituden dieser Kurve und den Intervallen zwischen den Herzschlägen wird ein Wert zwischen 0 und 100 errechnet, welcher der Nozizeption bei chirurgisch verursachten Schmerzreizen

entsprechen soll. Ein Wert von 0 wird ausreichender Analgesie und ein Wert von 100 maximaler Nozizeption zugeordnet (Huiku et al. 2007).

Auch mit dem etwas neueren Analgesia Nociception Index (ANI) wird die Analgesietiefe durch Interpretation vegetativer Reaktionen auf Schmerzreize während einer Operation gemessen. Aus der atemabhängigen Herzfrequenzvariabilität wird ein numerischer Wert auf einer Skala von 0 bis 100 errechnet, der die Parasympathikusaktivität als Surrogatparameter der Analgesie angibt. 0 bedeutet eine geringe, 100 eine maximale Parasympathikusaktivität (Jeanne et al. 2009, Jeanne et al. 2012, Ledowski et al. 2014).

Sowohl der SPI als auch der ANI wurden bereits in Studien untersucht. Beide Variablen zeigten Veränderungen bei Schmerzreizen und teilweise eine Überlegenheit gegenüber klinischen Variablen. In einer Studie von Grünewald et al. veränderten sich SPI und ANI durch einen standardisierten Schmerzreiz signifikant (Grünewald et al. 2013).

Wenn mangelnde Analgesie in der klinischen Praxis durch SPI und ANI gemessen werden kann, sollten beide Parameter nach Schmerzreiz durch Hautschnitt miteinander und mit klinischen Zeichen mangelnder Analgesie korrelieren sowie miteinander übereinstimmen.

### Fragestellung

In dieser prospektiven Observationsstudie sollte untersucht werden, ob SPI und ANI, SPI und die klinischen Parameter Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck sowie ANI und die genannten klinischen Parameter beim Hautschnitt korrelieren. Explorativ wurde untersucht, wie gut SPI und ANI übereinstimmen und ob Korrelationen von SPI und ANI bei Intubation, Spontanbewegung des Patienten, Analgetikagabe, Lokalanästhetikainfiltration, Sympathomimetikagabe, Kreislaufreaktionen oder im gepoolten Modell aller gemessenen Daten auftreten.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Material**

Für die Durchführung der Narkosen in Allgemeinanästhesie wurden die kliniküblichen Geräte und das Verbrauchsmaterial der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) in Kiel verwendet. Die totalintravenösen Anästhesien wurden mit dem Hypnotikum Propofol (Disoprivan®, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) und dem Opioid Remifentanyl (Ultiva®, GlaxoSmithKline GmbH, München, Deutschland) durchgeführt. Zur kontinuierlichen zielgesteuerten Infusion (target controlled infusion, TCI) des Hypnotikums wurde die TCI-Pumpe Alaris® PK (Cardinal Health, Rolle, Schweiz) verwendet. Das Opioid wurde über den Perfusor Alaris® TIVA (Cardinal Health, Rolle, Schweiz) infundiert.

Die Standardüberwachung bestand aus fünf Ableitungen des Elektrokardiogramms (EKG), nicht-invasiver Blutdruckmessung mit einer Oberarmmanschette, Pulsoxymetrie und Bispektralem Index (BIS). Der Bispektrale Index wurde mit dem Gerät BIS VISTA (Aspect Medical Systems, Inc., Norwood, MA, USA) unter Verwendung der Elektroden „BIS bilateral“ (Covidien llc, Mansfield, MA, USA) beidseitig gemessen.

Zusätzlich wurden Messgeräte zur Bestimmung des SPI und des ANI verwendet.

#### **2.1.1 SPI-Messgerät**

Für die Messung und Berechnung des SPI wurde der Anästhesie-Monitor S/5™ (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) mit einem zweiten Fingerclipsensor zur Pulsoxymetrie verwendet.

#### **2.1.2 ANI-Messgerät**

Zur Berechnung des ANI wurde ein Gerät der Firma Metro Doloris (Mdoloris Medical Systems, Loos, Frankreich) verwendet. Über ein Interface-Kabel (Mdoloris Medical Systems, Lille, Frankreich) wurde das EKG-Signal vom Anästhesie-Monitor S/5™ (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) zum ANI-Messgerät übertragen und darauf ausgewertet.



## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Patienten**

Diese prospektive Observationsstudie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel (AZ D510/13), an 80 Patienten, die eine geplante Operation in totalintravenöser Allgemein-anästhesie in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des UKSH Kiel erhielten, durchgeführt. Die Arbeit wurde in Kooperation mit Frau cand. med. Sarah Löchner durchgeführt, die anhand der gemeinsam erhobenen Daten den Einfluss von mit ANI und SPI gemessenen Schmerzreizen auf Seitenunterschiede des BIS untersuchte.

### **2.2.2 Bispektraler Index (BIS)**

Durch den Bispektralen Index wurde die Narkosetiefe basierend auf automatischer Analyse des Elektroenzephalogramms (EEG) gemessen. Die Narkosetiefe wird als Wert zwischen 0 (EEG-Nulllinie) und 100 (Wachheit) angegeben. Werte zwischen 40 und 60 gelten als optimal für eine Narkose (Punjasawadwong et al. 2014). Der BIS kann bilateral abgeleitet werden, um Asymmetrien zwischen den Werten beider Hirnhälften zu erkennen (Fudickar et al. 2011).

### **2.2.3 Surgical Pleth Index (SPI)**

Durch den Surgical Pleth Index (SPI) soll die Reaktion des sympathischen Nervensystems auf chirurgisch verursachte Nozizeption gemessen werden. Der SPI wird auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Der Wert 0 entspricht geringer, der Wert 100 starker Nozizeption. Ein Wert von 50 wird als mittleres Level der Nozizeption angesehen (Huiku et al. 2007). Durch Steuerung der Analgesie anhand des SPI-Wertes kann außerdem eine stabilere Hämodynamik erreicht und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, wie Hypertonie oder Spontanbewegungen, reduziert werden (Chen et al. 2010). Der SPI wird aus dem anhand der individuellen Werte normalisierten Herzschlagintervall ( $HBI_{norm}$ ) und der normalisierten photoplethysmographischen Pulswellenamplitude ( $PPGA_{norm}$ ) folgendermaßen berechnet:  $SPI = 100 - (0,7 \cdot PPGA_{norm} + 0,3 \cdot HBI_{norm})$  (Huiku et al. 2007). Der SPI kann nur in Narkose verwendet werden, da das vegetative Nervensystem beim wachen Patienten durch zu viele andere Einflüsse modifiziert wird (Grünewald et al. 2009).

#### **2.2.4 Analgesia Nociception Index (ANI)**

Der Analgesia Nociception Index (ANI) ist ebenfalls ein Verfahren, mit dem die Analgesie anhand der Analyse vegetativer Reaktionen gemessen werden soll. Dazu wird aus der atemabhängigen Herzfrequenzvariabilität auf die Aktivität des Parasympathikus geschlossen. Bei einem hohen Parasympathikotonus ist der Einfluss der respiratorischen Sinusarrhythmie auf die Herzfrequenzvariabilität hoch. Bei Aktivierung des Sympathikus und somit vermindertem Parasympathikotonus verringert sich dieser Einfluss und die Herzfrequenzvariabilität sinkt. Der ANI wird auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. 0 bedeutet eine minimale Aktivität des Parasympathikus, 100 zeigt eine maximale Parasympathikusaktivität an. Hohe Parasympathikusaktivität deutet auf eine ausreichende Analgesie hin, während geringe Aktivität eine mangelnde Analgesie bedeuten soll (Jeanne et al. 2009, Ledowski et al. 2014, Logier et al. 2006). Aufgrund dieser Annahmen wurde ein Messgerät entwickelt, welches die Abstände zwischen zwei R-Zacken im EKG erkennt, automatisch berechnet und interpretiert (Logier et al. 2010). Der aktuelle ANI (ANI akt) wird mit 64-sekündiger Verzögerung angegeben und im folgenden Text vereinfachend als ANI bezeichnet (Logier et al. 2006).

#### **2.2.5 Studiendurchführung**

Die Patienten wurden im Rahmen dieser Observationsstudie von Beginn der Narkoseeinleitung an bis zur Verlegung in den Aufwachraum beobachtet. Die kontinuierlichen Messungen von BIS links, BIS rechts, Burst Suppression Ratio (BSR), SPI, ANI, arteriellem Mitteldruck (MAD) und Herzfrequenz (HF) wurden in definierten Zeitabständen entsprechend dem Schema in Abbildung 1 dokumentiert. In der Einleitungs- und Aufwachphase wurde minütlich protokolliert, während der Operationszeit 5-minütlich. Außerdem wurden zu jedem Messzeitpunkt die aktuellen Infusionslauraten des Opioids und des Hypnotikums notiert. Die Narkose erfolgte als totalintravenöse Anästhesie durch kontinuierliche Infusion des Hypnotikums Propofol über eine TCI-Pumpe und des Opioids Remifentanil über einen Perfusor. Die Dosierungen wurden an Narkosephase und Patient angepasst und werden in den folgenden Abschnitten erläutert.

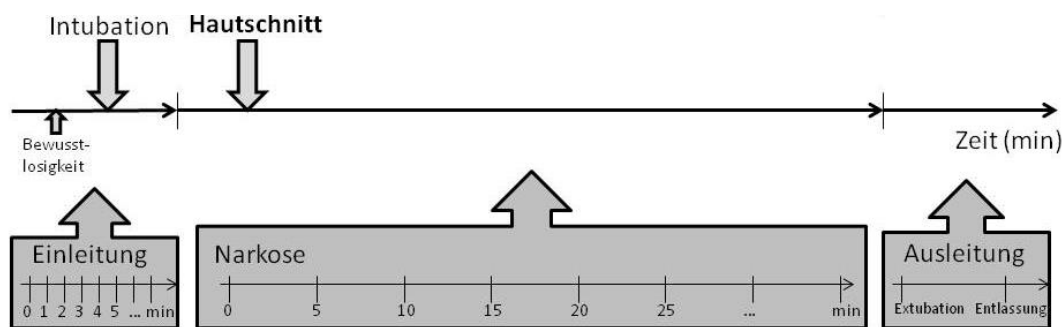


Abbildung 1: Aufzeichnungs- und Messintervalle (modifiziert nach Ludwigs JA 2011).

