

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

(Komm. Direktor: Prof. Dr. med Markus Steinfath)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**“Oberflächenhautspannung zur Messung von akuten
Schmerzen bei erwachsenen postoperativen Patienten.
Einfluss von Elektrodengröße und Meßzeitraum“**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Sebastian Albus

aus Göttingen

Kiel, 2018

1. Berichtersteller: Prof. Dr. Norbert Weiler,

Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin

2. Berichterstellerin: PD Dr. Friederike Nerlich-Lukoschus,

Klinik für Neurochirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.9.2017

Gez.: Prof. Dr. Johann Roider

Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

**Diese Arbeit ist meinem Vater,
Professor Doktor Klaus Albus
gewidmet**

1.	Einleitung	1
1.1.	Nozizeption und Sympatho-Nozizeptive Kopplung	2
1.1.1.	Komponenten der Surgical Stress Response (SSR)	3
1.2.	Einfluss der SSR auf Patientenoutcome	3
1.3.	Schmerzmonitoring	4
2.	Material und Methoden	5
2.1.	Historischer Abriss der Methode	5
2.2.	Anatomisch-Physiologische Grundlagen	6
2.3.	Physikalische Grundlagen	8
2.4.	Skin Conductance (SC) als Monitoringparameter in der Anaesthesie	9
2.4.1.	Schmerzerfassung bei Neugeborenen und Säuglingen	10
2.4.2.	Intraoperative Schmerzmessung	11
2.4.3.	Postoperatives Schmerzmonitoring	12
2.5.	Diskussion bisher verwendeter Methoden	12
2.5.1.	Elektrodeneigenschaften	12
2.5.2.	Messzeitraum	12
2.5.3.	Schwellenwert	12
2.5.4.	Bewegungsartefakte	12
2.5.5.	Schlussfolgerungen aus der Methodenkritik von Storm und Mitarbeitern für die Methodik der eigenen Versuchsserie	13
2.6.	Versuchsaufbau	13
2.7.	SC Messung	14
2.8.	Statistische Auswertung	16
3.	Ergebnisse	17
3.1.	Basisdaten	17
3.2.	Werte auf der Schmerzskala	17
3.3.	Korrelationen zwischen Number of Fluctuations per Second of Skin Conductance (NFSC) und Numeric Rating Scale (NRS)-Werten	18
3.4.	Elektrodenoberfläche und Messdauer	18
4.	Diskussion	21
5.	Zusammenfassung	27
6.	Literaturverzeichnis	28
7.	Anhang (Curriculum vitae und Publikationen)	36

1. Einleitung

Schmerz ist als unangenehme Sinneswahrnehmung definiert, die durch Gewebeschädigung hervorgerufen wird (1). Akuter Schmerz während oder nach operativen Eingriffen ist ein wichtiger Auslöser der sogenannten Surgical Stress Response (SSR), einer vielschichtigen neuroendokrinen Reaktion auf das Operationstrauma (2). Schmerz vorzubeugen und zu behandeln ist nicht nur aus humanitären Gründen ein grundlegendes Patientenrecht, sondern auch notwendig, um die postoperative Morbidität und Mortalität zu verringern (3;4). Eine genaue Einschätzung der Schmerzintensität ist also ein wichtiger Bestandteil der Betreuung postoperativer Patienten (5). Hierfür sind zahlreiche Bewertungsskalen entwickelt worden, bei denen jedoch immer eine aktive Mitarbeit des Patienten notwendig ist, was natürlich die Anwendung bei Patienten mit Kommunikationsproblemen erschwert.

Die Idee, die Leitfähigkeit der Haut (Skin Conductance, SC) als Indikator für schmerzinduzierten Stress zu verwenden, entstand in der Anästhesie vor über 20 Jahren (6). Die damals verwendete mittlere SC war jedoch in hohem Maße von der Platzierung der Elektroden abhängig und wies große interindividuelle Unterschiede auf, was eine Anwendung im klinischen Rahmen erschwerte. Ein erstmals im Jahr 2000 beschriebener Parameter, die Anzahl der Änderungen der „Skin Conductance“ (SC) pro Sekunde (Number of Fluctuations of SC per Second, NFSC) schien weniger von diesen Störgrößen beeinflusst zu sein und erlaubte bessere interindividuelle Vergleiche (7). Dennoch ist die Datenlage zum jetzigen Zeitpunkt unklar, da die bisherigen Studien zur Tauglichkeit von NFSC zur Erfassung von Schmerzzuständen zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Zwei Parameter wurden als mögliche Ursache für diese Unterschiede diskutiert (8): zum einen das Zeitintervall, in dem die NFSC gemessen wird und zum anderen die Größe und Oberfläche der verwendeten Elektroden. Die vorliegende Studie variiert diese beiden Parameter unter Beibehaltung des Versuchsaufbaus der vorangegangenen Studien zur Klärung der Frage, ob und inwieweit Elektrodengröße und Messzeitraum einen Einfluss auf die Genauigkeit des NFSC Monitorings haben. Von den Ergebnissen der Studie erhoffen wir uns Informationen über die Tauglichkeit des NFSC-Monitorings zur Identifizierung postoperativer Schmerzzustände.

1.1. Nozizeption und Sympatho-Nozizeptive Kopplung (9)

Die Veränderung der Leitfähigkeit der Hautoberfläche an Handfläche und Sohle (Skin Conductance Response, SCR) zeigt Änderungen der Aktivität des sympathischen Teils des vegetativen Nervensystems an (10). Eine Erhöhung der NFSC oder der Amplitude der

SCR weist somit auf eine erhöhte Aktivität des Sympathikus hin (11). Neben neuropsychologischen Reizen wie Erschrecken oder Erregung gilt auch Schmerz als möglicher Auslöser einer SCR (12). Experimentell bestätigt wurde diese Annahme unter anderem durch Untersuchungen einer norwegischen Arbeitsgruppe, die eine Änderung der SC auf schmerzhafte Reize bei Säuglingen dokumentierte (13). Diese Untersuchung demonstrierte, dass durch die Messung der SCR auch ohne aktive Mitarbeit des Patienten eine Aussage über die vom Patienten empfundene Schmerzintensität getroffen werden kann, was die Anwendung dieser Methode intra- und postoperativ ermöglicht.

1.1.1. Komponenten der „Surgical Stress Response“ (14)

Die endokrine und metabolische Reaktion auf ein Operationstrauma setzt sich aus einer Reihe physiologischer Änderungen zusammen, die in ihrer Gesamtheit als „Surgical Stress Response“ (SSR) bezeichnet werden (15) und im Folgenden kurz beschrieben werden sollen.

Auf neuroendokriner Ebene kommt es zu einer Verschiebung des Sekretionsgleichgewichts hin zu katabol aktiven Hormonen wie Glukagon, Kortisol und Katecholaminen. Hyperglykämie, Proteinkatabolismus und Lipolyse sind die messbare Folge. Erhöhte Plasmakonzentrationen von antidiuretischem Hormon (ADH) und Angiotensin 2 lassen durch Natriumresorption und vasokonstriktorische Effekte das extrazelluläre Volumen und den Blutdruck steigen. Im Respirationstrakt steigt, insbesondere bei postoperativ kritisch kranken Patienten durch das erhöhte extrazelluläre Volumen die Gefahr alveolärer Lungenödeme. In Verbindung mit erhöhten Katecholaminkonzentrationen steigt der kardiale Sauerstoffbedarf an. Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition wächst dadurch die Gefahr für Herzrhythmusstörungen. Langfristig steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bestandteil einer SSR sind auch Steigerung der Blutviskosität und Veränderungen im Verhalten von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten mit der Gefahr thrombembolischer Komplikationen. Die schmerzinduzierte Tonuserhöhung der Interkostalmuskulatur leistet der Entwicklung von Atelektasen Vorschub, was zu einer Verstärkung der Ventilations-Diffusionsimbalance beitragen kann. Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition kann sich dadurch die funktionelle Residualkapazität um bis zu 50% verringern. Eine weitere schwerwiegende Folge der SSR sind die Auswirkungen auf das Immunsystem. Es kommt zu einer Unterdrückung des retikuloendothelialen Systems mit der Folge einer Schwächung des Infektions- und Fremdkörperabwehrsystems. Verstärkt wird dieser Effekt durch eine Störung der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten, die durch eine Erhöhung der Konzentration von Kortisol und Noradrenalin bewirkt wird. Insgesamt ist davon

auszugehen, dass die genannten Veränderungen im Rahmen einer SSR die Entwicklung von infektiösen Komplikationen fördern.

Als Ursache für die Entwicklung einer SSR lässt sich eine Reihe von Faktoren identifizieren, wobei metabolische Faktoren und sensorische Afferenzen die wichtigste Rolle spielen (15). Auf humoraler Ebene tragen vor allem verschiedene Interleukine sowie der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) zum Entstehen der SSR bei (16). Die wichtigste Rolle spielt allerdings die Aktivität sensorischer und vegetativer Afferenzen. Durch diese wird zum einen die SSR primär hervorgerufen, zum anderen kann diese Aktivität neuroplastische Vorgänge im Sinne einer Hypersensibilisierung induzieren, die maßgeblich zum Andauern der SSR beitragen (17). Der Übergang von einer physiologischen Reaktion zum Pathologischen hin ist hierbei fließend. Während Schmerz früher also als unvermeidbarer, aber weitestgehend ungefährlicher „Kollateralschaden“ chirurgischer Therapie angesehen wurde, hat sich der Stellenwert der intra- und postoperativen Schmerztherapie durch die Identifizierung von Schmerz als möglichem Auslöser der SSR grundlegend verändert.

Die gewachsene Bedeutung dieses Themas lässt sich unter anderem an der Einführung sogenannter „Acute Pain Units“ erkennen. Diese vor allem im angloamerikanischen Sprachraum existierenden Abteilungen setzen sich aus Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen zusammen, die eine Vielzahl therapeutischer Möglichkeiten zur Schmerzkontrolle einsetzen. Diese polymodalen Therapieansätze unternehmen grundsätzlich den Versuch, Lebensqualität und Funktionalität des Patienten zu verbessern sowie die Morbidität schmerzbezogener Operationskomplikationen zu senken (14).

1.2. Einfluss der SSR auf Patientenoutcome

Der Einfluss der SSR auf das Patientenoutcome und die Fallkosten ist in mehreren Studien beschrieben worden (18;19). Man weiß heute, dass exzessiver postoperativer Schmerz mit der Entwicklung chronischer Schmerzen assoziiert ist (20). Eine postoperative kardiale Ischämie kann zum Tod führen (21; 22), während eine effektive multimodale Therapie postoperativer Schmerzen die Heilung nach dem Eingriff verbessern und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes abkürzen kann (23). Bei älteren Patienten konnte zudem nachgewiesen werden, dass durch den Einsatz von Opioidanalgetika die Häufigkeit von postoperativen Delirzuständen, die mit deutlich erhöhter Mortalität einhergehen können, vermindert werden kann (24). Von allen möglichen postoperativen Komplikationen steht der Schmerz selbst im Patientenempfinden oftmals im Vordergrund und ist somit unabhängig von den durch Schmerz verursachten negativen Effekten der SSR selbst als postoperative Komplikation zu begreifen.

Eine medikamentöse Schmerztherapie birgt jedoch immer auch Risiken. Die Überdosierung von Analgetika mit dadurch hervorgerufenen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, Harnretention und Sedierung bis hin zum Verlust von Atemantrieb kann die Genesung des Patienten behindern und den Krankenhausaufenthalt verlängern (25). Eine postoperative Schmerztherapie ist also nur zielführend, wenn sie in Modalität und Dosis dem individuellen Patientenbedürfnis angepasst ist.

1.3. Schmerz Monitoring

Die korrekte Einschätzung der Schmerzintensität ist zwingende Voraussetzung für eine adäquate Schmerztherapie (5). Eine Vielzahl von Bewertungssystemen ist zu diesem Zweck entwickelt worden. Dazu gehören die die „Numerical Rating Scale“ (NRS), die Gesichts-Schmerzskala und die visuelle Analogskala.

