

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

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

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus-Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Der Surgical Pleth Index: ein geeigneter Vorhersagewert der
postoperativen Schmerzstärke bei Kindern?**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Julian Alexander Conrad

aus München

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ralf Baron, Klinik für Neurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 14.04.2019

gez. Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Diagrammverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	V
1. Einleitung.....	1
1.1. Schmerz als Herausforderung in der Kinderanästhesie.....	2
1.2. Konzept der Nozizeption.....	3
1.3. Die Komponenten der Allgemeinanästhesie	5
1.4. Die perioperative Stressantwort.....	6
1.5. Schmerzbeurteilung in der Anästhesie	8
1.6. Der Surgical Pleth Index (SPI).....	9
1.7. Weitere Ansätze zur Schmerzobjektivierung mittels physiologischer Parameter	14
1.8. Entropie zum Monitoring der Hypnotie.....	17
1.9. Postoperative Schmerzbewertung.....	19
2. Material und Methoden.....	22
2.1. Ziel der Studie	22
2.2. Studienablauf und Studiendesign	24
2.2.1. Studienablauf.....	24
2.2.2. Rekrutierungskriterien.....	27
2.2.3. Ausschlusskriterien	28
2.2.4. Rekrutierungsablauf	28
2.2.5. Geplante Methoden der statistischen Auswertung	29
3. Ergebnisse	30
3.1. Ethische Aspekte	30
3.2. Studienergebnisse	31
4. Diskussion.....	35
4.1. Interpretation der Studienergebnisse	35
4.2. Limitationen	37
4.2.1. Patientenkollektiv.....	37
4.2.2. Limitationen beim Studienaufbau und -ablauf	38
4.2.3. Limitationen des SPI als Schmerzmonitor	40
4.2.4. Schlussfolgerungen.....	43

4.2.5.	Zusammenfassung	44
4.2.6.	Abstract.....	45
5.	Literaturverzeichnis.....	46
6.	Anhänge	51
6.1.	Bogen zur Erfassung der intraoperativ gewonnenen Daten	51
6.2.	Eidesstattliche Erklärung.....	53
6.3.	Danksagung	54

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
ANI	Analgesia Nociception Index
ASA	American Society of Anesthesiology
AUC	area under the curve (bestimmtes Integral)
BD	Blutdruck
BMI	Body-Mass-Index (in kg/m ²)
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch
et al.	et alli (und andere)
etc.	et cetera (und weitere)
FEMG	facial muscle electromyography (Elektromyographie der Gesichtsmuskulatur)
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry and Consolability
FPS-R	Face Pain Scale – Revised
HBI	Pulsplethysmographie
HBI_{norm}	normalisiertes Herzschlagintervall
HF	Herzfrequenz
HFV	Herzfrequenzvariabilität
HNO	Hals-Nasen und Ohrenheilkunde
Hz	Hertz (Einheit)
IASP	International Association for the Study of Pain
kg	Kilogramm (Einheit)
kg/m²	Kilogramm pro Quadratmeter (Einheit)
mg	Milligramm (Einheit)
n	Fallzahl
NPW	negativer prädiktiver Wert
o.ä.	oder ähnliches
OP	Operation
P	Signifikanzwert

PACU	postoperative acute care unit (Aufwachraum)
PMH	Princess Margaret Hospital
PPG	Photoplethysmographie
PPGAnorm	nomalisierte Pulswellenamplitude
PPW	positiver prädiktiver Wert
P-Wert	Signifikanzwert
r	Korrelationswert
RE	Response Entropie
ROC	receiver operating characteristic
SE	State Entropie
SNS	sympathisches Nervensystem
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannt
SPI	Surgical Pleth Index
SpO ₂	funktionelle Sauerstoffsättigung
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vs.	versus (gegen)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
µg/kg	Mikrogramm pro Kilogramm (Einheit)
Σ	Summe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung von Nozizeption und Schmerzwahrnehmung	4
Abbildung 2: Dysbalance von Nozizeption und Analgesie und deren mögliche Folgen	7
Abbildung 3: „Surgical stress response“	8
Abbildung 4: FPS-R	21
Abbildung 5: Darstellung des SPI Monitors (unten), sowie der Entropie (mitte) und des Adequacy of Anesthesia Diagramms (oben)	26
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Ablaufs der Datengewinnung	27
Abbildung 7: Auswahl an relevanten Störgrößen bei der Ableitung und Interpretation des SPI	41