### 2.2.5.1 Patientenrekrutierung

Die Patienten wurden anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Einschluss- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Geplanter operativer Eingriff	Notfalloperation
Operation in Allgemeinanästhesie	Fehlender Sinusrhythmus
ASA-Status: I - III	Einnahme von Betablockern
BMI: 20 - 28 kg/m <sup>2</sup>	Chronische Schmerzen in der Anamnese
	Neurologische Erkrankungen
	Diabetes mellitus
	Patientenalter unter 18 Jahren

### 2.2.5.2 Narkosevorbereitung

Die Patienten wurden wie kliniküblich nach Bedarf prämediziert. Sie erhielten dafür bei Bedarf am Abend vor der Operation Dikaliumchlorazepat (Tranxilium®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) und am Operationstag bei Abruf in den Operationssaal Midazolam (Dormicum®, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland).

Im Operationssaal wurde zunächst ein periphervenöser Zugang gelegt. Die Patienten wurden prä- und intraoperativ mit dem Wärmesystem Bair Hugger® (3M Deutschland GmbH, Health Care Business, Neuss, Deutschland) gewärmt.

Die Überwachung erfolgte mittels EKG-Ableitung, nichtinvasiver Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie und BIS. Vor dem Aufkleben der BIS-Elektroden wurde die Stirn mit alkoholhaltigem Desinfektionsmittel (desderman® pure, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) gründlich entfettet. Die Elektroden wurden gemäß Herstellerangaben auf die Stirn geklebt. Die EKG-Elektroden wurden platziert und mit dem Standardmonitor und von dort mit dem ANI-Monitor verbunden. Das SPI-Signal wurde von einem Fingerclipsensor zur Pulsoxymetrie an einem Finger abgeleitet.

### **2.2.5.3 Narkoseeinleitung**

Vor Einleitung wurden die Ausgangswerte von BIS links, BIS rechts, BSR, SPI, ANI, Herzfrequenz und Blutdruck notiert. Ab diesem Zeitpunkt und dem Beginn der Einleitung wurden alle Werte minütlich bis zum Zeitpunkt von einer Minute nach der Intubation erfasst. Die Zeitpunkte von Bewusstseinsverlust und Intubation wurden dokumentiert (Abbildung 1).

Nach Beginn der Infusion des Opioids Remifentanil folgte die Infusion des Hypnotikums Propofol bis zum Eintritt des Bewusstseinsverlusts. Bei sicherer Möglichkeit der Maskenbeatmung des Patienten wurde eine Muskelrelaxierung mit dem Relaxans Rocuronium (Esmeron®, MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland) oder Succinylcholin (Lysthenon®, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland) durchgeführt. Die Intubation erfolgte bei ausreichender Wirkung des entsprechenden Relaxans.

### **2.2.5.4 Durchführung der Operation**

Bei Freigabe zur Operation wurden BIS links, BIS rechts, BSR, SPI, ANI, Herzfrequenz und Blutdruck als Ausgangswerte in Narkose dokumentiert.

Remifentanil und Propofol wurden weiter kontinuierlich infundiert. Während der Operationszeit wurden die oben aufgeführten Messwerte alle 5 Minuten protokolliert. Der Zeitpunkt des Hautschnittes wurde dokumentiert. Dabei wurden zusätzlich die Messwerte von BIS links, BIS rechts, BSR, SPI, ANI, Herzfrequenz und Blutdruck erfasst. Außerdem wurden besondere Ereignisse, die zu Veränderungen der Variablen führen könnten, für die explorativen Untersuchungen dokumentiert und alle

Messwerte zu diesen Zeitpunkten protokolliert. Diese Ereignisse waren die Intubation, Kreislaufreaktionen, Medikamentengaben mit Auswirkung auf Herzfrequenz, Blutdruck und das vegetative Nervensystem sowie Bewegungen des Patienten (zielgerichtete Bewegungen, Husten, Grimassieren).

#### **2.2.5.5 Narkoseausleitung**

Die Propofolinfusion wurde bei Ende der Naht beendet. Die Extubation erfolgte nach den üblichen klinischen Kriterien bei Vorhandensein der Schutzreflexe des Patienten und ausreichender Spontanatmung. Bei stabilen Vitalparametern wie Sauerstoffsättigung, Blutdruck und Herzfrequenz während einer kurzen Überwachungsphase erfolgte die Verlegung vom Operationssaal in den Aufwachraum. BIS links, BIS rechts, BSR, SPI, ANI, Herzfrequenz und Blutdruck wurden beim Öffnen der Augen, dem Zeitpunkt der Fähigkeit zur gezielten Reaktion auf Ansprache, bei der Extubation, eine Minute nach Extubation und bei Verlegung aus dem Operationssaal in den Aufwachraum protokolliert.

#### **2.2.6 Statistik**

Nach Poweranalyse genügten 64 Patienten, um eine Pearson-Korrelation zwischen SPI und ANI mit einem Korrelationskoeffizienten  $r > 0,3$ , einem  $\alpha$ -Fehler von  $< 0,05$  und einer Power von 0,8 nachzuweisen (G\*Power, Faul et al. 2009). Um etwaige Ausfälle zu kompensieren, wurde die Gruppengröße auf 80 erhöht.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der kommerziell erhältlichen Programme GraphPad Prism für Windows (Version 6.05, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) und Excel (Microsoft Office 2007, Microsoft, Redmond, WA, USA).

Korrelationen wurden durch Pearson-Korrelationskoeffizienten ermittelt.

Da 15 Korrelationsanalysen zum Zeitpunkt des Hautschnittes durchgeführt wurden, wurde entsprechend der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ein  $p < 0,05/15$ , also  $p < 0,0033$ , als signifikant angesehen. Dabei wurde ein  $r < 0,5$  als schwache Korrelation,  $0,5 < r < 0,6$  als mäßige Korrelation und  $r > 0,6$  als starke Korrelation eingestuft. Weitere Untersuchungen erfolgten explorativ.

Primärer Endpunkt der Studie war die Analyse der Korrelationen der zum Zeitpunkt des Hautschnittes erhobenen Messergebnisse.

Es wurden folgende Nullhypothesen aufgestellt:

- a) Der SPI korreliert nach dem Hautschnitt nicht mit dem ANI.
- b) Der SPI korreliert nach dem Hautschnitt nicht mit der Herzfrequenz.
- c) Der SPI korreliert nach dem Hautschnitt nicht mit dem arteriellen Mitteldruck.
- d) Der ANI korreliert nach dem Hautschnitt nicht mit der Herzfrequenz.
- e) Der ANI korreliert nach dem Hautschnitt nicht mit dem arteriellen Mitteldruck.

Zusätzlich wurden die Korrelationen der Parameter explorativ bei Intubation, Patientenbewegung, Analgetikagabe, Lokalanästhetikainfiltration, Sympathomimetikagabe, Kreislaufreaktionen infolge inadäquater Anästhesie sowie im gepoolten Modell aller Messzeitpunkte bestimmt. Kreislaufreaktionen infolge inadäquater Anästhesie wurden nach Chen et al. definiert (Tachykardie: Herzfrequenz über 90 Schläge pro Minute, Bradykardie: Herzfrequenz unter 45 Schläge pro Minute, Hypertonie: arterieller Mitteldruck über 100 mmHg, Hypotonie: arterieller Mitteldruck unter 60 mmHg) (Chen et al. 2010).

Des Weiteren wurden explorativ die prozentualen Übereinstimmungen von SPI und ANI mithilfe von Cohen's Kappa ( $\kappa$ ) bei Hautschnitt, bei Hypertonie, mit allen Werten eines einzelnen Patienten und im gepoolten Modell mit allen Werten aller Patienten berechnet. Ein SPI-Wert  $> 50$  sowie ein ANI-Wert  $< 50$  wurden dazu als inadäquate Analgesie definiert.

Kappa-Maße  $> 0,4$  bedeuten eine moderate Übereinstimmung (Grouven et al. 2007). Parametrische Daten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) angegeben.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Demographie

In die Studie wurden 80 Patienten eingeschlossen. Darunter waren 40 Frauen und 40 Männer im Alter von 18 bis 84 Jahren ( $45 \pm 18$ ). In Tabelle 2 sind die demographischen Daten der Patienten aufgelistet. Die durchgeführten Operationen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

	Männlich	Weiblich
Alter [Jahre]	$45,3 \pm 15,5$	$44,2 \pm 19,8$
Größe [cm]	$177,4 \pm 6,1$	$164,0 \pm 6,7$
Gewicht [kg]	$76,9 \pm 8,1$	$63,7 \pm 7,6$
Body Mass Index [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]	$24,4 \pm 2,1$	$23,7 \pm 2,6$

Tabelle 3: Lokalisationen der operativen Eingriffe nach Geschlecht.

Eingriff	Fallzahl (n)	Fallzahl (n)
	männlich	weiblich
Neck-Dissection / Tumorsektion	0	1
Halszyste / Halsfistel	2	3
sonstige Operationen am Hals	3	1
Tonsillen	3	3
Speicheldrüsen	1	1
Nase	5	7
Nasennebenhöhlen	5	6
Tränengang	2	0
Unterkiefer / Mundboden	1	1
Mastoid	2	0
Cochlea	4	3
Trommelfell / Gehörgang	5	10
Äußeres Ohr / Wangenhaut	1	2
Kombinationseingriff	6	2

### 3.2 Narkoseführung

18 der 80 Patienten erhielten am Abend vor der Operation nach Verordnung des prämedizierenden Anästhesisten 10 mg bis 30 mg Dikaliumchlorazepat oral ( $20 \pm 3,33$  mg). 74 der 80 Patienten erhielten am Morgen des Operationstages nach Verordnung des prämedizierenden Anästhesisten 3,75 mg oder 7,5 mg Midazolam oral ( $7,05 \pm 1,23$  mg).