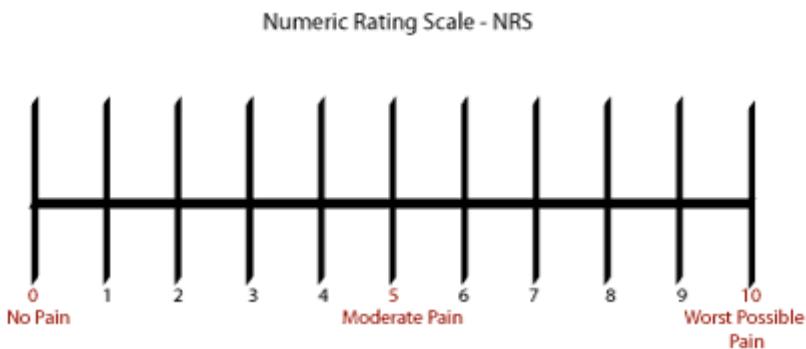


Abb. 1 Numerical Rating Scale

Bei der NRS (Abb. 1) wird der Patient aufgefordert, die Intensität seiner Schmerzen auf einer Skala von Null (keine Schmerzen) bis zehn (starke Schmerzen) einzuordnen, während er sich bei der visuellen Analogskala (Abb.2) anhand suggestiver Gesichtsausdrücke selbst einschätzt (26; 27)



Abb. 2 Visual Analog Scale

Diese Skalen haben den Vorteil, dass sie die wichtige subjektive Komponente von Schmerz mitberücksichtigen. Es ist jedoch kritisch anzumerken, dass sie allesamt auf die aktive Mithilfe des Patienten angewiesen sind. Gerade besonders vulnerable Patientengruppen wie alte oder sehr junge Menschen sowie Patienten mit eingetrübtem Bewusstsein sind jedoch oft nicht oder nicht ausreichend in der Lage, ihre Empfindungen zu kommunizieren. Zum Teil wird versucht, dieser Problematik mit eigens für Kinder entwickelten Skalen wie der 6-stufigen Gesichtsskala zu begegnen (28). Trotz dieser Ansätze bleiben die erwähnten Schwächen dieser Bewertungssysteme bestehen. Die Messung der SC hat gegenüber patientengestützten Bewertungssystemen den Vorteil, dass die Schmerzintensität statt durch subjektive Angabe durch Quantifizierung der durch Schmerz hervorgerufenen Stressantwort erfasst wird.

2. Material und Methoden

2.1. Historischer Abriss der Methode

Elektrodermale Aktivität ist einer der am häufigsten verwendeten psychophysiologischen Parameter überhaupt und findet in den unterschiedlichsten Feldern der Medizin und Psychologie Anwendung.

Zum ersten Mal dokumentiert wurde das Prinzip vor über 100 Jahren von Vigouroux, einem Mitarbeiter des französischen Neurologen Charcot, der die Messung des tonischen Hautwiderstands zu diagnostischen Zwecken einsetzte (29). Die Entdeckung, dass sich die Hautoberflächenspannung und damit die SC durch externe Stimuli beeinflussen lassen, geht auf Fere zurück, einen Zeitgenossen von Charcot und Vigouroux (30). Fere maß in seinem Versuchsaufbau den bei konstanter Spannung zwischen zwei auf der Haut befestigten Elektroden fließenden Strom. Er machte die Beobachtung, dass sich dessen Stärke auf einen äußeren Reiz hin vorübergehend änderte. Diese sogenannte exosomatische Messmethode von CS wird bis heute in Forschung und Praxis verwendet (31). Viele der Aspekte der SC, die heute im Fokus des wissenschaftlichen Interesses stehen, wurden bereits in diesen frühen Publikationen behandelt. Die Entdeckung, dass Reizintensität und SCR korreliert sind, findet in den ersten Veröffentlichungen zu diesem Thema genauso Erwähnung wie das Phänomen der Habituation bei länger anhaltender Reizung. Eine weitere wichtige Entdeckung aus dieser Zeit ist die Unterteilung der SC in einen tonischen und einen phasischen Anteil. Der tonische Anteil der SC ist eine zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessene absolute Größe, während die phasische Komponente den Anstieg der SC (also den Abfall des Hautwiderstandes) auf einen Reiz hin beschreibt.

Tarchanoff postulierte 1890 (32) als Erster die sogenannte sekretorische Theorie, nach

der Aktivität in den Schweißdrüsen für das Phänomen der SC verantwortlich ist. Seine Annahme wurde später von Darrow (33) bestätigt, der bei der gleichzeitigen Messung von SC und Schweißsekretion einen engen Zusammenhang zwischen beiden Parametern nachweisen konnte. Darrow machte im Zuge dieser Experimente zusätzlich die entscheidende Beobachtung, dass die Änderung der SC dem Auftreten von Schweiß auf der Haut um ca. eine Sekunde vorausgeht und folgerte daraufhin korrekt, dass nicht der Schweiß auf der Haut selber, sondern die Aktivität der Endstücke der Schweißdrüsen die Änderung der SC hervorrufen (32).

Die relativ einfache Handhabung und die augenscheinliche Korrelation der SC mit den verschiedensten Arten von Erregungszuständen führten in der Folge zu Anwendungen in den unterschiedlichsten Gebieten der Medizin, Psychologie, Kriminologie und Parapsychologie, wobei lange Zeit weder die verwendeten Geräte noch die Auswertung der Ergebnisse standardisiert waren. So bemerkten Lyken and Venables in einem Übersichtsartikel, dass die Hautoberflächenspannung gute Daten liefere, „trotz einer Reihe von verwendeten Messtechniken, die vom Willkürlichen ins geradezu Befremdliche reichen“(34). In derselben Publikation forderten die Autoren eine Standardisierung der Methode, was in der Folge von verschiedenen Autoren in ähnlichen Veröffentlichungen aufgegriffen wurde (35;36).

Der Vollständigkeit halber soll in diesem historischen Überblick auch die Bedeutung der Messung der SC in Psychiatrie und Psychologie Erwähnung finden. Seit ihrer Entdeckung ist die SC in der Psychologie eng mit dem Konzept von Aufmerksamkeit, Erregung und Emotion verbunden. Zu Beginn des letzten Jahrhunderts nutzte Carl Jung die Hautoberflächenspannung bei seinen Experimenten mit Wortassoziationen zur Objektivierung der emotionalen Reaktionen seiner Probanden (37), wobei er und seine Mitarbeiter bereits die enge Beziehung zwischen emotionaler Weckreaktion („arousal“) und Änderungen der SC feststellen konnten. Lader und Wing (38) untersuchten Mitte des 20. Jahrhunderts, ob sich die SCR bei unterschiedlichen Depressionsformen unterscheidet. Bei Patienten mit einer schweren Depression fanden sich nur geringe Änderungen der SCR auf Stimuli. Patienten, bei denen eine agitierte Depression diagnostiziert worden war, zeigten reizbedingte Änderungen der SCR, wobei interessanterweise bei kontinuierlicher Reizung keine Habituation eintrat (38). Woodworth und Schlosberg bezeichneten die SCR als „das am weitesten verbreitete diagnostische Mittel, um Aufmerksamkeit und Erregung zu messen“(39).

2.2. Anatomisch-Physiologische Grundlagen

Grundsätzlich werden bei den Schweißdrüsen der Haut zwei Unterformen unterschieden:

Ekrine Schweißdrüsen und apokrine Schweißdrüsen. Apokrine Schweißdrüsen befinden sich vor allem in den Achselhöhlen und der Genitalregion und sind in jedem Fall follikelassoziiert, d.h. münden immer in einen Haarbalg. Ekrine Schweißdrüsen kommen follikelunabhängig auf dem ganzen Körper vor mit der höchsten Dichte an den Handflächen und Fußsohlen. Apokrine Schweißdrüsen produzieren neben Schweiß auch pheromonähnliche Duftstoffe (Duftdrüsen). Das Gros der ekkrinen Schweißdrüsen steht im Dienste der Thermoregulation. Aktivitätsänderungen dieser Schweißdrüsen folgen Änderungen der Raumtemperatur. Die Schweißdrüsen an Handfläche und Fußsohle hingegen reagieren weniger auf Temperaturänderungen als auf emotionale Reize (sogenanntes emotionales Schwitzen) (40). Obwohl grundsätzlich die Schweißdrüsen auf der gesamten Körperoberfläche am Vorgang des emotionalen Schwitzens beteiligt sind, finden sich an Handflächen und Fußsohle die stärksten Antworten auf emotionale Stimuli, was in erster Linie auf die große Dichte von ekkrinen Schweißdrüsen an diesen Stellen zurückzuführen ist (41). Eine ekkrine Schweißdrüse besteht grundsätzlich aus einem Schlauch, an dem funktionell und anatomisch ein sekretorischer Teil von einem Ausführungsgang unterschieden wird. Der sekretorische Teil liegt als Konvolut in der Subdermis, hier findet die Schweißproduktion statt. Der Ausführungsgang durchzieht Dermis und Epidermis und mündet ohne Assoziation mit Haarfollikeln in einer Pore auf der Hautoberfläche (40).

Die Frage, welcher Vorgang in den Schweißdrüsen die messbare Hautoberflächenspannung hervorruft, war in der Vergangenheit Gegenstand lebhafter Kontroversen. Edelberg und Mitarbeiter schlugen 1972 (40) ein Modell vor, nach dem zwei Vorgänge für die messbare Aktivität verantwortlich sind. Zum einen die Schweißproduktion selbst und die damit verbundene Füllung der Ausführungsgänge, zum anderen das Vorhandensein einer selektiv permeablen Membran in der Epidermis, über die Ladungsunterschiede entstehen. Da die Existenz dieser Membran in der Folge nie nachgewiesen werden konnte, geht man heute davon aus, dass der Vorgang der Schweißproduktion im sekretorischen Teil der Schweißdrüse allein die Hautoberflächenspannung und deren Änderungen hervorruft (42). Dabei kann man sich die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen als parallel geschaltete Widerstände vorstellen, in denen je nach Aktivität der sekretorischen Endstücke unterschiedlich hohe Flüssigkeitssäulen an Schweiß stehen. Mit ansteigender Schweißmenge in den Ausführungsgängen steigt die SC, der elektrolythaltige Schweiß "öffnet" Leitungsstraßen in der Epidermis und verringert den im Ruhezustand hohen Widerstand dieser Leitungsstraßen.

Die Aktivität ekkriner Schweißdrüsen wird vom Sympathikus gesteuert. Die Drüsen werden von adrenergen und cholinergen postganglionären Axonen angesteuert (43 - 46).

Wallin und Mitarbeiter haben gezeigt, dass bei normaler Raumtemperatur und thermoregulatorischem Equilibrium der Versuchsperson ein enger Zusammenhang zwischen Salven von Aktionspotentialen in Axonen des Sympathikus und der Änderung der SC besteht (47), so dass heute die maßgebliche Bedeutung des sympathischen vegetativen Nervensystems für das sudomotorische System, d.h. also für die Schweißproduktion und die Regulation der SC, allgemein anerkannt ist.

Im Zentralnervensystems (ZNS) sind vorwiegend zwei Systeme bei der SCR beteiligt (48). Auf diencephaler Ebene üben sowohl thalamische als auch limbische Projektionen einen Einfluss auf die ipsilaterale Schweißproduktion aus (49). Die thalamischen Projektionen sind hauptsächlich aktivierender Natur. Vom limbischen System kommen exzitatorische Einflüsse aus den Amygdalae und inhibitorische Einflüsse aus dem Hippocampus (49). Auf telencephaler Ebene spielen kontralaterale Projektionen aus dem prämotorischen Kortex und dem Frontalhirn eine Rolle (49). Zusätzlich gibt es Hinweise, dass neben den genannten Regionen auch andere Gebiete des ZNS an der Kontrolle der SC beteiligt sind, so z.B. die Formatio reticularis oder das extrapyramidalmotorische System (50).