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: ROC-Kurve: alle Altersgruppen für einen SPI-Grenzwert, der einen moderaten bis schweren Schmerz während der ersten 15 Minuten in PACU vorhersagt	34
Diagramm 2: Höchster SPI-Wert am Ende der OP (0-100) und höchster ermittelter Schmerzwert nach Erwachen in PACU (0-10) über alle Altersgruppen hinweg (2 bis 16 Jahre)	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Variablen der Schmerzbeurteilung in der Anästhesie	8
Tabelle 2: Postoperative Agitation, Schmerzstärke und Fentanyl-Dosis im Aufwachraum unter SPI-Führung	13
Tabelle 3: Entropie	19
Tabelle 4: FLACC-Skala	20
Tabelle 5: Anzahl der Patienten jeder Altersgruppe nach ASA, Geschlecht, Gebrauch von Regionalanästhesie, Gebrauch von Stickstoff und dem höchsten Schmerzwert in den ersten 15 Minuten nach Aufnahme in PACU	32
Tabelle 6: Fläche unter der “Receiver Operating Curve” (ROC AUC) für einen SPI-Grenzwert, der einen moderaten bis schweren Schmerz während der ersten 15 Minuten in PACU vorhersagt	34

1. Einleitung

Schmerz wird gemeinhin als eine unangenehm empfundene Sinneswahrnehmung in Reaktion auf einen Stimulus, dem der Organismus ausgesetzt ist, angesehen. Dabei definiert die International Association for the Study of Pain (IASP) Schmerz als eine unangenehme, sensorische und emotionale Empfindung, die mit akuten oder potenziellen Gewebsschädigungen assoziiert ist, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. Die Schmerzempfindung ist immer subjektiv.¹ Der Duden definiert Schmerz als durch Krankheit, Verletzung o.ä. ausgelöste, sehr unangenehme körperliche Empfindung bzw. als tiefe seelische Bedrückung; Kummer, Leid.² Dabei wird hier schon die Subjektivität und schwere Quantifizierbarkeit von Schmerz als Empfindung deutlich. So ist es auch in der modernen Medizin immer noch schwierig, die Empfindung Schmerz zu quantifizieren. Trotzdem ist es gerade im medizinischen Alltag und in der Anästhesie im Besonderen von großem Interesse, die Schmerzwahrnehmung des Patienten zu prognostizieren und, um die Behandlung zu verbessern, einen Weg zu finden, Schmerz auch objektiv als eine greifbare, ableitbare und messbare Größe darzustellen. Der Schlüssel zur adäquaten Schmerzbehandlung besteht in der Beurteilung seiner Anwesenheit und Stärke, der Identifizierung derer, bei denen eine medizinische Intervention von Nöten ist und der Beurteilung des Erfolgs der Schmerztherapie. Der momentane Goldstandard der Schmerzbewertung beruht auf der Selbstauskunft durch den Patienten. Dies setzt voraus, dass dieser in der Lage ist, externe Informationen zu verarbeiten (z.B. die Frage durch den Arzt nach der Schmerzstärke) und in adäquater Weise sein persönliches Schmerzempfinden zu kommunizieren. Es gibt aber Umstände, unter denen eine verlässliche Kommunikation nicht möglich ist. In solchen Situationen werden vielfach Surrogatmarker benutzt, die auf Änderungen des Verhaltens (z.B. Weinen) oder physiologischer Parameter (gesteigerte Sympathikusaktivität) beruhen. Deren Gebrauch kann dabei aber erhebliche Limitationen haben. Einige sind wenig verlässlich, können durch die Interpretation des Beobachters verzerrt werden oder durch den Krankheitsverlauf oder bereits stattgefundene Applikation von Pharmaka beeinflusst sein. Die Entwicklung einer objektiven Methode der Schmerzbewertung muss daher auf Parametern beruhen, die sensiv und spezifisch auf Schmerz reagieren.