Zur Narkoseeinleitung wurde nach Präoxygenierung für 3 bis 5 Minuten die Infusion des Opioids Remifentanil gestartet ( $0,01 - 1,00$   $\mu\text{g/kg/min}$ ;  $0,31 \pm 0,18$   $\mu\text{g/kg/min}$ ). Dann folgte die Infusion des Hypnotikums Propofol (Plasmaziellkonzentration cpt:  $1,6 - 6,0$   $\mu\text{g/ml}$ ;  $2,86 \pm 1,65$   $\mu\text{g/ml}$ ). Die Muskelrelaxation erfolgte in 67 Fällen mit dem Relaxans Rocuronium in einer Dosierung von  $10 - 50$  mg ( $37,87 \pm 8,57$  mg). In drei Fällen wurde Succinylcholin mit einer Dosis von  $80 - 100$  mg ( $93,33 \pm 9,43$  mg) verwendet. Das Opioid Remifentanil wurde dann mit  $0,1 - 1,0$   $\mu\text{g/kg/min}$  ( $0,34 \pm 0,11$   $\mu\text{g/kg/min}$ ) infundiert und Propofol auf eine Plasmaziellkonzentration von  $1 - 7$   $\mu\text{g/ml}$  ( $2,15 \pm 0,56$   $\mu\text{g/ml}$ ) eingestellt.

In Tabelle 4 sind Anästhesiedauer, BIS links, BIS rechts, SPI, ANI, HF, MAD sowie Remifentanil- und Propofoldosis in stabiler Narkose (*steady state*) vor Beendigung der Anästhetikazufuhr zusammengefasst.

Tabelle 4: Messwerte in stabiler Narkose (*steady state*) vor Beendigung der Anästhetikazufuhr (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

	Messwerte
Anästhesiedauer [min]	$106 \pm 70$
BIS links	$41,4 \pm 9,1$
BIS rechts	$41,7 \pm 8,8$
SPI	$31,4 \pm 14,7$
ANI	$76,5 \pm 20,2$
HF [Schläge/min]	$61,4 \pm 13,6$
MAD [mmHg]	$76,3 \pm 13,1$
Remifentanildosis [ $\mu\text{g/kg/min}$ ]	$0,34 \pm 0,11$
cpt Propofol [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$2,15 \pm 0,56$



### **3.3 Korrelationsanalysen von SPI, ANI und klinischen Parametern**

#### **3.3.1 Korrelationen beim Hautschnitt**

In Tabelle 5 sind Korrelationskoeffizienten und p-Werte der jeweils zuletzt vor dem Hautschnitt und der zuerst nach dem Hautschnitt dokumentierten Werte für ANI, SPI und die klinischen Parameter Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck sowie Korrelationskoeffizienten und p-Werte der Differenzen dieser Messwerte ( $\Delta$  Schnitt) zusammengefasst.

Zwischen SPI und ANI war weder vor noch nach Schnitt eine signifikante Korrelation zu beobachten. Auch die Differenzen zwischen den Werten vor und nach Schnitt von SPI und ANI korrelierten nicht signifikant ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,04$ ).

Es zeigte sich lediglich eine mäßige signifikante Korrelation zwischen SPI und HF bei  $\Delta$  Schnitt mit einem Korrelationskoeffizienten nur wenig unter 0,6 ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,0001$ ). Vor dem Hautschnitt korrelierten SPI und HF signifikant, aber mit einem niedrigen Korrelationskoeffizienten ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,0007$ ). Nach Hautschnitt war ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen SPI und HF ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,0001$ ) zu beobachten. ANI und HF zeigten nur nach dem Schnitt eine signifikante Korrelation ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,0008$ ).

Die Messwerte und Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD sind in Tabelle 6 aufgeführt und werden in den Abbildungen 2 bis 4 grafisch dargestellt.

Tabelle 5: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD vor und nach Hautschnitt (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und ihrer Differenzen ( $\Delta$  Schnitt). Korrelationen mit  $p < 0,0033$  sind mit Sternchen (\*) markiert.

	vor Schnitt (3,71 $\pm$ 1,51 min)	nach Schnitt (3,65 $\pm$ 1,68 min)	$\Delta$ Schnitt
SPI vs. ANI	n = 80 r = -0,1 p = 0,39	n = 79 r = -0,15 p = 0,18	n = 79 r = -0,23 p = 0,04
SPI vs. HF	n = 80 r = 0,37 p = 0,0007*	n = 79 r = 0,45 p < 0,0001*	n = 79 r = 0,57 p < 0,0001*
SPI vs. MAD	n = 80 r = 0,27 p = 0,017	n = 79 r = 0,25 p = 0,028	n = 79 r = 0,19 p = 0,10
ANI vs. HF	n = 80 r = -0,26 p = 0,020	n = 79 r = -0,37 p = 0,0008*	n = 79 r = -0,14 p = 0,21
ANI vs. MAD	n = 80 r = 0,012 p = 0,92	n = 79 r = -0,1 p = 0,40	n = 79 r = 0,056 p = 0,63

Tabelle 6: SPI, ANI, HF und MAD vor und nach Hautschnitt (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und Differenz ( $\Delta$  Schnitt).

	vor Schnitt (3,71 $\pm$ 1,5 min)	nach Schnitt (3,65 $\pm$ 1,7 min)	$\Delta$ Schnitt
SPI	29,3 $\pm$ 15,2	32,8 $\pm$ 15,1	3,6 $\pm$ 14,6
ANI	67,4 $\pm$ 20,7	69,5 $\pm$ 22,3	1,8 $\pm$ 21,1
HF	63,4 $\pm$ 13,4	62,8 $\pm$ 13,0	-0,5 $\pm$ 6,6
MAD	72,3 $\pm$ 10,2	75,9 $\pm$ 14,6	3,8 $\pm$ 13,1

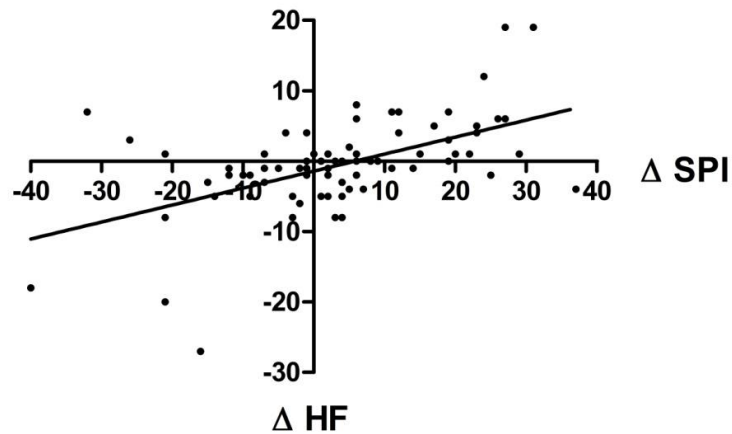


Abbildung 2: Korrelationen der Differenzen von SPI und HF vor und nach Hautschnitt ( $\Delta$  SPI,  $\Delta$  HF) im Streudiagramm.

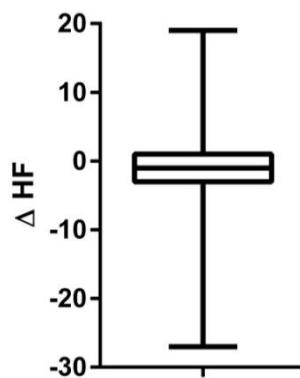


Abbildung 3: Veränderung der Herzfrequenz durch Hautschnitt (Differenz der Werte vor und nach Schnitt). Median, oberes und unteres Quartil, 5 %- und 95 %-Konfidenzintervall.

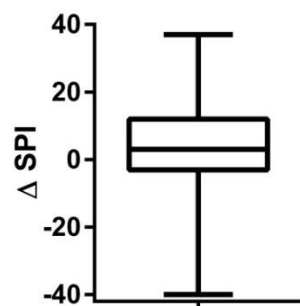


Abbildung 4: Veränderung des SPI durch Hautschnitt (Differenz der Werte vor und nach Schnitt). Median, oberes und unteres Quartil, 5 %- und 95 %-Konfidenzintervall.

### 3.3.2 Korrelationen in explorativen Untersuchungen

#### 3.3.2.1 Intubation

SPI und HF zeigten nur schwache Korrelationen vor der Intubation ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,0034$ ) und nach der Intubation ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,0014$ ). Die Differenzen  $\Delta$  Intubation für SPI und HF korrelierten schwach mit  $r = 0,49$  und  $p < 0,0001$ . Weitere Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen bei Intubation sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD vor und nach Intubation (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und ihrer Differenzen ( $\Delta$  Intubation). Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind mit  $^{\dagger}$  markiert.

	vor Intubation (1,42 $\pm$ 0,98 min)	nach Intubation (1,03 $\pm$ 0,16 min)	$\Delta$ Intubation
SPI vs. ANI	n = 78	n = 78	n = 78
	r = 0,028	r = -0,0062	r = -0,11
	p = 0,81	p = 0,96	p = 0,34
SPI vs. HF	n = 78	n = 78	n = 78
	r = 0,33	r = 0,36	r = 0,49
	p = 0,0034 $^{\dagger}$	p = 0,0014 $^{\dagger}$	p < 0,0001 $^{\dagger}$
SPI vs. MAD	n = 78	n = 78	n = 78
	r = -0,011	r = -0,038	r = 0,020
	p = 0,92	p = 0,74	p = 0,86
ANI vs. HF	n = 78	n = 78	n = 78
	r = -0,15	r = -0,019	r = 0,0016
	p = 0,18	p = 0,87	p = 0,99
ANI vs. MAD	n = 78	n = 78	n = 78
	r = -0,15	r = 0,057	r = 0,16
	p = 0,18	p = 0,62	p = 0,16

### 3.3.2.2 Bewegung

Bei 7 Operationen (8,8 % aller Operationen) traten unerwartete Bewegungen (zielgerichtete Bewegung, Husten, Grimassieren) in Narkose auf.

SPI und MAD korrelierten vor Bewegungen stark ( $r = 0,88$ ,  $p = 0,0081$ ). Es zeigte sich außerdem eine starke Korrelation zwischen ANI und MAD vor Bewegung ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,09$ ). Zusätzlich wurden relativ hohe Korrelationskoeffizienten für die Korrelation zwischen ANI und SPI bei Bewegung ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,53$ ), ANI und HF bei Bewegung ( $r = 0,99$ ,  $p = 0,10$ ) sowie zwischen SPI und MAD bei Bewegung ( $r = 0,77$ ,  $p = 0,44$ ) beobachtet. Die Ergebnisse befinden sich in Tabelle 8. Die Abbildungen 5 und 6 enthalten die zuletzt vor Bewegung erhobenen ANI- und SPI-Messwerte.