2.3. Physikalische Grundlagen

Wie oben erwähnt, wird die SC heute hauptsächlich mit der von Fere eingeführten exosomalen Methode gemessen, bei der ein Strom durch zwei auf der Hautoberfläche befestigte Elektroden geleitet wird. Das Prinzip dieser Messmethode beruht auf dem Ohmschen Gesetz, nach dem der Hautwiderstand R dem Quotienten aus angelegter Spannung V und Stromstärke I entspricht, $R=V/I$. Wenn die Stromstärke konstant gehalten wird, verändert sich die Spannung direkt im Verhältnis zum Hautwiderstand. Hält man jedoch die Spannung konstant, verändert sich die Stromstärke direkt im Verhältnis zum Kehrwert des Hautwiderstandes, der Hautleitfähigkeit ($1/R$) (44). Lykken und Venables (51) favorisierten die Methode mit konstanter Spannung, da die gemessene Hautleitfähigkeit linear mit der Zahl der aktivierten Schweißdrüsen korreliert. Sie argumentierten, dass es sich bei Schweißdrüsen um parallel geschaltete Widerstände handelt. Dem Kirchhoffschen Gesetz zu Folge ist die Gesamtleitfähigkeit in einem Stromkreis parallel geschalteter Widerstände gleich der Summe der Einzelleitfähigkeiten der Widerstände. Der Gesamtwiderstand eines solchen Stromkreises errechnet sich dagegen aus einer komplexeren Funktion der Einzelwiderstände. Die Autoren folgerten, dass eine Erhöhung der Zahl der aktiven Schweißdrüsen um einen beliebigen Faktor zu einer Erhöhung der Hautleitfähigkeit um den gleichen Faktor führt und die Messung der Leitfähigkeit somit wesentlich direktere Aussagen erlaubt als die Messung des

Widerstandes .

Die SC bleibt während des Schlafs oder einer Anästhesie konstant, beginnt aber im Wachzustand und insbesondere bei Stresszuständen anzusteigen und zu fluktuieren. Diese Fluktuationen haben eine Frequenz von $\geq 0.01/s$ und können Amplituden bis zu 15 Mikrosiemens (μS) erreichen.

2.4. Skin Conductance (SC) als Monitoring Parameter in der Anästhesie

Möglichkeiten für den Einsatz von SC in der Anästhesie werden seit den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts diskutiert (52). Seitdem besteht grundsätzlich ein Interesse an Anwendungsmöglichkeiten der SC, wobei allerdings bis zum Jahr 2000 lediglich 35 Artikel zum Thema veröffentlicht wurden (Pub Med Suchbegriff: Skin conductance anaesthesia). Ein grundlegendes Problem war und ist das oben erwähnte Fehlen von allgemeingültigen Vorschriften für die Messung der SC, so dass von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlichste Messparameter verwendet wurden, was den Vergleich der Ergebnisse erschwert. Gleichzeitig wurde immer wieder darauf hingewiesen, dass bei der Entstehung der SC neben sympathischen Efferenzen auch andere Größen eine Rolle spielen können, die die Genauigkeit der Messmethode möglicherweise beeinflussen. Dazu zählen u.a. Grundfeuchtigkeit und Leitfähigkeit des Stratum corneum, die zum Teil von Umweltfaktoren abhängen (53; 54). Zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie konzentrierte sich die Forschung zur SC vor allem auf die folgenden drei Bereiche: Schmerzerfassung bei Neugeborenen und Säuglingen, intraoperative Schmerzmessung und postoperatives Schmerzmonitoring.

2.4.1. Schmerzerfassung bei Neugeborenen und Säuglingen

Neugeborene zeigen spätestens ab einem Gestationsalter von 36 Wochen eine Stressantwort auf schmerzhaft stimuli (55), wobei schon ab der 24. Woche alle neurologischen Strukturen zur Schmerzwahrnehmung ausgereift vorhanden sind (56). Die Fähigkeit eines Neugeborenen, Schmerzen zuverlässig zu kommunizieren, bleibt jedoch hinter der Fähigkeit zurück, diese zu empfinden (13). Starke oder länger andauernde Schmerzen können bei Säuglingen negative Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung haben (58), wohingegen Maßnahmen, die auf eine Reduktion schmerzhafter Stimuli und Stressoren zielen, zu einer Verbesserung des klinischen Outcome führen (59). Die im klinischen Alltag oft verwendeten Schmerzskalen konnten sich bei Neugeborenen und Kleinkindern wegen zu geringer Sensitivität und Spezifität nicht durchsetzen (60). Gerade in dieser vulnerablen Patientengruppe liegt es also nahe, Schmerz über die

Messung physiologischer Parameter zu quantifizieren. Allerdings sind viele Parameter wie etwa Veränderungen von Herz- und Atemfrequenz oder Sauerstoffsättigung in Bezug auf schmerzhaftere Ereignisse nicht ausreichend spezifisch (60).

Die Untersuchung der Beziehungen verschiedener SC Parameter mit einer Stressreaktion bei Frühgeburten– verursacht durch „heelstick“ (Blutentnahme an der Ferse) - ergab eine hohe positive Korrelation zwischen Stressreaktion und dem Parameter NFSC (13), also die Anzahl der Hautleitfähigkeitsänderungen pro Sekunde, weswegen sich Folgeuntersuchungen über SC als Werkzeug zur Schmerzbeurteilung auf diesen Parameter konzentrierten.

2.4.2. Intraoperative Schmerzmessung

Die Verwendung physiologischer Parameter zur Messung der Tiefe von Sedierung und Narkose ist klinische Routine. Die dabei jedoch häufig verwendeten Größen wie Blutdruck und Herzfrequenz sind wegen ihrer niedrigen Spezifität bezüglich intraoperativer Schmerzen jedoch wenig geeignet, zwischen einer ausreichenden und einer ungenügenden Analgesie zu unterscheiden, da diese Parameter im Gegensatz zu SC stark von Änderungen des intravasalen Volumens beeinflusst werden (61). Wurden verschiedene Parameter der SC auf ihre Tauglichkeit als Indikator für intraoperative Schmerzreize untersucht, zeigte die NFSC ähnlich wie bei der neonatologischen Versuchsreihe eine bessere Korrelation mit Schmerzreizen, hier quantifiziert durch intraoperativ gemessene Katecholaminkonzentrationen, als die absoluten Werte von SC (61). Die Untersucher folgerten, dass die NFSC weniger von Umweltfaktoren abhängig ist als die absolute Höhe der SC. Als Grund hierfür wurde unter anderem angeführt, dass die NFSC weniger als die absolute SC von anderen physiologischen Größen wie der Grundfeuchtigkeit der Haut abhängt und den Aktivitätsstatus des sympathischen Nervensystems „direkter“ abbildet (61;62).

Die Messung der NFSC ist allerdings nicht der einzige Parameter, der perioperativ zur Messung der Aktivität des autonomen Nervensystems verwendet wird. Der Bispektrale Index (BIS), der aus einem Vergleich des Elektroenzephalogramms (EEG) des Patienten mit repräsentativen EEG-Daten resultiert, wird ebenfalls als Stressindikator verwendet (63). Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Doktorarbeit kann allerdings keine endgültige Aussage getroffen werden, welche der beiden Messmethoden überlegen ist. Nach aktueller Datenlage lässt sich mit Sicherheit sagen, dass BIS

(a) eher Aufschluss über die hypnotische als die analgetische Komponente einer Narkose

liefert (6; 65)

(b) beim Erwachen aus einer Narkose eine genauere Vorhersagewahrscheinlichkeit als SC an den Tag legt (66;67)

(c) weniger sensitiv auf Stressreize während Intubation und Narkose reagiert als NFSC (67).

2.4.3. Postoperatives Schmerzmonitoring

Wie eingangs erwähnt, kann eine adäquate postoperative Schmerztherapie eine überschießende SSR verhindern und günstige Auswirkungen auf den Patientenoutcome haben. Unter der Annahme, dass zielgerichtete Schmerztherapie nur bei korrekter Einschätzung der Schmerzintensität möglich ist, werden zurzeit weitere Untersuchungen der SC als Monitoringparameter durchgeführt. Dabei werden im postoperativen Setting NFSC-Werte aufgezeichnet, während gleichzeitig Patienten ihre Schmerzen mit Hilfe der Numerical Rating Scale (NRS) selbst einschätzen. Anschließend wird in einer statistischen Aufarbeitung geprüft, inwieweit NFSC in der Lage ist, die subjektiv vom Patienten empfundene Schmerzintensität abzubilden. In einer Pilotstudie fanden Ledowski und Mitarbeiter (68) eine deutlich positive Korrelation zwischen NFSC und postoperativer subjektiver Schmerzintensität, nicht jedoch zwischen NFCS und anderen Parametern wie Blutdruck und Herzfrequenz. Wegen der interindividuellen Streuung von NFSC wurde in dieser Studie ein Grenzwert für NFSC von 0,1 ermittelt, durch den post-hoc eine Unterscheidung zwischen Patienten mit milden Schmerzen (NRS <3) und moderaten bis schweren Schmerzen (NRS >3) mit einer Sensitivität 89% und einer Spezifität von 74% gelang. Der NRS Wert von drei wurde als „Wasserscheide“ zum einen deshalb gewählt, weil er nach dem Protokoll des Aufwachraums, in dem die Versuchsreihe stattfand, die Schwelle darstellt, ab der das Pflegepersonal ein intravenöses Schmerzmittel verabreicht. Zum anderen entspricht dieser NRS-Wert nach der Konzeption der NRS der Grenze zwischen milden und moderaten Schmerzen. Bei einer anschließenden prospektiven Untersuchung fanden Ledowski und Mitarbeiter (69) bei identischer Versuchsanordnung (Grenzwert NFSC 0,1, Sensitivität und Spezifität von NFSC zur Unterscheidung zwischen NRS<3 von NRS>3) eine Sensitivität von 88,5% bei einer Spezifität von 67,7%. Bei der Anwendung der Methode auf Kinder im Aufwachraum im Rahmen einer Pilotstudie von Hullett und Mitarbeitern(70) fanden sich ähnliche Ergebnisse. NFSC hätte dort mit einem post-hoc ermittelten Schwellenwert von 0,13 milde von moderaten Schmerzzuständen (NRS</>3) mit einer Sensitivität von 90,3% und einer Spezifität von 64,0% erkennen können .

Diesen Daten steht jedoch eine Reihe anderer Untersuchungen gegenüber, die zu weniger überzeugenden Ergebnissen gelangen. Eine Folgestudie von Ledowski und Mitarbeitern (71) konnte die eigenen Ergebnisse nicht reproduzieren und fand wesentlich geringere Sensitivität und Spezifität (50%, 64%) für den gleichen Grenzwert (0,1) von NFSC .

2.5. Diskussion bisher verwendeter Methoden

Unterschiedliche Resultate bei vergleichbarem Studiendesign bedürfen einer kritischen Diskussion der Methodik. Von Storm und Mitarbeitern (8) wurden folgende Parameter des Studiendesigns als mögliche Ursachen für die divergierenden Ergebnisse diskutiert.

2.5.1. Elektrodeneigenschaften

Zwar verwendeten Ledowski und Mitarbeiter. in allen Versuchsreihen die gleiche Elektrodenart (Philips Typ 40493, 274 mm², Philips, Böblingen, Deutschland), nicht jedoch die von den Entwicklern des SC Monitors Empfohlenen (MSI, 447mm², Oslo, Norwegen). Möglicherweise sind die MSI-Elektroden durch ihre größere Leitungsoberfläche in der Lage, die sudomotorische Aktivität der Handfläche genauer abzubilden als Elektroden mit kleinerer Leitungsoberfläche.