¹ Siehe <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy> (12.02.2017)

² Siehe <http://www.duden.de/rechtschreibung/Schmerz> (09.02.2017)

1.1. Schmerz als Herausforderung in der Kinderanästhesie

Insbesondere in der Kinderanästhesie ist ein gutes Schmerzmanagement schwierig und doch von besonderem Interesse. So kann speziell in der Pädiatrie der Patient, abhängig von Alter und mentaler Entwicklung, die Schmerzstärke nur schwer kommunizieren. Gerade Kindern kann die Angst vor weiteren Arzt- und Krankenhausbesuchen genommen werden, wenn eine adäquate Schmerzbehandlung bereits intraoperativ angewendet werden kann und postoperativ so etwaige Schmerzen geringgehalten werden können. Auch zeigt sich, dass gerade ein Minimum an Schmerzen kurz nach einem chirurgischen Eingriff bzw. im Aufwachraum signifikant mit dem späteren klinischen Verlauf korreliert und die Genesung so positiv beeinflusst.^{3 4} Es wurden zudem neben dem akuten Schmerzempfinden auch Langzeiteffekte auf den Organismus des Kindes festgestellt, wenn es in einer frühen Phase des Lebens einem massiven Schmerzerlebnis ausgesetzt war. So ist insbesondere das kindliche periphere und zentrale Nervensystem aufgrund seiner hohen Plastizität in der Entwicklung anfällig für hormonelle Einflüsse durch extreme Stresssituationen (wie z.B. starkem postoperativem Schmerz / langem Schmerzerlebnis). Dies kann sich organisch z.B. im ZNS durch veränderte Aktivität unterschiedlicher Bereiche und Schnittstellen der Nozizeption, aber auch der allgemeinen Psyche des Gehirns äußern. Hier führt eine hohe Stressreaktion oder eine lange Schmerzexposition in manchen Fällen zu einer Hyperaktivität und Hyperreagibilität des Stresssystems, was sich in einer gesteigerten Aktivität der Amygdala (erhöhte Angstreaktionen) und in einer verringerten Aktivität des Hippocampus (wichtig für das Bewusstwerden von Gefühlen und Empfindungen) niederschlagen kann. Dies führt möglicherweise so zu lebenslangen Manifestationen. Daneben kann es auch zu einer Unterdrückung der Schilddrüsenfunktion und des Immunsystems kommen. Zudem kann auch die Schmerzempfindung selbst langfristig gestört werden. Diese Veränderungen können zu Störungen in der Entwicklung während der Kindheit und dem Jugendalter führen und sich auch im Erwachsenenalter niederschlagen. In der Kindheit äußert sich dies in Bindungsstörungen. Suchtverhalten und Depression kann auch noch im Erwachsenenalter eine Manifestation sein.⁵

Eine möglichst gute Prädiktion des postoperativ empfundenen Schmerzes eines Patienten ist hilfreich, um schon während des chirurgischen Eingriffs eine angepasste Schmerztherapie und -medikation

³ Desborough, J P. "The Stress Response to Trauma and Surgery." *British Journal of Anaesthesia* 85, no. 1 (2000): 109–117.

⁴ Jennifer A Rabbitts et al., "Trajectories of Postsurgical Pain in Children: Risk Factors and Impact of Late Pain Recovery on Long-Term Health Outcomes after Major Surgery," *Pain* 156, no. 11 (2015): 2383–89.