Tabelle 8: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD vor und nach Bewegung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und ihrer Differenzen ( $\Delta$  Bewegung). Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind mit  $^{\dagger}$  markiert.

	vor Bewegung (3,00 $\pm$ 1,60 min)	bei Bewegung	nach Bewegung (2,50 $\pm$ 1,61 min)	$\Delta$ Bewegung
SPI vs. ANI	n = 7	n = 3	n = 7	n = 7
	r = 0,59	r = 0,68	r = 0,31	r = -0,0041
	p = 0,16	p = 0,53	p = 0,50	p = 0,99
SPI vs. HF	n = 7	n = 3	n = 7	n = 7
	r = 0,24	r = 0,55	r = 0,40	r = 0,41
	p = 0,6	p = 0,63	p = 0,37	p = 0,36
SPI vs. MAD	n = 7	n = 3	n = 7	n = 7
	r = 0,88	r = 0,77	r = 0,57	r = -0,10
	p = 0,0081 $^{\dagger}$	p = 0,44	p = 0,19	p = 0,83
ANI vs. HF	n = 7	n = 3	n = 7	n = 7
	r = -0,069	r = 0,99	r = 0,19	r = 0,31
	p = 0,88	p = 0,10	p = 0,69	p = 0,5
ANI vs. MAD	n = 7	n = 3	n = 7	n = 7
	r = 0,68	r = 0,049	r = 0,31	r = 0,13
	p = 0,09	p = 0,97	p = 0,51	p = 0,79

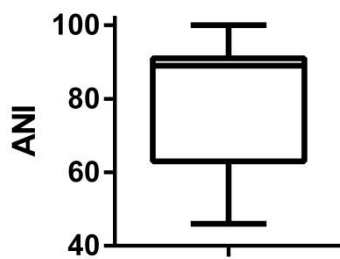


Abbildung 5: ANI vor Bewegung ( $3,00 \pm 1,60$  min / MW  $\pm$  SD). Median, oberes und unteres Quartil, 5 %- und 95 %-Konfidenzintervall.

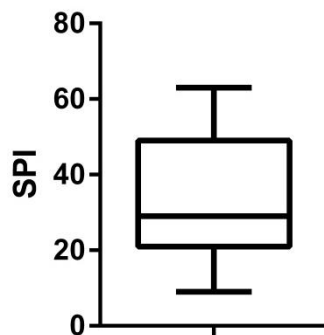


Abbildung 6: SPI vor Bewegung ( $3,00 \pm 1,60$  min / MW  $\pm$  SD). Median, oberes und unteres Quartil, 5 %- und 95 %-Konfidenzintervall.

### 3.3.2.3 Analgetikagabe

In 5 Fällen wurden zusätzliche Analgetika appliziert. Die Differenzen von SPI und MAD vor und nach Analgetikagabe ( $\Delta$  Analgetika) korrelierten stark ( $r = 0,88$ ,  $p = 0,046$ ). Vor Analgetikagabe zeigten sich für SPI und ANI ( $r = -0,67$ ,  $p = 0,19$ ), ANI und Herzfrequenz ( $r = -0,79$ ,  $p = 0,11$ ), ANI und MAD ( $r = -0,71$ ,  $p = 0,18$ ) sowie SPI und MAD ( $r = 0,80$ ,  $p = 0,10$ ) relativ hohe Korrelationskoeffizienten. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich nach Analgetikagabe für SPI und arteriellen Mitteldruck ( $r = 0,77$ ,  $p = 0,13$ ), ANI und Herzfrequenz ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,25$ ), sowie bei  $\Delta$  Analgetika für SPI und ANI ( $r = -0,7$ ,  $p = 0,19$ ), SPI und Herzfrequenz ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,23$ ), ANI und Herzfrequenz ( $r = -0,81$ ,  $p = 0,10$ ) sowie ANI und MAD ( $r = -0,69$ ,  $p = 0,19$ ). Tabelle 9 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse.

Tabelle 9: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD vor und nach Analgetikagabe (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und ihrer Differenzen ( $\Delta$  Analgetika). Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind mit  $^{\dagger}$  markiert.

	vor Analgetika (3,20 $\pm$ 1,83 min)	nach Analgetika (3,50 $\pm$ 1,50 min)	$\Delta$ Analgetika
SPI vs. ANI	n = 5	n = 5	n = 5
	r = -0,67	r = -0,44	r = -0,7
	p = 0,19	p = 0,46	p = 0,19
SPI vs. HF	n = 5	n = 5	n = 5
	r = 0,38	r = 0,20	r = 0,66
	p = 0,53	p = 0,74	p = 0,23
SPI vs. MAD	n = 5	n = 5	n = 5
	r = 0,80	r = 0,77	r = 0,88
	p = 0,10	p = 0,13	p = 0,046 $^{\dagger}$
ANI vs. HF	n = 5	n = 5	n = 5
	r = -0,79	r = -0,64	r = -0,81
	p = 0,11	p = 0,25	p = 0,10
ANI vs. MAD	n = 5	n = 5	n = 5
	r = -0,71	r = -0,31	r = -0,69
	p = 0,18	p = 0,60	p = 0,19

### 3.3.2.4 Lokalanästhetikainfiltration

In 21 Fällen wurde eine intraoperative Infiltration von Lokalanästhetika durch die Chirurgen durchgeführt. Es bestand hier vor dem Einsatz eines Lokalanästhetikums eine mäßige Korrelation zwischen ANI und Herzfrequenz ( $r = -0,55$ ,  $p = 0,010$ ) und eine schwache Korrelation zwischen SPI und HF ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,047$ ). Nach Lokalanästhetikainfiltration korrelierte der SPI schwach mit der Herzfrequenz ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,035$ ) und mäßig mit dem arteriellen Mitteldruck ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,016$ ). Die Differenz der Werte vor und nach Lokalanästhetikainfiltration ( $\Delta$  Lokalanästhetika) ergab eine schwache Korrelation zwischen SPI und Herzfrequenz ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,04$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD vor und nach Lokalanästhetikainfiltration (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und ihrer Differenzen ( $\Delta$  Lokalanästhetika). Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind mit  $^{\dagger}$  markiert.

	vor Lokal- anästhetika (3,14 $\pm$ 1,64 min)	nach Lokal- anästhetika (2,71 $\pm$ 1,58 min)	$\Delta$ Lokalanästhetika
SPI vs. ANI	n = 21 r = -0,39 p = 0,082	n = 21 r = -0,32 p = 0,16	n = 21 r = -0,26 p = 0,25
SPI vs. HF	n = 21 r = 0,44 p = 0,047 $^{\dagger}$	n = 21 r = 0,46 p = 0,035 $^{\dagger}$	n = 21 r = 0,46 p = 0,04 $^{\dagger}$
SPI vs. MAD	n = 21 r = 0,085 p = 0,71	n = 21 r = 0,52 p = 0,016 $^{\dagger}$	n = 21 r = 0,074 p = 0,75
ANI vs. HF	n = 21 r = -0,55 p = 0,010 $^{\dagger}$	n = 21 r = -0,29 p = 0,20	n = 21 r = -0,35 p = 0,12
ANI vs. MAD	n = 21 r = -0,22 p = 0,35	n = 21 r = -0,25 p = 0,28	n = 21 r = 0,028 p = 0,90

### 3.3.2.5 Sympathomimetikagabe

In 18 Fällen wurde der Einsatz von Sympathomimetika (Cafedrin/ Theodrenalin) erforderlich. Vor ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,014$ ) und nach der Sympathomimetikagabe ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,0086$ ) korrelierten SPI und Herzfrequenz. Es bestand eine schwache Korrelation der Differenzen  $\Delta$  von ANI und MAD vor und nach Sympathomimetikagabe ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,046$ ). Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.



Tabelle 11: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD vor und nach Sympathomimetikagabe (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und ihrer Differenzen ( $\Delta$  Sympathomimetika). Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind mit  $^{\dagger}$  markiert.

	vor Sympathomimetika (3,72 $\pm$ 1,45 min)	nach Sympathomimetika (317 $\pm$ 1,67 min)	$\Delta$ Sympathomimetika
SPI vs. ANI	n = 18 r = -0,19 p = 0,46	n = 18 r = -0,12 p = 0,64	n = 18 r = 0,036 p = 0,89
SPI vs. HF	n = 18 r = 0,57 p = 0,014 $^{\dagger}$	n = 18 r = 0,6 p = 0,0086 $^{\dagger}$	n = 18 r = 0,44 p = 0,07
SPI vs. MAD	n = 18 r = 0,23 p = 0,35	n = 18 r = 0,35 p = 0,15	n = 18 r = -0,021 p = 0,93
ANI vs. HF	n = 18 r = -0,36 p = 0,14	n = 18 r = -0,15 p = 0,55	n = 18 r = -0,1 p = 0,70
ANI vs. MAD	n = 18 r = -0,0075 p = 0,98	n = 18 r = -0,090 p = 0,72	n = 18 r = 0,48 p = 0,046 $^{\dagger}$

### 3.3.2.6 Kreislaufreaktionen

Kreislaufreaktionen wurden nach den Kriterien einer inadäquaten Anästhesie von Chen et. al. 2010 bewertet. Als Zeichen inadäquater Anästhesie wurden eine Herzfrequenz von über 90 Schlägen pro Minute, eine Herzfrequenz von unter 45 Schlägen pro Minute, ein arterieller Mitteldruck über 100 mmHg und ein arterieller Mitteldruck unter 60 mmHg definiert (Chen et al. 2010).

Bei einer Bradykardie bestand eine schwache Korrelation zwischen ANI und MAD ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,0001$ ) sowie zwischen SPI und MAD ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,0001$ ). Während Tachykardien korrelierten ANI und SPI kaum ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,032$ ), SPI und HF schwach ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ) und SPI und MAD kaum ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,012$ ). Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Während einer Hypotonie korrelierten SPI und HF schwach ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,0001$ ). ANI und HF korrelierten ebenfalls kaum ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,0015$ ). Auch SPI und MAD korrelierten kaum ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,0028$ ). Bei einer Hypertonie bestanden schwache Korrelationen zwischen ANI und HF ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,0001$ ) und schwache Korrelationen zwischen SPI und HF ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,0001$ ). Es wurden kaum Korrelationen zwischen ANI und SPI ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,0054$ ) und zwischen ANI und MAD ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,017$ ) nachgewiesen. Die Daten sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 12: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD bei Bradykardie und Tachykardie. Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind mit  $^{\dagger}$  markiert.