2.5.2. Messzeitraum

NFSC ist die Anzahl der Änderungen der SC pro Sekunde. Das Zeitintervall zur Messung der NFCS kann unterschiedlich lang gewählt werden. Da schmerzassoziierte Fluktuationen der SC länger als 30 Sekunden andauern können, kann ein zu kurz gewähltes Messintervall die Präzision der Messung negativ beeinflussen.

2.5.3. Schwellenwert

Jeder klinische Test ändert seine Sensitivität und Spezifität mit dem Schwellenwert, ab dem ein Ergebnis als „pathologisch“ gewertet wird. Die Wahl des „richtigen“ Schwellenwerts ist also entscheidend für das Testergebnis.

2.5.4 Bewegungsartefakte

Unkontrollierte Bewegungen der Versuchsperson können potentiell Messergebnisse verzerren. Um diese Störgröße bestmöglich zu minimieren werden die Probanden bei Rekrutierung für die Studien auf die Notwendigkeit hingewiesen, ihren Arm während der Versuchsdauer ruhig zu halten. Diese Aufforderung wird gegebenenfalls während der Studie wiederholt.

2.5.5. Schlussfolgerungen aus der Methodenkritik von Storm und Mitarbeitern für die Methodik der eigenen Versuchsserie

Von den eben diskutierten möglichen Störgrößen erschienen uns die Elektrodeneigenschaften und der Messzeitraum als am ehesten für die unterschiedlichen Ergebnisse früherer Studien verantwortlich zu sein. Da der in der Studienreihe von Ledowski und Mitarbeitern etablierte Schwellenwert sowohl in Studien mit eher positiven (68; 69) als auch negativen (71) Ergebnissen verwendet wurde, ist kaum anzunehmen, dass unterschiedliche Studienergebnisse auf diesen Faktor zurückzuführen sind. Bewegungsartefakte wurden wie erwähnt durch Anweisungen an die Probanden bestmöglich minimiert, können aber bei Untersuchungen an wachen Patienten natürlich nicht vollständig eliminiert werden. In unserer Studie wurden deshalb die Auswirkungen unterschiedlicher Elektrodeneigenschaften und Messintervalle auf die Korrelation von NFCS und NRS-Werten untersucht.

2.6. Patienten und Versuchsaufbau

120 Patienten für elektive chirurgische Eingriffe wurden nach Zustimmung der Ethikkommission in die Studie eingeschlossen. Jeder dieser Patienten gab nach einer ausführlichen Aufklärung schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Eingangs wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen zu je 60 Personen randomisiert: In einer Gruppe wurden vom Hersteller des SC Monitors empfohlene und produzierte Elektroden mit größerer Oberfläche verwendet (447mm², MSI, Oslo, Norwegen), in der anderen Gruppe herkömmliche EKG Elektroden mit kleinerer Oberfläche (274mm², Böblingen, Deutschland). In beiden Fällen handelte es sich um Elektroden mit AG/AGCL Leitungsgel. Beide Elektrodenarten waren somit bezüglich ihrer grundlegenden Leitungseigenschaften als gleich anzusehen und unterschieden sich lediglich hinsichtlich der Größe der leitenden Oberfläche.

Diese zwei Gruppen wurden wiederum nach dem Zufallsprinzip in Untergruppen zu je 30 Personen mit kurzem (7,5 s, n=60) und langem (30 s, n=60) Messintervall unterteilt. Die NFCS wurde also entweder als Quotient aus der Anzahl der Spannungsänderungen pro

30 s oder als Quotient aus der Anzahl der Spannungsänderungen pro 7,5 s gemessen.

Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung der Patienten waren Alter unter 18 Jahren, Polyneuropathie mit zu erwartender Affektion des vegetativen Nervensystems, Vorhandensein eines Schrittmachers, Einnahme von Medikamenten mit sympathomimetischen, sympatholytischen oder anticholinergen Eigenschaften, Bluthochdruck in der Anamnese, rein örtliche Anaesthesieverfahren und die Verwendung von Opioidperfusoren im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie. In all diesen Fällen kann es zu signifikanten Verfälschungen der SC kommen.

Gemäß dem Studienprotokoll nahmen wir keinen Einfluss auf die bei der Operation verwendete Narkose, so dass diese je nach den individuellen Erfordernissen vom zuständigen Anästhesisten gewählt wurde.

Sobald die Patienten nach Ankunft im Aufwachraum ansprechbar waren, wurden sie nach Erhebung von Basisparametern (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz) von einem Anästhesiepfleger, der keine Sicht auf den SC-Monitor hatte, aufgefordert, ihre Schmerzen auf einer Skala von null bis zehn (numeric rating scale, NRS) einzuordnen, wobei 0 für "kein Schmerz" und 10 für "schlimmsten vorstellbaren Schmerz" stand. Bei Patienten mit einem NRS Wert <3 wurde die Befragung nach zehn Minuten wiederholt. Bei Patienten mit einem NRS Wert >3 wurde alle drei Minuten 20 μ g Fentanyl als intravenöser Bolus appliziert, bis ein NRS Wert von <3 erreicht wurde. Gleichzeitig mit den NRS Werten wurden der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die NFSC des Patienten notiert. Es ist hervorzuheben, dass diese Werte vor der Aufforderung an den Patienten, seinen Schmerz auf der NRS Skala einzuordnen, erhoben wurden, um eine Verfälschung der Werte durch eine mit der Ansprache verbundene Alarmreaktion zu vermeiden.

Messwerte, bei denen der Patient zum Zeitpunkt der Messung über Übelkeit klagte oder erbrach, wurden von der Messung ausgeschlossen. Postoperative Übelkeit oder Erbrechen (postoperative nausea or vomiting, PONV) wurde mit Granisetron behandelt. Die Patienten wurden nach der zweimaligen Messung von NRS Werten <3 aus dem Aufwachraum entlassen, sofern die übrigen allgemeinen Entlassungskriterien erfüllt waren.

2.7. Skin Conductance (SC) Messung

Die NFSC wurde mit dem MEDSTORM AS 2005 Monitor (Medstorm Innovations, Oslo, Norwegen) gemessen. Der Monitor wird mittels dreier Elektroden mit der Hautoberfläche des Patienten verbunden. Die beiden Messelektroden werden in der Thenar und

Hypothenarregion der Handfläche und die Referenzelektrode auf dem Handrücken befestigt (Abb.3).

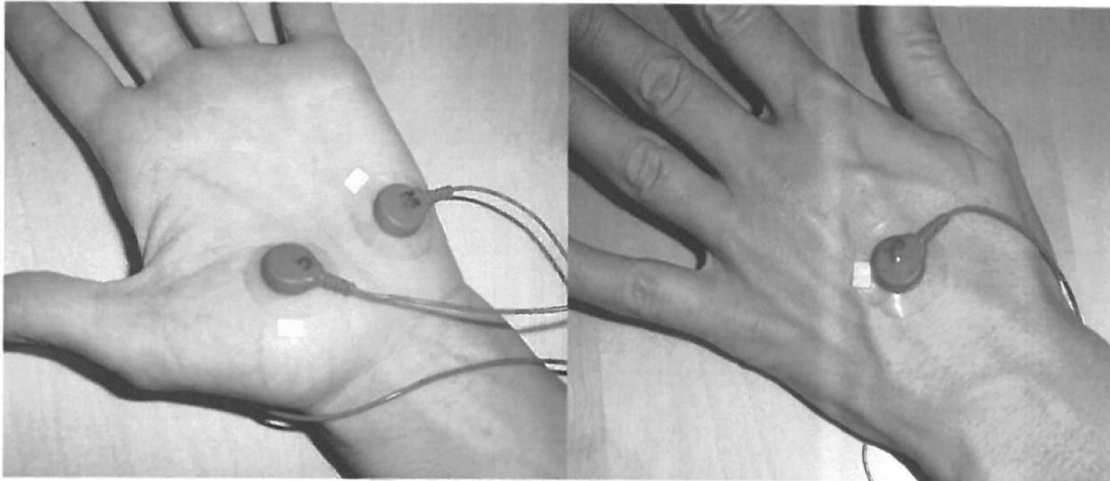


Abb.3

Position der beiden Messelektroden (links) und der Referenzelektrode (rechts).

Der Medstorm AS 2005 Monitor arbeitet mit einer konstanten Wechselspannung von 50mV bei einer Frequenz von 88 Hz. Die Frequenz von 88 Hz ist auf der einen Seite hoch genug, um die Auswirkungen der Elektrodenpolarisation auf die Messung zu reduzieren und auf der anderen Seite ausreichend niedrig, um Impulse aus tieferen Schichten als dem Stratum corneum zu minimieren. Je nach Aktivität der Endstücke der Schweißdrüsen ändern sich die Höhe der Flüssigkeitssäule in den Ausführungsgängen und damit die Leitfähigkeit der Haut, so dass ein Strom von maximal 2,5 mA zwischen den Messelektroden fließen kann. Stromstärken in dieser Größenordnung werden von der Versuchsperson nicht wahrgenommen und haben deswegen keinen Einfluss auf das Stressniveau. Somit ist davon auszugehen, dass die Messergebnisse durch den Stromfluss nicht verfälscht werden. Der SC Monitor wird an einen Computer angeschlossen, mit dem die gemessenen Daten graphisch dargestellt (Abb. 4) und gespeichert werden. Die von Storm und Mitarbeiter. entwickelte Computersoftware registriert die mittlere Hautleitfähigkeit (SC) in Mikrosiemens (μS) und die Amplitude der Schwankungen der SC. Jede Änderung mit einer Amplitude grösser als 0,02 μS wird automatisch gezählt. Die Anzahl dieser Änderungen der Leitfähigkeit pro Sekunde ergibt den in dieser und in den vorhergehenden Studien verwendeten Parameter NFSC. Zur Abgrenzung tatsächlicher Änderungen der Hautleitfähigkeit von Bewegungsartefakten

oder elektronischem Rauschen legt die Computersoftware für NFSC einen Anstieg der SC von $\geq 0,02 \mu\text{S}$ bei einer Anstiegsgeschwindigkeit von maximal $2 \mu\text{S}$ pro Sekunde als unteren Grenzwert fest, ab dem eine Änderung der Leitfähigkeit als Fluktuation gewertet wird. Der Zeitraum, nach dem neue Daten auf dem Monitor dargestellt wurden (refresh rate), betrug bei allen Messungen eine Sekunde (1s) (71;72).

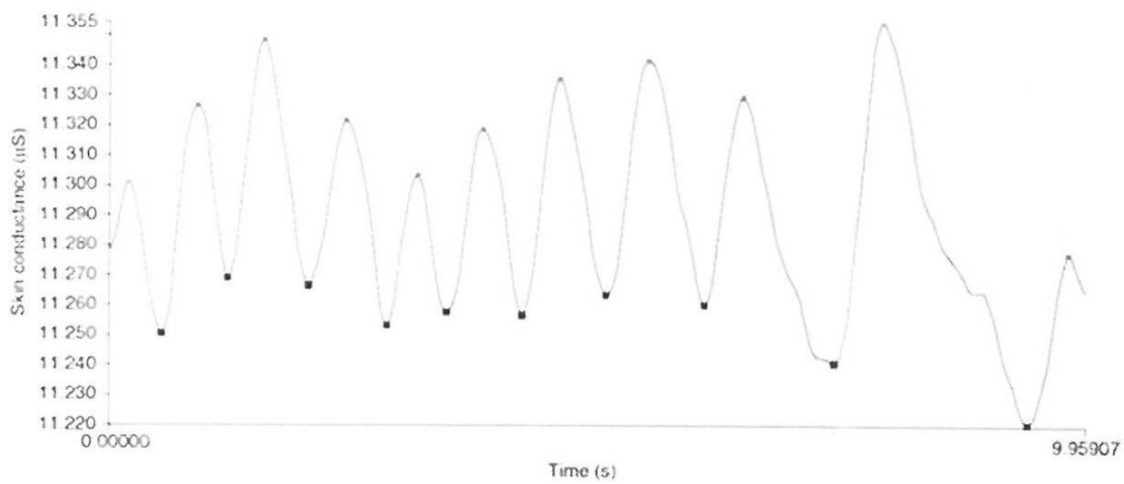


Abb. 4

Anzeige des Skin Conductance Monitors während einer Erhöhung und Fluktuation der Mean Skin Conductance. Die großen Punkte markieren Startpunkte von Fluktuationen der SC mit einer Amplitude $>0,02 \mu\text{S}$. Die Anzahl der Fluktuationen pro Sekunde wird als NFSC angegeben.

2.8. Statistische Auswertung

Die Anzahl der Probanden insgesamt und in den Untergruppen wurde auf der Grundlage von bereits veröffentlichten Daten festgelegt (73). Die Größe der Untergruppen beruht zusätzlich auf der Annahme, dass der Unterschied bezüglich der NFSC zwischen den einzelnen Untergruppen mindestens 50% bei einem alpha Fehler von 5% und einem beta Fehler von 20% beträgt.

Alle Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung geprüft. Für die Beschreibung der Korrelation zwischen NFSC und NRS-Wert wurde Spearmans Korrelationskoeffizient (ρ) verwendet. Es ist wichtig hervorzuheben, dass die von Patient zu Patient unterschiedliche Anzahl an Messungen (abhängig von der Schmerzintensität und der damit verbundenen Länge des Aufenthaltes im Aufwachraum, s.o.) nicht in die Berechnung von ρ mit einfließt und daher nicht alle Aspekte der erhobenen Daten

widerspiegelt.

Mittelwerte und Standardfehler für die NFSC wurden mittels einer linearen mixed model Analyse berechnet, mit der die zwischen den Patienten variierende Anzahl an Messzeitpunkten angepasst werden konnte. Zur Analyse der Daten verwendeten wir die Statistiksoftware SPSS Version 17 (SPSS, Chicago, USA).

Kann man mit der Messung der NFCS die Stärke subjektiv empfundener Schmerzen bestimmen? Um diese Frage zu beantworten, wurden „receiver operating characteristics“ Kurven (ROC-Kurven) berechnet und es wurde zusätzlich die „area under curve“ (ROC-AUC) bestimmt. ROC-Kurven wurden für unterschiedliche NRS-Gruppen erstellt, die leichte, moderate bis mittelschwere und schwere Schmerzzustände repräsentieren. Die Gruppierung erfolgte auf der Grundlage der Daten einer kürzlich veröffentlichten Studie (74). Der zur Berechnung der ROC-Kurven verwendete Grenzwert für NFSC betrug 0,1. Dieser Grenzwert ist in der grundlegenden Studie von Ledowski und Mitarbeitern etabliert worden (69).

Daten werden in dieser Studie entweder als Mittelwert \pm Standard Abweichung ($m \pm SD$) oder als Median inklusive des 25. und 75. Perzentils in eckigen Klammern dargestellt. Für NFSC-Daten wird der Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts ($m \pm SEM$) und das 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts [95%KI] dargestellt. Zum Mittelwert und Median wird zusätzlich der Datenbereich in eckigen Klammern angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Basisdaten

Insgesamt wurden bei 120 Probanden 541 Messungen erhoben. Von den 120 Personen im Alter von 18 bis 84 Jahren waren 63 männlichen und 57 weiblichen Geschlechts. Der Altersdurchschnitt lag bei 42 Jahren. Die Art des chirurgischen Eingriffs wurde in allgemeinchirurgische ($n=35$), orthopädische ($n=73$) und plastische ($n=12$) unterteilt. Die Zimmertemperatur während den Messungen betrug 25,0 Grad Celsius, die durchschnittliche Körpertemperatur der Patienten betrug $36,4 \pm 0,6$ Grad Celsius [Bereich 35,0-38,0)

3.2. Werte auf der Schmerzskala

Von der Aufnahme auf der Aufwachstation bis zur ersten Messung von NFSC und NRF-Wert vergingen durchschnittlich $12,2 \pm 9,7$ Minuten [Bereich 1-80]. Dieses Zeitintervall war

davon abhängig, wie schnell der Patient nach der Operation wieder fähig war zu kommunizieren.

Bei der ersten Abfrage der Schmerzintensität unter Verwendung der NRS-Skala nach Ankunft im Aufwachraum gaben 28 Patienten an keinerlei Schmerzen zu empfinden, 35 gaben leichten Schmerz an (NRS 1-3), 26 mäßigen Schmerz (NRS 4-5) und 31 Patienten gaben an, starke Schmerzen (NRS 6-10) zu empfinden. Der Median aller Schmerzmessungen bei Aufnahme betrug 3 [1-6].

Von den insgesamt 541 Abfragen wurde der NRS-Wert 0 53 mal angegeben, ein NRS-Wert von 1-3 158 mal, ein NRS-Wert 4-5 180 mal und NRS-Werte zwischen 6-10 150 mal. Der Median aller gemessenen NRS-Werte betrug 4 [3-6].

Sowohl Alter der Patienten als auch die Verteilung der NRS-Wertewerte unterschieden sich in den vier untersuchten Untergruppen nicht statistisch signifikant.

3.3. Korrelationen zwischen NFCS und NRS-Werten

Die Analyse der Daten aller 120 Patienten ergab keine Korrelation zwischen NFCS und NRS-Werten. Eine Korrelation zwischen beiden Parametern konnte nur in der Untergruppe der 60 Patienten nachgewiesen werden, bei der die kleinen Oberflächenelektroden verwendet wurden ($p = 0,172$, $P < 0,01$).

Die Analyse der Daten aller 120 Patienten zeigte (Tabelle 1), dass die NFCS zwischen den NRS-Gruppen 0-3 und 4-10 nicht unterscheiden konnte. Bei subjektiv als stark empfundenen Schmerzen (NRS-Werte > 6) war die NFCS jedoch signifikant höher als bei leichten und mäßigen Schmerzen (NRS-Werte 0-6). Andere physiologische Parameter wie Blutdruck oder Atemfrequenz zeigten keinerlei Korrelation mit den NRS Werten.

3.4. Elektrodenoberfläche und Messdauer

Bei der Benutzung der Elektroden mit kleiner Oberfläche (Phillips) wurden insgesamt signifikant höhere NFCS-Werte gemessen ($P < 0.001$) als mit Elektroden mit großer Oberfläche. Bei einer Unterteilung der NRS-Werte in Gruppen von 0, 1-3, 4-5, 6-10 wurden für die jeweilige Gruppe bei Verwendung der kleinen Elektroden ebenfalls höhere NFCS-Werte gemessen als bei Verwendung der großen Elektroden, wobei diese Unterschiede allerdings keine statistische Signifikanz erreichten.

Ein Vergleich der NFSC-Werte wurde auch zwischen Gruppen mit NRS-Werten von 0-3 und 4-10 bzw. 0-6 und 7-10 durchgeführt. Der Vergleich der NFCS-Daten zwischen den NRS-Gruppen 0-3 und 4-10 ergab weder mit großen noch mit kleinen Elektrodenoberflächen einen Unterschied.(Tabelle 1). Bei Verwendung der Elektroden mit kleinen Oberflächen waren die NFCS-Werte in der Gruppe mit NRS-Werten von 7-10 signifikant höher als in der Gruppe mit NRS-Werten von 0-6 (Tabelle 1). Wurden alle NFSC Messungen berücksichtigt – also unabhängig von Elektrodenoberfläche und Messintervall - , waren die NFCS Werte der NRS-Gruppe 7-10 ebenfalls signifikant höher als die NFCS Werte bin der NRS Gruppe 0-6 (Tabelle 1)

Mit einer ROC-AUC Analyse wurde die Leistungsfähigkeit der NFSC bei der Identifizierung von subjektiv empfundenen Schmerzen (i.e. Einschätzungen auf der NRS) untersucht (Tabelle 2). Ein Vergleich der NRS-Gruppen 0-3 und 4-10 ergab den höchsten AUC Wert (0.59) bei Verwendung der Elektroden mit kleiner Oberfläche. Der Vergleich der NRS-Gruppen 0-6 und 7-10 ergab ein ähnliches Ergebnis; d.h. die AUC (0.61) war am höchsten, wenn Elektroden mit kleiner Oberfläche verwendet wurden (Tabelle 2). Bei diesen Analysen lagen die Sensitivität bzw. die Selektivität in der Regel zwischen 50% und 60%. In einer weiteren ROC-AUC Analyse wurde die Leistungsfähigkeit des NFSC-Monitorings bei der Vorhersage von NRS-Werten 0-3 bzw 7-10 zwischen vier Untergruppen miteinander verglichen: kleine Elektrodenoberfläche mit kurzem bzw. langem Messintervall und große Elektrodenoberfläche mit kurzem bzw. langem Messintervall. Die Untergruppe der Patienten, bei denen kleinflächige Elektroden mit langer Messzeit (30s) kombiniert worden waren, hatte sowohl bei der AUC als auch bei Spezifität und Sensitivität die höchsten Werte. Für die NRS Gruppe 0-3 ergab sich eine AUC von 0,68, eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 55%. Für die NRS Gruppe 7-10 wurden eine AUC von 0,71, eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 55% gefunden.

	NRS-Bereich	NFCS	NRS-Bereich	NFCS
Alle Messungen	0 - 3	0.09 (0.01) [0.04-0.11]	0 – 6	0.07 (0.01) [0.06-0.01]
	4 - 10	0.09 (0.01) [0.08-0.11]	7 - 10	0.11 (0.01) [0.09-0.13]**
Messung mit kleinen Elektroden	0 - 3	0.10 (0.01) [0.07-0.13]	0 – 6	0.08 (0.01) [0.06-0.10]
	4 - 10	0.11 (0.01) [0.08-0.14]	7 - 10	0.13 (0.02) [0.09-0.16]**
Messung mit großen Elektroden	0 - 3	0.08 (0.01) [0.06-0.10]	0 – 6	0.07 (0.01) [0.05-0.08]
	4 - 10	0.07 (0.01) [0.05-0.09]	7 - 10	0.09 (0.01) [0.06-0.11]
Messintervall 7.5 s	0 - 3	0.08 (0.01) [0.06-0.10]	0 – 6	0.06 (0.01) [0.04-0.07]
	4 - 10	0.07 (0.01) [0.05-0.09]	7 - 10	0.09 (0.01) [0.06-0.12]*
Messintervall 30 s	0 - 3	0.11 (0.01) [0.08-0.13]	0 – 6	0.09 (0.01) [0.07-0.11]
	4 - 10	0.11 (0.01) [0.09-0.14]	7 - 10	0.13 (0.02) [0.09-0.16]*

Tabelle 1

Korrelationen zwischen NFCS und NRS-Werten.

NFCS gemessen zu Zeitpunkten mit Schmerzen NRS 0-3 vs. 4-10 bzw. NRS 0-6 vs.7-10.

Angegeben sind Mittelwert (SEM) sowie 95% Konfidenzintervall []

NRS = numerical rating scale (0-10); * P < 0.05, ** P < 0.01

Messung	NRS-Bereich	AUC	Sensitiv./ Spezifit.	NRS-Bereich	AUC	Sensitiv./ Spezifit.
Alle	0 – 3 vs.>3	0.55	46%/62%	0 – 6 vs.>6	0.56	51%/60%
kleine Elektroden	0 – 3 vs.>3	0.59	52%/59%	0 – 6 vs.>6	0.61	62%/56%
große Elektroden	0 – 3 vs.>3	0.50	60%/65%	0 – 6 vs.>6	0.49	40%/65%
Intervall 7.5 s	0 – 3 vs.>3	0.54	43%/70%	0 – 6 vs.>6	0.60	58%/65%
Intervall 30 s	0 – 3 vs.>3	0.56	48%/55%	0 – 6 vs.>6	0.50	47%/60%

Tabelle 2

NFSC-Monitorings zur Vorhersage von NRS-Werten.