	Bradykardie (HF < 45)	Tachykardie (HF > 90)
SPI vs. ANI	n = 160	n = 144
	r = 0,12	r = 0,18
	p = 0,13	p = 0,032 $^{\dagger}$
SPI vs. HF	n = 160	n = 144
	r = 0,038	r = 0,37
	p = 0,63	p < 0,0001 $^{\dagger}$
SPI vs. MAD	n = 160	n = 144
	r = 0,31	r = 0,21
	p < 0,0001 $^{\dagger}$	p = 0,012 $^{\dagger}$
ANI vs. HF	n = 160	n = 144
	r = 0,026	r = 0,099
	p = 0,74	p = 0,24
ANI vs. MAD	n = 160	n = 144
	r = 0,35	r = -0,094
	p < 0,0001 $^{\dagger}$	p = 0,26

Tabelle 13: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD bei Hypotonie und Hypertonie. Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind mit <sup>†</sup> markiert.

	Hypotonie (MAD < 60 mmHg)	Hypertonie (MAD > 100 mmHg)
SPI vs. ANI	n = 148	n = 224
	r = -0,13	r = -0,19
	p = 0,11	p = 0,0054 <sup>†</sup>
SPI vs. HF	n = 148	n = 224
	r = 0,45	r = 0,33
	p < 0,0001 <sup>†</sup>	p < 0,0001 <sup>†</sup>
SPI vs. MAD	n = 148	n = 224
	r = -0,24	r = 0,15
	p = 0,0028 <sup>†</sup>	p = 0,029
ANI vs. HF	n = 148	n = 224
	r = -0,26	r = -0,48
	p = 0,0015 <sup>†</sup>	p < 0,0001 <sup>†</sup>
ANI vs. MAD	n = 148	n = 224
	r = 0,073	r = -0,16
	p = 0,38	p = 0,017 <sup>†</sup>

### 3.3.2.7 Gepooltes Modell

Im gepoolten Modell wurden alle Werte aller Patienten während der Narkoseeinleitung, der Operation und der Ausleitung zusammengefasst und die Korrelationen von ANI, SPI, Herzfrequenz und arteriellem Mitteldruck ermittelt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

Zwischen SPI und ANI ( $r = -0,094$ ,  $p < 0,0001$ , Abbildung 7) waren kaum Korrelationen zu beobachten. Zwischen SPI und HF ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,0001$ ), SPI und MAD ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,0001$ ), ANI und HF ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,0001$ ), sowie ANI und MAD ( $r = 0,059$ ,  $p = 0,010$ ) bestanden kaum oder nur schwache Korrelationen.

Tabelle 14: Patientenzahlen (n), Korrelationskoeffizienten (r) und p-Werte (p) der Korrelationen von SPI, ANI, HF und MAD im gepoolten Modell. Korrelationen mit  $p < 0,05$  sind mit <sup>†</sup> markiert.

Gepooltes Modell	
SPI vs. ANI	n = 1892 r = -0,094 p < 0,0001 <sup>†</sup>
SPI vs. HF	n = 1892 r = 0,29 p < 0,0001 <sup>†</sup>
SPI vs. MAD	n = 1892 r = 0,26 p < 0,0001 <sup>†</sup>
ANI vs. HF	n = 1892 r = -0,33 P < 0,0001 <sup>†</sup>
ANI vs. MAD	n = 1892 r = 0,059 p = 0,010 <sup>†</sup>

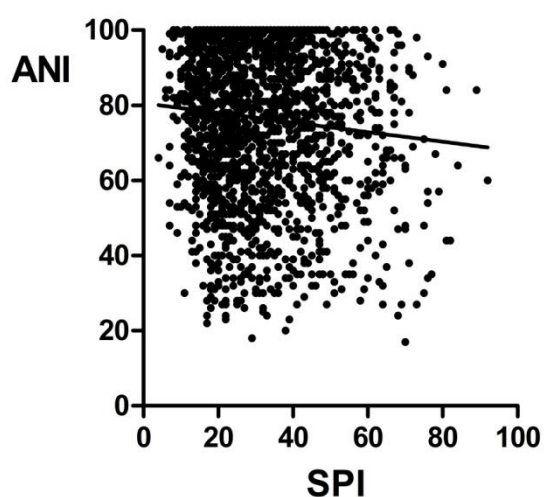


Abbildung 7: Streudiagramm der Korrelationen von SPI und ANI im gepoolten Modell.

### 3.4 Prozentuale Übereinstimmungen von SPI und ANI

#### 3.4.1 Hautschnitt

Die Übereinstimmung von SPI und ANI für inadäquate Analgesie (SPI > 50, ANI < 50) beim Hautschnitt betrug 8,33 %, die Übereinstimmung bezüglich suffizienter Analgesie (SPI < 50, ANI > 50) betrug 75,0 %. Das Kappa-Maß war bei einer zufälligen Übereinstimmung von 75,26 % aber nur 0,012. Die Daten sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Übereinstimmung von SPI und ANI (SPI > 50, ANI < 50 oder SPI < 50, ANI > 50) beim Hautschnitt. Das Kappa-Maß beträgt 0,012.

	Anzahl (n)
SPI > 50 und ANI < 50 (Nozizeption)	1
SPI < 50 und ANI > 50 (keine Nozizeption)	33
SPI > 50 und ANI > 50	6
SPI < 50 und ANI < 50	5

#### 3.4.2 Situationen mit Hypertonie

In Tabelle 16 sind die Anzahlen von Patienten mit Übereinstimmungen von SPI und ANI beim Hautschnitt mit gleichzeitiger Hypertonie (MAD > 100) aufgeführt. Die Übereinstimmung von SPI und ANI bei inadäquater und adäquater Analgesie lag bei 50,0 %, die zufällige Übereinstimmung betrug 44,44 % und das Kappa-Maß war 0,40.

Bei Hypertonie mit MAD > 100 während der Operationszeit mit chirurgischer Tätigkeit bestanden nur geringe Übereinstimmungen zwischen SPI und ANI bei der Anzeige inadäquater Analgesie (24,0 %). Adäquate Analgesie wurde in 75,64 % von beiden Parametern gleich angezeigt. Die zufällige Übereinstimmung von ANI und SPI betrug 69,05 %, das resultierende Kappa-Maß 0,27. Die Daten sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 18 zeigt die Anzahlen von Patienten mit Übereinstimmungen von ANI und SPI beim erstem SPI-Anstieg mit gleichzeitiger Hypertonie (MAD > 100) während der Narkose. Die Übereinstimmung von ANI und SPI bezüglich inadäquater Analgesie ergab 50,0 %, die zufällige ebenfalls 50,0 %. Das Kappa-Maß war 0,50. Die Übereinstimmung bei adäquater Analgesie betrug 66,67 %.

Tabelle 16: Übereinstimmung von SPI und ANI (SPI > 50, ANI < 50 oder SPI < 50, ANI > 50) bei Hypertonie (MAD > 100) beim Hautschnitt. Das Kappa-Maß beträgt 0,40.

	Anzahl (n)
SPI > 50 und ANI < 50 (Nozizeption)	1
SPI < 50 und ANI > 50 (keine Nozizeption)	1
SPI > 50 und ANI > 50	0
SPI < 50 und ANI < 50	1

Tabelle 17: Übereinstimmung von SPI und ANI (SPI > 50, ANI < 50 oder SPI < 50, ANI > 50) bei Hypertonie (MAD > 100) während chirurgischer Tätigkeit. Das Kappa-Maß beträgt 0,27.

	Anzahl (n)
SPI > 50 und ANI < 50 (Nozizeption)	6
SPI < 50 und ANI > 50 (keine Nozizeption)	59
SPI > 50 und ANI > 50	15
SPI < 50 und ANI < 50	4

Tabelle 18: Übereinstimmung von SPI und ANI (SPI > 50, ANI < 50 oder SPI < 50, ANI > 50) beim ersten SPI-Anstieg mit gleichzeitiger Hypertonie (MAD > 100) während Narkose. Das Kappa-Maß beträgt 0,50.

	Anzahl (n)
SPI > 50 und ANI < 50 (Nozizeption)	1
SPI < 50 und ANI > 50 (keine Nozizeption)	2
SPI > 50 und ANI > 50	0
SPI < 50 und ANI < 50	1

### 3.4.3 Einzelne Patienten und gepooltes Modell

Die Tabellen 19 bis 21 geben einen Überblick über die Übereinstimmungen von SPI und ANI ausgewählter einzelner Patienten während der stabilen Narkose. Es zeigten sich häufiger Übereinstimmungen bei adäquater Analgesie als bei inadäquater Analgesie.

Bei dem Patienten in Tabelle 19 betrug die Übereinstimmung von SPI und ANI bei inadäquater Analgesie 60,0 % und die zufällige Übereinstimmung 51,02 %. Das Kappa-Maß war 0,61. Die Übereinstimmung bei adäquater Analgesie war 73,33 %.

In Tabelle 20 sind die Daten eines anderen Patienten dargestellt. Die Übereinstimmung von SPI und ANI für inadäquate Analgesie ergab hier 30,77 %, die zufällige 60,94 %, das Kappa-Maß 0,28 und die Übereinstimmung bei adäquater Analgesie 67,86 %.

Die Tabelle 21 zeigt Daten eines weiteren Patienten. Die Übereinstimmung von SPI und ANI bei inadäquater Analgesie betrug 0 %, die zufällige Übereinstimmung dagegen 83,60 %. Das Kappa-Maß war -0,098. SPI und ANI stimmten für adäquate Analgesie in 82,0 % überein.

Im gepoolten Modell wurden die prozentualen Übereinstimmungen und Kappa-Maße aller erhobenen Daten berechnet. Die Übereinstimmung bei inadäquater Analgesie betrug 9,57 %, die zufällige 79,42 %. Das Kappa-Maß war 0,066. Die Übereinstimmung bei adäquater Analgesie ergab 80,38 %. Tabelle 22 zeigt die Anzahl der Übereinstimmungen von SPI und ANI im gepoolten Modell.