ROC-AUC und Sensitivität/Spezifität ermittelt aus den ROC-Kurven für den Parameter NFSC und dessen Leistungsfähigkeit bei der Unterscheidung von schwachen bzw. moderaten von starken Schmerzen (links: NRS 0-3 vs. NRS >3; rechts: NRS >6 vs. NRS >6).

4. DISKUSSION

Die Hypothese dieser Arbeit, dass die Genauigkeit der number of fluctuation of skin conductance per second (NFSC) bei der Erkennung von moderaten und starken Schmerzzuständen von der Elektrodengröße und dem Messintervall abhängt soll nun im Folgenden diskutiert werden.

Zunächst bestätigen unsere Studie Ergebnisse früherer Untersuchungen, bei denen NFSC bei der Identifikation von Schmerzzuständen lediglich eine niedrige Sensitivität und Spezifität an den Tag legte (73;74;77). Die Ergebnisse anderer Studien, bei denen die NFSC im postoperativen Setting besser abschnitt, konnten durch unsere Studie nicht bestätigt werden (7;70;77).

Zunächst soll kurz auf die Berechnung der ROC-AUC und der Parameter Sensitivität und Selektivität eingegangen werden. Zur Berechnung der ROC-AUC werden zwei Datenpopulationen verwendet – in unserem Fall die NFSC-Werte der NRS-Gruppen 0-3 und 4-10. Die Messwerte der Teilpopulation werden über der Grundlinie (Abszisse) der

NRS- Werte von 0-10 aufgetragen. Man erhält also zwei Verteilungen von NFCS-Werten: die eine Verteilung repräsentiert NFSC-Werte der NRS-Gruppe 0-3, die andere Verteilung NFSC-Werte der NRS-Gruppe 4-10. In unserem Beispiel überlappen beide NFSC-Verteilungen. Setzt man als Trennkriterium eine senkrechte Linie z.B. bei NRS 2, wird diese Linie die beiden NFSC-Verteilungen schneiden und in zwei Teile trennen. Beide Teile enthalten Werte, die zur NFSC-Verteilung der NRS-Gruppe 0-3 und NFSC-Werte, die zur NRS-Gruppe 4-10 gehören. Da nach NFCS-Werten der NRS-Gruppe 0-3 gesucht wird, erhält man „true“ positive Werte, also richtig in der Verteilung der NFSC-Werte der NRS-Gruppe 0-3 liegende Werte, und „true“ negative Werte, also falsch in der Verteilung der NRS-Gruppe 0-3 liegende und richtig in der Verteilung der NFSC-Werte der NRS-Gruppe 4-10 liegende Werte. ROC-AUC wird gebildet, indem man true positive Werte gegen true negative Werte aufträgt und die Fläche unter der Kurve (ROC-AUC) berechnet. Sensitivität ist der Anteil der „true“ positiven Entscheidungen (in unserem Fall also die korrekte Zuordnung zur NRS-Gruppe 0-3) Spezifität ist der Anteil von der „true“ negativen Entscheidungen, die als nicht zugehörig zur NRS-Gruppe 0-3 klassifiziert wurden. Wären die beiden Verteilungen der NFSC-Werte deutlich voneinander getrennt, so würden sich Sensitivität und Selektivität 100% annähern, und die AUC würde deutlich über 0.5 liegen und sich 1 annähern. Dies war aber in unseren Versuchen in der Regel nicht der Fall. Die AUC lag in der Regel zwischen 0.5 und 0.6, die Sensitivität lag mit wenigen Ausnahmen zwischen 40% und 60%.

Die ROC Analyse der NFSC zur Identifikation von NRS Werten von >3 und >6 wurde ebenfalls in einer Gruppe von Patienten ($n=30$) untersucht, bei denen Elektroden mit einer großen Oberfläche und einem Messintervall von 30 Sekunden verwendet wurden. Diese Gruppe zeigte sowohl die größte AUC in der ROC Analyse als auch die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Identifikation von Schmerzzuständen $NRS>3$ (AUC 0,68; Sensitivität: 65%, Spezifität 55%) und $NRS>6$ (AUC 0,71; Sensitivität 77%, Spezifität 55%).

Ausgangspunkt unserer Untersuchung war die Annahme, dass die Elektrodenoberfläche und der Messzeitraum einen ausreichend großen Einfluss auf die Genauigkeit der Methode haben, um eine Erklärung für die teilweise widersprüchliche Ergebnisse der bisherigen Studien hinreichend liefern zu können (8;74). Dieser Überlegung nach sollen durch eine größere Elektrodenoberfläche eine größere Anzahl von Schweißdrüsen abgeleitet werden, wodurch genauere Informationen über den sudomotorischen Aktivitätszustand zu erwarten sind. Ein längerer Messzeitraum sollte besser auf die physiologischen Dauer (bis zu 30 sec.) der sympathischen Entladungssalven („bursts“) abgestimmt sein, die die Fluktuationen der SC hervorrufen. Bei einem kürzeren Messzeitraum würde, so die Vorstellung, die Messung nur einen Teil der Folge von Fluktuationen der Leitfähigkeit erfassen.

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Annahmen nur zum Teil. Bei Verwendung der (vom Hersteller MSI empfohlenen) Elektroden mit großer Oberfläche waren die NFSC Werte insgesamt kleiner und weniger genau bei der Identifikation von Schmerzzuständen als bei Verwendung der kleineren herkömmlichen EKG Elektroden. Einen möglichen Erklärungsansatz für dieses unerwartete Ergebnis liefern die Klebeeigenschaften der MSI Elektroden. Während bei den Phillips Elektroden die leitende Oberfläche ca. 2mm über das Niveau der stark anhaftenden Klebefläche herausragt, ist die leitende Oberfläche der MSI Elektroden dünn und flach und löst sich leicht von der Haut der Probanden. Ein weiterer Faktor könnten die jeweiligen Eigenschaften der Gel Oberfläche der verschiedenen Elektrodenarten sein, wobei anzumerken ist, dass beide Typen grundsätzlich auf der gleichen chemischen Verbindung beruhen (AG/AGCL) sowie immer aus einer frisch geöffneten Packung entnommen worden waren. Ein Austrocknen der Gel Oberfläche vor Beginn des Versuchs konnte so vermieden werden. Da für das beobachtete Phänomen keine hinreichend zufrieden stellende Erklärung gefunden werden konnte, bleibt lediglich festzuhalten, dass die speziellen Eigenschaften der verwendeten Elektroden einen wesentlichen Einfluss auf die Messeigenschaften des SC Monitors haben. Für einen fehlerfreien Betrieb scheint vor allem die Haftfähigkeit der Elektrode wichtig zu sein.

Außer dem Elektrodentyp wurde in dieser Studie auch der Messzeitraum verändert. Ein längerer Messzeitraum (30 s statt 7,5 s) führte zu insgesamt höheren NFSC Werten, ohne jedoch die Genauigkeit von NFSC bei der Identifikation mittelstarker (NRS>3) oder schwerer (NRS>6) Schmerzzustände wesentlich zu verbessern. Auch für dieses Ergebnis gibt es keine eindeutige Erklärung. Ein falsch gewählter Schwellenwert scheidet als Erklärung aus, da der in unserer Studie verwendete Schwellenwert von 0,1 wie erwähnt auch in anderen Studien verwendet wurde, bei denen NFSC besser abschnitt (7;70). Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Überlegung von Choo und Mitarbeitern, dass eine Verlängerung des Messzeitraums auf 60 sec. zwar theoretisch die Messeigenschaften des Monitors verbessern könne, gleichzeitig aber auch die Gefahr bewegungsbedingter Artefakte und Ungenauigkeiten stark erhöht werde, wodurch der gewonnene Vorteil wieder aufgewogen würde (74).

Die größte AUC in der ROC Analyse fanden wir für die Kombination von Elektroden mit kleiner Oberfläche und langen Messzeitraum, wobei wiederum erwähnenswert ist, dass diese Verbesserung der Sensitivität und Spezifität bei Kombination der beiden Parameter und nicht bei Änderung lediglich eines Parameters zu beobachten war.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die NFSC moderate bis starke Schmerz bei postoperativen Patienten – wenn überhaupt - mit lediglich mäßiger Sensitivität und Spezifität erfasst. Obwohl eine Änderung des Messzeitraums Auswirkungen auf die absolute Höhe der gemessenen Werte hatte, änderte sich dadurch die Genauigkeit der

Methode nur unwesentlich. Die Beschaffenheit der verwendeten Elektroden hat einen stärkeren Einfluss auf die Messgenauigkeit, wobei anders als eingangs angenommen, eine größere Elektrodenoberfläche nicht zu einer höheren Genauigkeit führte. Wie oben erwähnt, lieferte in unserer Versuchsanordnung die Kombination von kleinen Elektroden mit guten Hafteigenschaften mit einem längeren Messzeitraum höhere Messgenauigkeit bei der Identifikation von schweren postoperativen Schmerzzuständen.

In einer methodisch vergleichbaren Studie untersuchten Czaplik und Mitarbeiter (75), ob Patienten von einer Steuerung ihrer Schmerztherapie durch NFSC profitieren können. Hierzu wurden in der Interventionsgruppe Schmerzzustände zusätzlich zur Selbsteinschätzung auf NRS-Basis auch durch NFSC identifiziert und konsekutiv therapiert, während in der Kontrollgruppe nur die Selbsteinschätzung auf der Grundlage der NRS ausschlaggebend war. Bezüglich des primären Endpunktes, den mittleren angegebenen NRS Werten, konnten Czaplik und Mitarbeiter keinen Vorteil in der Interventionsgruppe erkennen. Tatsächlich gaben die Patienten der Interventionsgruppe bei Entlassung aus dem Aufwachraum im Mittel höhere NRS Werte an. Analog zu unserer Untersuchung zeigte die NFSC bei der Identifikation von Schmerzzuständen eine lediglich geringe Sensitivität und Spezifität. Auch in dieser Studie fiel eine hohe Rate an spontanen Fluktuationen in der NFSC auf, die eine Interpretation deutlich erschwerte. Weiterhin wurde über eine hohe Anfälligkeit durch Artefakte, zum Beispiel durch Bewegungen berichtet.

Viele der durch unsere Messungen aufgeworfenen Fragen bedürfen weiterer Klärung. Eine Beeinflussung der SC durch nozizeptive Reize steht außer Frage. Eine Nutzung dieses „Abbildes“ der Aktivität nozizeptiver Afferenzen wäre extrem hilfreich bei der Messung von Schmerzintensität. In Bezug auf die verwendete Methode stellen sich auch in Anbetracht der stark divergierenden Ergebnisse in vorangegangenen Studien drei wesentliche Fragen:

- 1) Misst die Methode, was sie messen soll?
- 2) in welchem Maß beeinflussen andere, in dieser Studie nicht erfasste Einflussgrößen die Genauigkeit der Methode?
- 3) Lassen sich diese Störgrößen durch Änderungen des Versuchsaufbaus minimieren?

Bei kritischer Betrachtung der bisher zur elektrodermalen Methodik erschienenen Arbeiten fällt auf, dass relativ früh auf die Heterogenität möglicher Auslöser für Änderungen der SC hingewiesen wurde. Leider tragen sie allesamt, sei es Arousal, Wut oder Angst neben Schmerz alle zu einer Änderung der SC bei. So wird mit der elektrodermalen Aktivität die „Endstrecke“ einer vegetativen Aktivierung gemessen, ohne dass man sich über die genaue Natur des am Anfang stehenden Auslöser sicher sein kann. Landis merkte bereits

1930 an, dass aufgrund dieser Vielzahl von Einflussgrößen der für eine beobachtete Änderung der SC letztlich verantwortliche Faktor nur sehr schwer zu identifizieren sei (76). Eine Attribuierung der Änderung der SC im Sinne einer "Ärger-Änderung", "Aufmerksamkeits-Änderung" oder "Schmerz-Änderung" sei bei einer wachen, ansprechbaren Versuchsperson, deren vegetativer Tonus von einer Vielzahl externer Stimuli beeinflusst wird, kaum möglich. Weiterhin wird die Schmerzreaktion in nicht unwesentlichem Maße von dem Stresslevel, in dem sich eine Person bei Applikation des Schmerzreizes befindet, beeinflusst. In einer Studie von Hoeger und Mitarbeitern (77) zu dem Thema wurde die subjektive Intensität eines applizierten Schmerzreizes vor und nach einer psychischen Stresssituation gemessen. Versuchspersonen, die die zweite Schmerzstimulation als weniger intensiv wahrnahmen, hatten höhere Plasmacortisolspiegel und gaben höheren subjektiv empfundenen Stress an als Versuchspersonen, die den zweiten Schmerzreiz intensiver als den ersten wahrnahmen.

Persönliches "Set" und Versuchs-"Setting" scheinen also die gemessene Reaktion wesentlich zu beeinflussen, was eine Interpretation des Ergebnisses deutlich erschwert. So kam eine skandinavische Studie aus dem Jahr 2013 zu dem Ergebnis dass die NFSC bei Patienten auf einer Intensivstation eher mit dem allgemeinen vegetativ emotionalen Zustand als mit einer spezifischen Reaktion auf Schmerzreize verbunden sein könnte (78). In der Untersuchung wurden sowohl intubierte als auch wache Patienten eingeschlossen. Bei wachen Patienten wurde ein Zusammenhang von NFSC sowohl mit einem Schmerzreiz als auch dem generellen Arousal, gemessen mit der Motor Activity Assessment Scale (MAAS) unabhängig vom jeweiligen Schmerzreiz festgestellt. Weiterhin war die NFSC in der Gruppe der intubierten Patienten geringer als in der Gruppe der nicht intubierten Patienten. Auch hier ist eine Beeinflussung der NFSC durch den Wachheitsgrad wahrscheinlich, da die Menge der verwendeten Sedativa in der Gruppe der intubierten Patienten wesentlich höher war. Hierfür spricht auch, dass bei intubierten Patienten mit höherem MAAS Index, also höherem Wachheitsgrad im Ruhezustand (ohne ersichtlichen Schmerzreiz) NFSC Werte gemessen wurden, die in früheren Studien im intraoperativen Setting als mit starken Schmerzen verbunden interpretiert worden sind (71). In der Meinung der Autoren machte allein die Fülle der möglichen Einflussfaktoren auf einer Intensivstation wie Angst, Sedierungsgrad und auch Bewegungsartefakte eine monokausale Zuordnung der gemessenen Veränderungen schwierig.

Weiterhin ist erwähnenswert, dass in der Untersuchung von Gunther und Mitarbeitern (78) wie in unserer Studie unzureichende Hafteigenschaften der verwendeten Elektroden beschrieben wurden. Eine schlüssige Interpretation der SCR scheint also am ehesten in einem streng kontrollierten Versuchsaufbau möglich zu sein, in dem möglichst viele andere Einflussgrößen ausgeschlossen werden können. Tatsächlich ist bei Patienten in Narkose eine Korrelation zwischen SC und intraoperativ gemessenen

PlasmanoradrenalinKonzentrationen festzustellen (61). In einer anderen Studie mit erwachsenen Patienten identifizierte NFSC nach einer klinischen Stressskala (CSS) definierte intraoperative Schmerzzustände mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 86% (79). In einer weiteren Studie (80) zeigte sich bei intubierten Kindern auf einen schmerzhaften Stimulus hin eine deutliche Korrelation zwischen der NFSC und einem klinischen Score (modifizierte COMFORT Skala). Diese positiven Ergebnisse ließen sich in weiteren Studien zu NFSC Messungen bei Patienten in Narkose reproduzieren (81;82).

Eine mögliche Erklärung für diese stringenteren Ergebnisse liegt in dem im Vergleich zum postoperativen Setting besser kontrollierbaren Versuchsaufbau. Eine wache, ansprechbare Versuchsperson ist einer Vielzahl von Umweltreizen ausgesetzt, die allesamt Einfluss auf den Grad sympathischer Aktivierung nehmen. Bei intubiert beatmeten Patienten hingegen kann eine Änderung der elektrodermalen Aktivität eher einzelnen Stimuli zugeordnet werden, was die Aussagekraft der "Endstrecke" SC deutlich erhöht.

Schmerz besteht neben einer sensorischen auch aus einer emotionalen Komponente, ist also per Definition immer subjektiv (69; 83). Dementsprechend variiert die Schwelle der Wahrnehmung eines Schmerzreizes interindividuell. Auch in dieser subjektiven Komponente der Schmerzempfindung mag eine Ursache für die stark variierenden Ergebnisse der Studien an wachen ansprechbaren Patienten zu suchen sein.

Schmerzzustände objektiv messen zu können bleibt ein lohnendes Ziel, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit. Hierbei kann das Abbild des vegetativen Erregungszustandes einen wichtigen Beitrag zur klinischen Einschätzung leisten. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine sichere Unterscheidung von Schmerz gegenüber anderen Einflussfaktoren als Auslöser von Änderungen des vegetativen Tonus jedoch nicht möglich. Vor einer breiteren klinischen Anwendung sollten weitere klinische Studien zur Verbesserung der Methode stehen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der prospektiven, randomisierten Studie, auf der diese Doktorarbeit basiert war die Untersuchung des Einflusses von Elektrodenoberfläche und Messintervall auf die Leistungsfähigkeit der NFSC (number of fluctuations of skin conductance per second) bei der Unterscheidung verschiedener Schmerzzustände. Bei 120 erwachsenen postoperativen Patienten wurde insgesamt 541mal anhand einer „numerical rating scale“ (NRS; 0-10) eine Selbsteinschätzung der Schmerzintensität vorgenommen. Parallel wurde die NFSC mit zwei verschiedenen großen Elektroden (Fläche 254 mm² bzw. 474 mm²) und zwei verschiedenen langen Messintervallen (7.5 s bzw. 30 s) abgeleitet. Ein längeres Messintervall ergab höhere NFSC-Werte, ohne allerdings die Leistungsfähigkeit der NFSC bei der Unterscheidung verschiedener Schmerzzustände (gemessen anhand der angegebenen NRS-Werte) zu verbessern. Die Leistungsfähigkeit der NFSC verbesserte sich, wenn die Elektroden mit den kleinen Oberflächen benutzt wurden. Eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analyse wurde durchgeführt für die Ergebnisse der Versuche, in denen Elektroden mit kleiner bzw. großer Oberfläche mit einem kurzen (7.5 s) bzw. einem langem Messintervall (30 s) kombiniert wurden. Die Kombination kleiner Elektrodenoberfläche mit langem Messintervall ergab den höchsten Wert (0.71) für die „Area Under the Curve“ (ROC-AUC) bei der Identifizierung starker Schmerzen (NRS 7-10). Der Mittelwert der ROC-AUC für alle Patienten war 0.55.

Unsere Studie zeigt, dass die Elektrodengröße und weniger das Messintervall die Leistungsfähigkeit der NFSC bei der Unterscheidung starker Schmerzen von leichten bis moderaten Schmerzen positiv beeinflusst.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Merskey H, Bogduk N. Pain terminology. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- (2) Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989 Aug;63(2):189-95.
- (3) Beaussier M, Genty T, Lescot T, Aissou M. Influence of pain on postoperative ventilation disturbances. Management and expected benefits. *Ann Fr Anaesth Reanim* 2014;33 (7-8):484-6
- (4) Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006 Apr;102(4):1267-73.
- (5) Lynch M. Pain. The fifth vital sign. Comprehensive assesment leads to proper treatment. *Adv nurse pract* 2001;9:28-36.
- (6) Naife KH, Heller PH, Perry F, Gordon NC, Levine JD. Altered electrodermal responsivity associated with clinical pain. *Pain* 1983;16:277-83.
- (7) Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *Br J Anaesth* 2006 Dec;97(6):862-5.
- (8) Storm H. What should the researchers do when they are not able to reproduce their own findings? *Anaesthesia* 2009 Jul;64(7):781-2.
- (9) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Management of acute postoperative pain: Fundamental concepts. *Clinical Anaesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1405-10.
- (10) Wallin BG. Sympathetic nerve activity underlying electrodermal and cardiovascular reactions in man. *Psychophysiology* 1981 Jul;18(4):470-6.
- (11) Lidberg L, Wallin BG. Sympathetic skin nerve discharges in relation to amplitude of skin resistance responses. *Psychophysiology* 1981 May;18(3):268-70.
- (12) Gladman G, Chiswick ML. Skin conductance and arousal in the newborn. *Arch Dis Child* 1990 Oct;65(10 Spec No):1063-6.

- (13) Storm H. Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 Sep;83(2):F143-F147.
- (14) Barash PG, Cullen BF. *Management of acute postoperative pain Pathophysiology of pain*. In: Barash PG, editor. *Clinical Anaesthesia*. LipincottWilliamsWilkins; 2005. p. 1405-35.
- (15) Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand Suppl* 1989;550:22-8.
- (16) Michie HR, Spriggs DR, Manogue KR, Sherman ML, Revhaug A, O'Dwyer ST, et al. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988 Aug;104(2):280-6.
- (17) Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988 Jun;33(3):289-90.
- (18) Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Watts J, Bain D, Silvers A, et al. Remifentanyl, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg* 2002 Oct;95(4):805-12, table.
- (19) Parker SD, Breslow MJ, Frank SM, Rosenfeld BA, Norris EJ, Christopherson R, et al. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. *Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Crit Care Med* 1995 Dec; 23(12):1954-61.
- (20) Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001 Jul;87(1):88-98.
- (21) Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003 Nov 5;42(9):1547-54.
- (22) Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gurke L, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 Nov 19;42(10):1767-76.

- (23) Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, Billesbolle P, Lund C, Mogensen T, et al. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg* 2005 Mar;241(3):416-23.
- (24) Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006 Apr;102(4):1267-73.
- (25) Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, Billesbolle P, Lund C, Mogensen T, et al. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg* 2005 Mar;241(3):416-23.
- (26) Van Baeyer CC. Numerical rating scale for selfreport of pain intensity in children and adolescents. Recent progress and further questions. *Europ J Pain* 2009;13:1005-7.
- (27) Read MD,.Assessing pain intensity with visual analog scale: a plea for uniformity. 2014; 54(3):241-4.
- (28) Bosenberg A, Thomas J, Lopez T, Kokinsky E, Larsson LE. Validation of a six-graded faces scale for evaluation of postoperative pain in children. *Paediatr Anaesth* 2003 Oct;13(8):708-13.
- (29) Vigouroux R. Sur le role de la resistance electrique des tissus dans l'electro-diagnostic. *comptes rendus des Seances de la Societe Biologie* 5, 217-219. 18-5-1879.
- (30) Fere C. Note on changes in electrical resistance under the effects of sensory stimulation and emotion. *Comptes rendus des Seances de la Societe Biologie* 5, 217-219. 1888.
- (31) Fowles DC, Christie MJ, Edelberg R, Grings WW, Lykken DT, Venables PH. Committee report. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology* 1981 May;18(3):232-9.
- (32) Tarchanoff J. Galvanic phenomena in the human skin during stimulation of the sensory organs and during various forms of mental activity. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 46, 46-55. 1890.
- (33) Darrow CW. Sensory, secretory, and electrical changes in the skin following bodily excitation. *Journal of experimental physiology* 10, 197-226. 1927.
Ref Type: Magazine Article