Tabelle 19: Übereinstimmung von SPI und ANI ( $SPI > 50$ ,  $ANI < 50$  oder  $SPI < 50$ ,  $ANI > 50$ ) bei einem einzelnen Patienten. Das Kappa-Maß beträgt 0,61.

	Anzahl (n)
SPI > 50 und ANI < 50 (Nozizeption)	6
SPI < 50 und ANI > 50 (keine Nozizeption)	11
SPI > 50 und ANI > 50	0
SPI < 50 und ANI < 50	4

Tabelle 20: Übereinstimmung von SPI und ANI (SPI > 50, ANI < 50 oder SPI < 50, ANI > 50) bei einem einzelnen Patienten. Das Kappa-Maß beträgt 0,28.

	Anzahl (n)
SPI > 50 und ANI < 50 (Nozizeption)	4
SPI < 50 und ANI > 50 (keine Nozizeption)	19
SPI > 50 und ANI > 50	5
SPI < 50 und ANI < 50	4

Tabelle 21: Übereinstimmung von SPI und ANI (SPI > 50, ANI < 50 oder SPI < 50, ANI > 50) bei einem einzelnen Patienten. Das Kappa-Maß beträgt -0,098.

	Anzahl (n)
SPI > 50 und ANI < 50 (Nozizeption)	0
SPI < 50 und ANI > 50 (keine Nozizeption)	41
SPI > 50 und ANI > 50	5
SPI < 50 und ANI < 50	4

Tabelle 22: Übereinstimmung von SPI und ANI (SPI > 50, ANI < 50 oder SPI < 50, ANI > 50) in der gesamten Narkose im gepoolten Modell. Das Kappa-Maß beträgt 0,066.

	Anzahl (n)
SPI > 50 und ANI < 50 (Nozizeption)	38
SPI < 50 und ANI > 50 (keine Nozizeption)	1471
SPI > 50 und ANI > 50	176
SPI < 50 und ANI < 50	183



## **4 DISKUSSION**

Wesentliche Ergebnisse dieser Arbeit sind:

1. SPI und ANI korrelierten beim Hautschnitt nicht signifikant.
2. Eine mäßige Übereinstimmung von SPI und ANI wurde bei Hautschnitt mit gleichzeitiger Hypertonie, SPI-Anstieg mit gleichzeitiger Hypertonie sowie bei einzelnen Patienten beim Vergleich der SPI- und ANI-Werte ein- und desselben Patienten beobachtet.
3. Es wurden eine signifikante Korrelation von SPI und Herzfrequenz unmittelbar vor und nach Hautschnitt sowie eine signifikante Korrelation der Differenz der Werte von SPI und Herzfrequenz jeweils vor und nach Hautschnitt gezeigt.

### **4.1 Schmerz und Nozizeption**

Schmerz ist nach Definition der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) ein „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen beschrieben wird“ (IASP, 1994). Ein Patient in Narkose hat also definitionsgemäß durch seine Bewusstlosigkeit keine Schmerzen, zeigt aber trotzdem für Schmerzreize typische Reaktionen auf Gewebeverletzungen.

Der Begriff Nozizeption beschreibt Signale im Nervensystem als Reaktion auf Reize, die vom wachen Patienten normalerweise, aber nicht immer, als schmerzhaft bezeichnet werden (IASP, 2011). Der Körper reagiert auf Nozizeption mit Sympathikusaktivierung und Katecholaminausschüttung, welche zu typischen vegetativen Veränderungen im kardiovaskulären System führen. Schmerzreize beeinflussen dadurch den Blutdruck und die Herzfrequenz (Ahonen et al. 2007).

Durch ANI und SPI werden solche vegetativen Kreislaufveränderungen als Surrogatparameter von Schmerzen gemessen.

### **4.2 Ursachen für die fehlenden Korrelationen von SPI und ANI**

SPI und ANI eigneten sich in vorausgegangenen Studien zur Messung von Nozizeption. Ihre Messergebnisse müssten deshalb am selben Patienten miteinander korrelieren.

In dieser Studie konnte jedoch keine Korrelation zwischen SPI und ANI nachgewiesen werden. Somit scheint entweder eines der Verfahren nicht für die

Messung von Nozizeption geeignet zu sein oder beide stellen keine adäquaten Surrogatparameter für Nozizeption dar.

Die Ursachen für fehlende Korrelationen könnten aber auch die methodischen Unterschiede zwischen SPI und ANI oder Unterschiede im Studiendesign dieser Studie im Vergleich zu vorausgegangenen Studien sein.

#### **4.2.1 Störgrößen**

Die unterschiedliche Methodik von SPI und ANI könnte dazu führen, dass die beiden Messverfahren durch Störgrößen unterschiedlich beeinflusst werden und deshalb nicht miteinander korrelieren. Es gibt einige Variablen, die bereits als Störgrößen des SPI bekannt sind. Diese sind beispielsweise der Volumenstatus oder Medikamentengaben. Eine Beeinflussung der Messwerte durch Herzrhythmusstörungen ist ebenfalls denkbar. Darüber hinaus könnten die Verfahren für unterschiedliche technische Fehler anfällig sein.

##### **4.2.1.1 Volumenstatus**

Eine vorausgegangene Studie zeigte, dass SPI-Wert und klinische Parameter durch den Volumenstatus beeinflusst werden können. Ein niedriges intravaskuläres Volumen änderte die Reaktionen von SPI, Mitteldruck und Herzfrequenz auf Schmerzreize (Bonhomme et al. 2011).

Größere Volumenverluste während der Operationen dieser Studie traten jedoch nicht auf, sodass ein wesentlicher Effekt auf SPI, ANI und klinische Parameter nicht zu erwarten war.

##### **4.2.1.2 Medikamente**

Medikamentengaben beeinflussen SPI und ANI. Die Autoren Ilies et al. untersuchten Patienten in Spinal- und Allgemeinanästhesie und stellten fest, dass unterschiedliche Sedierungstiefen den SPI-Wert beeinflussen (Ilies et al. 2010). ANI, Mitteldruck und Herzfrequenz waren in einer vorausgegangenen Studie von der Remifentanilkonzentration abhängig (Grünwald et al. 2013). Der SPI korrelierte mit der Remifentanilkonzentration, war aber unabhängig von der Propofoldosis (Struys et al. 2007). Die verwendeten Medikamente könnten also unterschiedliche Einflüsse auf SPI und ANI haben.

Bei der Entwicklung der beiden Indizes wurde aber die Kombination aus Propofol und Remifentanyl verwendet und ihre Eignung zur Messung von Nozizeption unter diesen Medikamenten festgestellt (Huiku et al. 2007, Jeanne et al. 2009).

In der nun durchgeführten Studie wurde dieselbe Medikamentenkombination genutzt, sodass ein unterschiedlicher Einfluss der Narkoseform auf SPI und ANI unwahrscheinlich ist.

#### **4.2.1.3 Herzrhythmusstörungen**

Der SPI wird aus dem Herzschlagintervall und der Pulswellenamplitude berechnet. Der ANI wird aus der atemabhängigen Herzfrequenzvariabilität berechnet. Beide Verfahren sind also vom Herzrhythmus abhängig und wurden bisher nur bei Patienten mit Sinusrhythmus untersucht.

Es wurden deswegen nur Patienten mit Sinusrhythmus und ohne Einnahme von Betablockern in diese Studie eingeschlossen, sodass möglicherweise unterschiedliche Effekte von Rhythmusstörungen auf ANI und SPI nicht als Ursachen für die fehlende Korrelation der Verfahren in Frage kommen.

#### **4.2.1.4 Technische Fehler**

Zur Messung des Pulssignals für die Berechnung des SPI wird ein Fingerclipsensor zur Pulsoxymetrie verwendet. Für die Messung des ANI wird das EKG des Patienten abgeleitet und analysiert. Die Messqualität von EKG und Pulsoxymetrie kann also die Rechenergebnisse unterschiedlich beeinflussen.

Deshalb wurde auf die exakte Positionierung der Messelektroden der EKG-Ableitungen und des Fingerclipsensors geachtet. EKG- und Pulsoxymetriesignal wurden kontinuierlich beobachtet um Artefakte auszuschließen.

Es ist außerdem anzunehmen, dass die Perfusion des peripheren Gewebes einen Einfluss auf die Messung des SPI hat. Beispielsweise könnten kalte Finger mit einer Vasokonstriktion und somit verminderter Perfusion eine Störvariable darstellen und lokale Veränderungen zu falschen Messergebnissen des systemischen Sympathikotonus führen (Awad et al. 2001). Dieses Problem besteht beim EKG nicht und somit kann prinzipiell ein Unterschied zwischen ANI und SPI entstehen.

Die Patienten dieser Studie wurden allerdings routinemäßig intraoperativ gewärmt und eine zu peripherer Vasokonstriktion führende Hypovolämie trat nicht auf.

#### **4.2.2 Studiendesign**

In bisherigen Studien wurden SPI und ANI unter kontrollierten Bedingungen untersucht. Anästhetika- und Opioiddosierungen wurden vorgegeben und definierte Schmerzreize durch Elektrostimulation appliziert (Grünewald et al. 2009, Grünewald et al. 2013, Struys et al. 2007).

In dieser Studie wurden die Korrelationen der Messverfahren unter klinischen Bedingungen untersucht. Die totalintravenösen Narkosen mit Propofol wurden nach kliniküblicher Routine anhand des BIS-Wertes gesteuert und die kontinuierliche Infusion von Remifentanyl wurde nach klinischen Gesichtspunkten angepasst. Statt eines standardisierten Schmerzreizes durch elektrische Stimulation wurde der Hautschnitt als Schmerzreiz untersucht.

Möglicherweise führen diese weniger standardisierten Bedingungen dazu, dass keine Korrelationen nachgewiesen werden konnten.

#### **4.3 Übereinstimmungen von SPI und ANI bei gleichzeitiger Hypertonie**

Nur bei Hypertonie beim Hautschnitt, Hypertonie mit SPI-Anstieg und bei am selben Patienten gemessenen SPI- und ANI-Werten einzelner Patienten ließen sich mäßige Übereinstimmungen zwischen SPI und ANI nachweisen.

In einer früheren Studie wurde auch gezeigt, dass durch Messung des ANI schmerzbedingte Hypertonie von Hypertonie anderer Ursache differenziert werden konnte (Logier et al. 2011).

SPI und ANI scheinen in der nun durchgeführten Observationsstudie also nur bei zusätzlichen klinischen Anzeichen von Nozizeption übereinzustimmen. Dies weist darauf hin, dass die Verfahren im Bereich subklinischer Nozizeption unterschiedlich auf Schmerzreize reagieren.

#### **4.4 Korrelationen von SPI und ANI mit klinischen Parametern**

##### **4.4.1 Korrelationen von SPI und Herzfrequenz**

SPI und Herzfrequenz korrelierten in dieser Studie, ANI und Herzfrequenz jedoch nicht.

Die Korrelationen von SPI und Herzfrequenz bei Hautschnitt und Intubation zeigen, dass beide Parameter auf Nozizeption ähnlich reagieren. Die Korrelation von SPI

und Herzfrequenz bei Applikation von Medikamenten lässt sich dadurch erklären, dass es bei Sympathomimetikagaben oder der Infiltration adrenalinhaltiger Lokalanästhetika zu einer Steigerung der Herzfrequenz kommt und die Herzfrequenz als Faktor in die Formel zur Berechnung des SPI eingeht.

#### **4.4.2 Fehlende Korrelationen von ANI und klinischen Parametern**

Auch in die Berechnung des ANI geht die Herzfrequenz indirekt durch die Intervalle zwischen zwei R-Zacken im EKG ein (Logier et al. 2006). Dennoch ließ sich in dieser Studie keine signifikante Korrelation des ANI mit der Herzfrequenz oder dem arteriellen Mitteldruck beobachten. In einer früheren Studie korrelierte der ANI ebenfalls nicht mit der Herzfrequenz und reagierte unter Propofol-Narkose sensibler als Herzfrequenz und systolischer Blutdruck auf tetanische Elektrostimulation als Schmerzreiz (Jeanne et al. 2012).

ANI und klinische Parameter verändern sich nach einem Schmerzreiz also unabhängig voneinander.

### **4.5 Limitationen**

#### **4.5.1 Patientenkollektiv**

Die Abhängigkeit der SPI- und ANI-Messung von einer regelmäßigen Herzaktion lässt ihren Einsatz nur bei Patienten mit Sinusrhythmus im EKG zu. Auch eine chronische arterielle Hypertonie, zusätzliche Medikationen oder die autonome Regulation einschränkende Krankheiten, wie beispielsweise Diabetes mellitus, können zu Einschränkungen der Messung führen (Bonhomme et al. 2011). Deshalb wurden entsprechende Patienten aus dieser Studie ausgeschlossen. Damit sind auch die Ergebnisse in dieser Studie auf Patienten ohne Herzrhythmusstörungen limitiert.

#### **4.5.2 Fallzahlen explorativer Untersuchungen**

Gerade bei seltenen Ereignissen ergaben sich nur sehr geringe Fallzahlen. Dies betraf unerwünschte Patientenbewegungen, zusätzlich notwendige Analgetikagaben oder die Applikation sympathomimetischer beziehungsweise lokalanästhetischer Medikamente. Hier ergaben sich zum Teil hohe Korrelationskoeffizienten, aber mit niedrigem Signifikanzniveau.

In größeren Studienpopulationen lassen sich diese Korrelationen möglicherweise auch signifikant nachweisen.

#### **4.5.3 Dokumentation**

Messwerte wurden nicht automatisch aufgezeichnet und gespeichert, sondern beobachtet und in einem Protokoll dokumentiert. Prinzipiell wäre eine automatische Aufzeichnung ökonomischer gewesen. Die kontinuierliche Beobachtung bot aber den Vorteil, dass mögliche Störfaktoren und daraus folgende Fehlmessungen sicherer entdeckt und behoben werden konnten.

Der Blutdruck wurde nicht kontinuierlich gemessen. Ereignisse wie Patientenbewegung oder Hautschnitt dauern aber meist nur wenige Sekunden an. So könnten prinzipiell vorübergehende Veränderungen des Blutdrucks im Zusammenhang mit diesen Ereignissen übersehen werden.

Die Berechnung des ANI dauert 64 Sekunden (Logier et al. 2006). Der maximale ANI-Abfall fand in einer vorausgegangenen Studie durchschnittlich 80 Sekunden nach schmerzhaften Stimuli statt. Dies war deutlich später als die Reaktion des SPI nach 10 Sekunden Berechnungszeit (Grünwald et al. 2013, Grünwald et al. 2009). Eine Studie von Ledowski et al. ergab, dass die Herzfrequenz durchschnittlich erst 2,4 Minuten nach einem ANI-Abfall anstieg. Der systolische Blutdruck stieg schon nach durchschnittlich 1,9 Minuten an (Ledowski et al. 2014). Demnach verändern sich alle Variablen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach einem Schmerzreiz.

Möglicherweise konnten in dieser Studie also keine Korrelationen gezeigt werden, da die Werte von SPI, ANI und klinischen Parametern nicht zum Zeitpunkt ihrer jeweiligen maximalen Reaktion miteinander verglichen wurden. Da Veränderungen vor allem der klinischen Parameter häufig nur kurzfristig anhielten, waren die Messabstände also eventuell zu groß gewählt.

Es wurden aber keine Spitzenwerte der Parameter zwischen den Messintervallen beobachtet. Außerdem fand die nächste Messung nach Hautschnitt nach  $3,65 \pm 1,68$  Minuten statt, sodass sich zum Messzeitpunkt im Allgemeinen alle Parameter verändert hatten und zur Auswertung geeignet waren.

Um das Problem der unterschiedlichen Reaktionszeiten noch genauer auszuschließen, hätten entweder jeweils die Maximalwerte nach einem Reiz miteinander verglichen oder über einen Zeitraum gemittelte Daten verwendet werden können (Grünwald et al. 2009, Grünwald et al. 2013, Ilies et al. 2010).

#### **4.6 Voraussage von Bewegungen und Kreislaufreaktionen mit SPI und ANI**

Üblicherweise werden Kreislaufparameter zur Vorhersage und Vermeidung von plötzlichen Patientenbewegungen oder Kreislaufreaktionen genutzt. Diese sind aber wenig spezifisch. Steigender Blutdruck ist zwar bei gesunden anästhesierten Probanden ein Indikator für eine bevorstehende Bewegung. Intraoperativ wird der Blutdruck jedoch von weiteren Variablen, wie Flüssigkeitsinfusionen oder Medikamentengaben, beeinflusst (Leslie et al. 1996).

Deshalb wurde die Eignung von SPI und ANI zur Vorhersage von Bewegungen in einigen Studien untersucht. In einer Studie von Grünwald et al. sagte eine Änderung des SPI um  $\geq 10$  eine Bewegung mit hoher Sensitivität und mäßiger Spezifität voraus (Sensitivität 95 %, Spezifität 69 %). Eine Änderung der HF um  $\geq 5$  sagte eine Bewegung mit einer Sensitivität von 50 % und einer Spezifität von 84 % voraus (Grünwald et al. 2009).

Eine andere Studie zeigte, dass der ANI bereits 5 Minuten vor Kreislaufreaktionen (Anstieg der Herzfrequenz oder des systolischen Blutdrucks) abfiel. Der Vorhersageschwellenwert war dabei 64 (Delecroix et al. 2012). Der Schwellenwert des ANI zur Vorhersage von Kreislaufreaktionen war in einer weiteren Studie mit dem Schwellenwert 63 ähnlich (Jeanne et al. 2014).

Die Vorhersage von Bewegungen oder Kreislaufreaktionen durch ANI und SPI war nicht Fragestellung der nun durchgeführten Studie. Die Übertragung der in den genannten kontrollierten Studien gewonnenen Ergebnisse zur Vorhersage von Bewegungen und vegetativen Reaktionen auf Schmerzreize in die Praxis scheint jedoch nicht möglich zu sein. Beide Parameter wiesen in dieser Studie auch bei klinisch offensichtlich stabiler Narkose und Analgesie so hohe Schwankungen auf,

dass die in den genannten Studien beschriebenen Schwellenwerte für mangelnde Analgesie nicht vernünftig eingesetzt hätten werden können, um die Analgesie zu messen und Bewegungen vorherzusagen.

#### **4.7 Schlussfolgerungen**

Die hier fehlenden Korrelationen und Übereinstimmungen von SPI und ANI bedeuten, dass entweder eines der Verfahren nicht für die Messung von Nozizeption geeignet ist oder beide keine adäquaten Surrogatparameter für Nozizeption sind. Dass lediglich der SPI gut mit den klinischen Parametern korrelierte und nur bei gleichzeitiger Hypertonie mit dem ANI übereinstimmte, weist darauf hin, dass der SPI Nozizeption möglicherweise valider misst als der ANI.



## **5 ZUSAMMENFASSUNG**

### **Einleitung**

Surgical Pleth Index und Analgesia Nociception Index sind Verfahren zur Messung der Nozizeption. Der Surgical Pleth Index berechnet sich aus Herzschlagintervall und Pulswellenamplitude als ein Wert auf einer Skala von 0 bis 100 (0 = keine Nozizeption, 100 = maximale Nozizeption). Der Analgesia Nociception Index wird aus der Herzfrequenzvariabilität und ihrer Atemabhängigkeit berechnet. Er gibt auf einer Skala von 0 bis 100 die Parasympathikusaktivität als Surrogatparameter der Nozizeption an (0 = keine, 100 = maximale Parasympathikusaktivität). In dieser prospektiv observierenden Studie sollte untersucht werden, ob die Messwerte der beiden Verfahren nach dem Schmerzreiz durch den Hautschnitt miteinander und mit den klinischen Parametern Herzfrequenz und Blutdruck korrelieren.