- (34) Lykken DT, Venables PH. Direct measurement of skin conductance: a proposal for standardization. *Psychophysiology* 1971 Sep;8(5):656-72.
- (35) Edelberg R. Electrodermal recovery rate, goal-orientation, and aversion. *Psychophysiology* 1972 Sep;9(5):512-20.
- (36) Grings WW. Recording of electrodermal phenomena. In: Thompson RF, Patterson M.M., editors. *Bioelectrical recording technique, part C: Receptor and effector processes*. New York: New York: Academic press; 1974. p. 273-96.
- (37) Neumann E, Blanton R. The early history of electrodermal research. *Psychophysiology* 1970 Jan;6(4):453-75.
- (38) Lader MH, Wing L. Physiological measures in agitated and retarded depressed patients. *J Psychiatr Res* 1969 Dec;7(2):89-100.
- (39) Woodworth RS, Schlosberg H. *Experimental psychology*. rev. ed. ed. New York: Holt; 1954. p. 137.
- (40) Edelberg R. Electrical activity of the skin: Its measurements and uses in psychophysiology. In: Greenfield NS, Sternbach RA, editors. *Handbook of Psychophysiology*. New York: Holt; 1972. p. 367-418.
- (41) Shields SA, MacDowell KA, Fairchild SB, Campbell ML. Is mediation of sweating cholinergic, adrenergic, or both? A comment on the literature. *Psychophysiology* 1987 May;24(3):312-9.
- (42) Edelberg R, Roy JC. Electrodermal mechanisms: A critique of the two effector hypothesis and a proposed replacement. In: Fowles DC, Gruzelier JH, editors. *Progress in electrodermal research*. New York: Plenum; 1993. p. 7-29.
- (43) Zang M, Li H, Fang S, Xia S, Lin C. Three dimensional reconstructed sweat glands with vascularisation and cholinergic and adrenergic innervation, 2018 <https://doi.org/10-1007/s10735-18-9773-4>. (
- (44) Cacioppo JT, Tassinari L.G., Berntson GG. The electrodermal System: Physical context. *Handbook of Psychophysiology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge university press; 2000.
- (45) Venables PH, Christie MJ. Electrodermal activity. In: Martin I, Venables PH, editors. *Techniques in Psychophysiology*. Chichester: Wiley; 1980. p. 3-67.

- (46) Shields SA, MacDowell KA, Fairchild SB, Campbell ML. Is mediation of sweating cholinergic, adrenergic, or both? A comment on the literature. *Psychophysiology* 1987 May;24(3):312-9.
- (47) Wallin BG. Sympathetic nerve activity underlying electrodermal and cardiovascular reactions in man. *Psychophysiology* 1981 Jul;18(4):470-6.
- (48) Boucsein W. *Electrodermal activity*. New York: plenum; 1992.
- (49) Sequeira H, Roy JC. Cortical and limbic control of electrodermal responses. In: Fowles DC, Gruzelier JH, editors. *Progress in electrodermal research*. New York: Plenum; 1993. p. 93-114.
- (50) Roy JC, Sequeira H. Neural control of electrodermal activity: Spinal and reticular mechanisms. In: Fowles DC, Gruzelier JH, editors. *Progress in Electrodermal Research*. New York: Plenum; 1993. p. 73-92.
- (51) Lykken DT, Venables PH. Direct measurement of skin conductance: a proposal for standardization. *Psychophysiology* 1971 Sep;8(5):656-72.
- (52) Nisbet W, Norris W, Brown J. Objective measurement of sedation. IV: The measurement and interpretation of electrical changes in the skin. *Br.J.Anaesth.* 39, 798-804. 1967.
- (53) Fowles D.C. Mechanisms of electrodermal activity. In: Thomson R.F., Patterson M, editors. *Bioelectrical research techniques: Part C receptor and effector processes*. New York: Academic press; 1974. p. 231-71.
- (54) Venables P.H., Christies M.J. Electrodermal activity. In: Martin I., Venables P.H., editors. *Techniques in psychophysiology*. Chichester: John Wiley and Sons; 1980. p. 3-67.
- (55) Gladman G, Chiswick ML. Skin conductance and arousal in the newborn. *Arch Dis Child* 1990 Oct;65(10 Spec No):1063-6.
- (56) Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987 Nov 19;317(21):1321-9.
- (57) Scanlon JW. Appreciating neonatal pain. *Adv Pediatr* 1991;38:317-33.
- (58) Als H, Lawhon G, Brown E, Gibes R, Duffy FH, McAnulty G, et al. Individualized behavioral and environmental care for the very low birth weight preterm infant at high risk for bronchopulmonary dysplasia: neonatal intensive care unit and developmental outcome. *Pediatrics* 1986 Dec;78(6):1123-32.
- (59) Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assessment in infants and children.

Pediatr Clin North Am 2000 Jun;47(3):487-512.

- (60) Stevens BJ, Franck L. Special needs of preterm infants in the management of pain and discomfort. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995 Nov;24(9):856-62.
- (61) Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta and uses in psychophysiology*. In: Greenfield NS, Sternbach RA, editors. *Handbook of Psychophysiology*. New York: Holt; 1972. p. 367-418.
- (62) Kunimoto M, Kirno K, Elam M, Karlsson T, Wallin BG. Non-linearity of skin resistance response to intraneural electrical stimulation of sudomotor nerves. *Acta Physiol Scand* 1992 Nov;146(3):385-92.
- (63) Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002 Apr;96(4):803-16.
- (64) Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth* 2004 Nov;93(5):645-54.
- (65) Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Skin conductance monitoring compared with Bispectral Index to assess emergence from total i.v. anaesthesia using propofol and remifentanyl. *Br J Anaesth* 2006 Dec;97(6):817-21.
- (66) Ledowski T, Paech MJ, Storm H, Jones R, Schug SA. Skin conductance monitoring compared with bispectral index monitoring to assess emergence from general anaesthesia using sevoflurane and remifentanyl. *Br J Anaesth* 2006 Aug;97(2):187-91.
- (67) Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007 Jan;51(1):8-15.
- (68) Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *Br J Anaesth* 2006 Dec;97(6):862-5.

- (69) Ledowski T, Bromilow J, Wu J, Paech MJ, Storm H, Schug SA. The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia* 2007 Oct;62(10):989-93.
- (70) Hullett B, Chambers N, Preuss J, Zamudio I, Lange J, Pascoe E, et al. Monitoring electrical skin conductance: a tool for the assessment of postoperative pain in children? *Anesthesiology* 2009 Sep;111(3):513-7.
- (71) Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia* 2009 Jul;64(7):727-31.
- (72) Storm H, Fremming A, Odegaard S, Martinsen OG, Morkrid L. The development of a software program for analyzing spontaneous and externally elicited skin conductance changes in infants and adults. *Clin Neurophysiol* 2000 Oct;111(10):1889-98.
- (73) Ledowski T, Preuss J, Schug SA. The effects of neostigmine and glycopyrrolate on skin conductance as a measure of pain. *Eur J Anaesthesiol* 2009 Sep;26(9):777-81.
- (74) Choo EK, Magruder W, Montgomery CJ, Lim J, Brant R, Ansermino JM. Skin conductance fluctuations correlate poorly with postoperative self-report pain measures in school-aged children. *Anesthesiology* 2010 Jul;113(1):175-82.
- (75) Czaplik M, Hubner C, Kony M, Kaliciak J, Kezze F, Leonhardt S, et al. Acute pain therapy in postanesthesia care unit directed by skin conductance: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2012;7(7):e41758.
- (76) Landis C. Psychology of the psychogalvanic reflex. *Psychological review* 1930;(37):381-98.
- (77) Hoeger BM, Weyer A, Keller M, Harkins AL, Hunter SK. Anxiety and stress can predict pain perception following a cognitive stress. *Physiol Behav* 2010 Aug 4;101(1):87-92.
- (78) Gunther AC, Bottai M, Schandl AR, Storm H, Rossi P, Sackey PV. Palmar skin conductance variability and the relation to stimulation, pain and the motor activity assessment scale in intensive care unit patients. *Crit Care* 2013;17(2):R51.
- (79) Storm H, Shafiei M, Myre K, Raeder J. Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakening stimuli on patients in

anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 Jul;49(6):798-803.

- (80) Gjerstad AC, Wagner K, Henrichsen T, Storm H. Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics* 2008 Oct;122(4):e848-e853.
- (81) Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Skin conductance or entropy for detection of non-noxious stimulation during different clinical levels of sedation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007 Jan;51(1):1-7.
- (82) Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007 Jan;51(1):8-15.
- (83) Merskey N, Bogduk N. *Classification of chronic pain*. 2nd Edition ed. Seattle: IASP press; 1994.

Curriculum Vitae und Publikationen

Sebastian Albus

Persönliche Informationen

Date of birth 30.06.1983
 Nationality German
 Adress: Potsdamer Strasse 130 A, 10783 Berlin
 Phone: 0176-23523917
 Email: seb.albus@gmail.com

Ausbildung

Seit 10/15 **Master of Science in international health**
Charité Berlin

5/17 **advanced clinical HIV/TB training**
Southern African Medical Unit (SAMU), MSF-OCB

7/2011 Graduation (**Staatsexamen**) (Note 1,5)
Universität Kiel

10/2004 bis 10/2011 **Studium der Humanmedizin**
Universität Kiel

6/2002 **Abitur** (Note 1,7)
Gymnasium Hohenbaden

2/10-6/10 Terial Chirurgie am Mulago Hospital, Makerere Universität,
Kampala, Uganda

9/08-10/08 Famulatur am Bethesda Hospital, Kwa Zulu Natal, South Africa

Arbeit

1/18-ongoing **Auguste Viktoria Klinikum, Abteilung für Kardiologie und konservative Intensivmedizin**
Assistenzarzt

11/16-11/17 **Ärzte ohne Grenzen, Sektion Brüssel, Mission Guinea-Conakry HIV Projekt**
Arzt

12/14-09/16 **Klinikum Neukölln, Abteilung für Hämatologie/Onkologie Prof. Dr. deWit**
Assistenzarzt

08/12 – 08/14	Auguste Viktoria Klinikum, Abteilung für Gastroenterologie PD Dr. Arasteh Assistenzarzt
03/12 - 06/12	Universitätsklinik Düsseldorf, Abteilung für Gastroenterologie Prof. Dr Häussinger Assistenzarzt

Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Englisch	fließend
Französisch	fließend
Spanish	gut
Bahasa Indonesia	Grundlagen

EDV

Word, Powerpoint, Excel, STATA gute Kenntnisse

Veröffentlichungen

Skin conductance for monitoring of acute pain in adult postoperative patients: influence of electrode surface area and sampling time.

Ledowski T, Albus S, Stein J, Macdonald B.

J Clin Monit Comput. 2011 Dec;25(6):371-6. doi: 10.1007/s10877-011-9314-0. Epub 2011 Oct 26.

The influence of age and sex on the relationship between heart rate variability, haemodynamic variables and subjective measures of acute post-operative pain.

Ledowski T, Stein J, Albus S, MacDonald B.

Eur J Anaesthesiol. 2011 Jun;28(6):433-7. doi: 10.1097/EJA.0b013e328343d524.

Sub-acute progressive disseminated Histoplasmosis in a late presenting HIV-1 Positive woman from Cameroon

Sebastian Albus MD , Patrick Ingiliz MD, Hartmut Stocker MD, Kathrina Ebhardt MD, Markus Müller MD, Keikawus Arasteh MD, Stephan Dupke MD, Axel Baumgarten

Poster DGHM 2013

Low rates of treatment despite high rates of significant Fibrosis: A five year single center experience from Berlin

S. Albus, H. Stocker, B. Schlosser, C. Weber, R. Groh, K. Albus, K. Arasteh, P. Ingiliz

Poster The 3rd World Congress on Controversies in the Management of Viral Hepatitis; Berlin, Germany, May 1-3, 2014

Predicting liver fibrosis progression in HCV Mono and HIV/HCV co-infected patients

Hartmut Stocker, Max Van Kleist, Sebastian Albus, Torben Kimhofer, Ulrike Trauzettel, Klaus Albus, Inge Banczyk, Christoph Weber, Keikawus Arasteh, Patrick Ingiliz