### **Methoden**

Bei 80 Patienten wurden der Surgical Pleth Index, der Analgesia Nociception Index sowie Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck während totalintravenöser Allgemeinanästhesien mit Propofol und Remifentanyl bei Operationen in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, gemessen. Anschließend wurden Korrelationen zwischen den Parametern nach dem Hautschnitt bei Operationsbeginn berechnet. In explorativen Subgruppenanalysen wurden Korrelationen von Surgical Pleth Index und Analgesia Nociception Index miteinander sowie mit Herzfrequenz und arteriellem Mitteldruck bei Intubation, Spontanbewegung des Patienten, Analgetikagabe, Lokalanästhetikainfiltration, Sympathomimetikagabe, Kreislaufveränderungen und im gepoolten Modell aller erhobenen Messwerte aller Patienten berechnet. Zusätzlich wurde die Übereinstimmung zwischen Analgesia Nociception Index und Surgical Pleth Index anhand von Cohen's Kappa überprüft.

### **Ergebnisse**

Surgical Pleth Index und Analgesia Nociception Index korrelierten beim Hautschnitt nicht signifikant. Es wurden mäßige signifikante Korrelationen der Differenzen der zuletzt vor und zuerst nach dem Hautschnitt gemessenen Werte von Surgical Pleth Index und Herzfrequenz nachgewiesen ( $n = 79$ ,  $r = 0,57$ ,  $p < 0,0001$ ). Auch die Differenzen von Surgical Pleth Index und Herzfrequenz korrelierten bei Intubation mäßig ( $n = 78$ ,  $r = 0,49$ ,  $p < 0,0001$ ). Eine mäßige Übereinstimmung von Surgical

Pleth Index und Analgesia Nociception Index wurde bei Hautschnitt mit gleichzeitiger Hypertonie ( $\kappa = 0,4$ ), Anstieg des Surgical Pleth Index mit Hypertonie ( $\kappa = 0,5$ ) sowie bei einzelnen Patienten im Vergleich der Werte von Surgical Pleth Index und Analgesia Nociception Index ein und desselben Patienten beobachtet ( $\kappa = 0,61$ ).

#### Schlussfolgerung

Unter klinischen Bedingungen korrelierten Surgical Pleth Index und Analgesia Nociception Index nicht. Das bedeutet, dass entweder eines der Verfahren nicht für die Messung von Nozizeption geeignet ist oder beide keine adäquaten Surrogatparameter für Nozizeption sind. Da lediglich der Surgical Pleth Index gut mit den klinischen Parametern korrelierte und auch nur bei gleichzeitiger Hypertonie mit dem Analgesia Nociception Index übereinstimmte, scheint Nozizeption durch den Surgical Pleth Index möglicherweise valider als durch den Analgesia Nociception Index gemessen werden zu können.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M: Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. Br J Anaesth 2007; 98 (4): 456-461.

Awad AA, Ghobashy MA, Ouda W, Stout RG, Silverman DG, Shelley KH: Different responses of ear and finger pulse oximeter wave form to cold pressor test. Anesth Analg 2001; 92 (6): 1483-1486.

Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P: Comparison of the surgical pleth index with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. Br J Anaesth 2011; 106 (1): 101-111.

Chen X, Thee C, Grünewald M, Wnent J, Ilies C, Höcker J, Hanß R, Steinfath M, Bein B: Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. Anesthesiology 2010; 112 (5): 1175-1183.

Delecroix M, De Jonckheere J, Jeanne M, Keribedj A, Logier R, Tavernier B: Variations de l'Analgesia Nociception Index lors de la chirurgie orthopédique réglée sous anesthésie générale. Congrès annuel de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR). Paris. 2012.

Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG: Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. Behav Res Methods 2009; 41 (4): 1149-1160.

Fudickar A, Voß D, Serocki G, Jeckström W, Ambrosch P, Steinfath M, Bein B: Clinically relevant asymmetry of bispectral index during recovery from anaesthesia for ear-nose-throat surgery in adults and children. Anaesthesia 2011; 66 (10): 936-941.

Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S: Der Kappa-Koeffizient – Artikel Nr. 23 der Statistik-Serie in der DMW - The kappa coefficient. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132 Suppl 1:e65-e68.

Grünewald M, Ilies C, Herz J, Schönherr TK, Fudickar A, Höcker J, Bein B: Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013; 110 (6): 1024-1030.

Grünewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanß R, Scholz J, Bein B: Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 103 (4): 586-593.

Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A: Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98 (4): 447-455.

IASP: Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. IASP Press 1994: 207-214.

IASP: Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. IASP Press Update 2011: 8.

Ilies C, Grünewald M, Ludwigs J, Thee C, Höcker J, Hanß R, Steinfath M, Bein B: Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 105 (4): 533-537.

Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B: Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 289-294.

Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B: Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin. J. Pain* 2014; 30 (12): 1084-1088.

Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B: Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 1840-1843.

Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C: Analgesia nociception index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58 (1): 74-79.

Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP: Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996; 84: 52-63.

Logier R, De Jonckheere J, Delecroix M, Keribedj A, Jeanne M, Jounwaz R, Tavernier B: Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011; 2011: 3776-3779.

Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B: PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010: 1194-1197.

Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J: Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006; 1: 4303-4306.


Ludwigs JA (2011): Evaluierung des Surgical Stress Index bei Allgemein- und Spinalanästhesien. *Med. Diss., Kiel.*

Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N: Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 6: CD003843.

Struys MMRF, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyeaert NBK, Mortier EP: Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. *Br J Anaesth* 2007; 99 (3): 359-367.

## 7 ANHÄNGE

### 7.1 Genehmigung der Ethikkommission

<b>MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL</b>		 A.D. 1665
<b>ETHIK-KOMMISSION</b>		

---

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"><b>Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin</b></div> Eing. <b>03. Nov. 2013</b>  <b>Kliniksekretariat</b>	Postadresse: Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9 D-24105 Kiel  Telefon 04 31 / 597-18 09 Telefax 04 31 / 597-53 33 ethikkomm@email.uni-kiel.de  Datum: <b>29. Oktober 2013</b>
---	--	--

<b>AZ.:</b>	<b>D 510/13 (bitte stets angeben)</b>
<b>Studienplan</b>	<b>Evaluierung des Analgesia Nociception Index (ANI) im Vergleich zum Surgical Stress Index (SSI) während Allgemeinanästhesien</b>
In Bezug auf AZ.: A 120/08	<b>Evaluierung des Surgical Stress Index (SSI) durch Vergleich von Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie</b> Anschreiben vom 25.10.2013, Antrag mit Einverständnis des Klinikdirektors vom 25.10.2013, Patienteninformation und Einwilligungserklärung ohne Version und Datum,
<b>Studienleiter:</b>	<b>Prof. Dr. med. Berthold Bein, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH Campus Kiel</b>
<b>Antragsteller:</b>	<b>Dr. med. Axel Fudickar, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH Campus Kiel</b>
<b>Antrag vom:</b>	<b>1. Oktober 2013 (Eingang: 7. Oktober 2013)</b>
<b>Nachreichung vom:</b>	<b>25. Oktober 2013 (Eingang: 28. Oktober 2013)</b>

Sehr geehrter Herr Kollege Bein,  
sehr geehrter Herr Kollege Fudickar,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

**Wir bitten um Beachtung der folgenden Hinweise:**

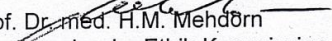
- 1.) Das Einverständnis der Direktorin der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Frau Prof. Dr. Ambrosch muss nachgereicht werden.
- 2.) Es wird empfohlen die Patienteninformation und Einwilligungserklärung mit einer Versionsnummer und einem Versionsdatum zu versehen. Ferner stimmt der Titel Ihres Antrages nicht mit dem der Patienteninformation überein. Dieses muss korrigiert werden.
- 3.) Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

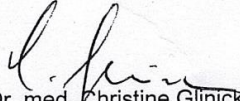
4.) Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Studienleiter und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.

5.) Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.

6.) Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

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

  
Dr. med. Christine Glincke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

## **7.2 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass meine Dissertation, abgesehen von Rat-  
schlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach  
Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich außer den in der Arbeit  
aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe und dass meine Arbeit bisher,  
weder ganz noch in Teilen, keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vor-  
gelegen hat.



### **7.3 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Dissertation begleitet haben.

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Markus Steinfath, in dessen Institut ich promovieren durfte. Für die Idee und das Thema meiner Promotionsarbeit möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Berthold Bein bedanken, dessen Forschungsarbeit sofort mein Interesse weckte.

Insbesondere danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Axel Fudickar, der mich hervorragend fachlich angeleitet hat, jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und stets zügig mit klaren und genauen Anmerkungen für kontinuierliche Fortschritte gesorgt hat.

Beim Personal der operativen Abteilung der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken. Sie ermöglichten es mir, diese Studie durchzuführen und dafür regelmäßig die zusätzlichen Messgeräte aufzustellen.

Besonders viel Unterstützung erhielt ich auch von den Ärzten der Anästhesie, die mich während der Operationen Messungen durchführen ließen und mir in Pausen viel fachliches Wissen aus dem Bereich der Anästhesie vermittelten.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglichten und mich dabei in jeder Hinsicht förderten. Besonders bei der Erstellung meiner Promotionsarbeit konnte ich mich immer auf ihre Unterstützung, geduldiges Zuhören und Motivation verlassen.

## 7.4 Lebenslauf

Lisanne Mattuschka

geboren am 24. August 1990 in Berlin

### Beruf

Seit Oktober 2016: Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Immanuel Klinik Rüdersdorf

### Hochschulbildung

Oktober 2009 - Juni 2016: Studium der Humanmedizin  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

### Dissertation

Januar 2013 - März 2016: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel

07. - 09. Mai 2015: Publikation der Ergebnisse als Teil einer Posterpräsentation und im Vortragswettbewerb  
(Deutscher Anästhesiecongress 2015, Düsseldorf):  
*Fudickar A, Mattuschka L, Löchner S, Assmann F, Voß D, Grünewald M, Bartsch T, Steinfath M, Bein B: Untersuchung asymmetrischer Reaktionen der Großhirnhemisphären auf Anästhetika und Schmerzreize durch bilateralen bispektralen Index (BIS), Analgesia Nociception Index (ANI) und Surgical Pleth Index (SPI). Anästh Intensivmed 2015; 56: 419*

### Schulausbildung

2001 - 2009: Otto-Nagel-Gymnasium Berlin  
(Expressabitur nach 12 Schulbesuchsjahren)

Dabei 2006 - 2007: High School Year in Connersville, Indiana, USA

1997 - 2001: Enid-Blyton-Grundschule, Berlin