⁵ Cecile Wong et al., "Pain Management in Children: Part 1 - Pain Assessment Tools and a Brief Review of Nonpharmacological and Pharmacological Treatment Options." *Canadian Pharmacists Journal : CPJ = Revue Des Pharmaciens Du Canada : RPC* 145, no. 5 (2012): 222–225.

sicherzustellen. So kann einerseits eine zu geringe Applikation von Schmerzmitteln und die daraus resultierenden postoperativen Schmerzen verhindert werden, andererseits aber auch eine Überdosierung mit möglichen, sei es kurzzeitig während der Operation oder länger wirkenden Nebenwirkungen vermieden werden. Zu ersteren zählen unnötig verzögertes Erwachen und eine gesteigerte postoperative Somnolenz. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass hohe intraoperative Opioddosen zu postoperativer Hyperalgesie, vor allem bei Remifentanil-Gabe, führen können.⁶ Zu letzteren länger wirkenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Opioiden zählen zum Beispiel die durch Opiode ausgelöste Atemdepression und etwaige Interaktionen mit CYP-Isoenzymen, die die Wirkung anderer Medikamente beeinflussen können. Neben diesen „klassischen“ Nebenwirkungen einer zu hohen Opioddosis legen neuere Erkenntnisse auch nahe, dass durch das perioperative Schmerzmanagement das postoperative Metastasenwachstum bei Krebspatienten durch Beeinflussung der Signalwege von Tumorzellen, des Immunsystems und der Modulation der neuroendokrinen Stressantwort begünstigt wird.⁷ Nur ein Beispiel für eine relevante nicht-analgetische Nebenwirkung eines falschen Schmerzmanagements.

1.2. Konzept der Nozizeption

Schmerz ist eine Sinneswahrnehmung, die durch die Interpretation und Verrechnung eingehender Sinnessignale aus der Peripherie durch das Gehirn entsteht.⁸ Dabei leiten einzelne Nervenzellen, erregt durch eine Läsion des umliegenden Gewebes und der damit verbundenen parakrinen Erregung durch ausgeschüttete Zytokine, Zellbestandteile oder andere Botenstoffe, welche eine akute Schädigung des Gewebes widerspiegeln, dieses Signal weiter an das zentrale Nervensystem. Diese nozizeptiven Rezeptoren sind freie Nervenendigungen, die, gereizt durch chemische, thermische oder mechanische Stimuli, dieses Signal durch elektrochemische Koppelung an das 1. Neuron weiterleiten. Das 1. Neuron befindet sich im Spinalganglion (oder im trigeminalen Pendant im Hirnstamm) und gibt, sobald gereizt, dieses zuvor eingegangene Signal an die Hinterwurzel und über Neuronen im Hinterhorn des

⁶ Vincent Joly et al., “Remifentanil-Induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-Dose Ketamine” *Anesthesiology* 103, no. 1 (2005): 147–155.

⁷ Kathryn Byrne, Kirk J. Levins, und Donal J. Buggy, “Les Techniques D'anesthésie et D'analgésie Lors D'une Chirurgie de Cancer Primitif Peuvent-Elle Affecter La Récurrence Ou La Métastase?” *Canadian Journal of Anesthesia* 63, no. 2 (2016): 184–92.

⁸ Fein, Alan, und D Ph. “NOCICEPTORS AND THE PERCEPTION OF PAIN.”

https://sites.oxy.edu/clint/physio/article/NOCICEPTORSANDTHEPERCEPTIONOFPAIN_fein_2012.pdf, Februar(2012).

Rückenmarks an das vegetative Nervensystem weiter. Hier leitet das 2. Neuron der Hinterwurzel über seine afferenten Axone im Tractus spinothalamicus das Aktionspotential an den Thalamus weiter. Synapsen dieser Axone stehen im Hirnstamm mit dortigen Neuronennetzwerken in Verbindung, unter anderem mit der Formatio reticularis und dem periaquäduktalen Grau. Hier findet eine frühe, präthalamische und präzerebrale Verarbeitung und Modulation des Signals statt. Des Weiteren sind diese Kerngebiete im Dienste der Steuerung essentieller vegetativer Parameter wie Atmung, Blutdruck und Herzfrequenz involviert. Angekommen im Thalamus, enden die Axone des 2. Neurons und bilden über Synapsen Verbindungen mit dem 3. nozizeptivem Neuron. Diese Nervenzellen stehen mit ihren Axonen in Verbindung mit höheren Hirnarealen wie dem limbischen System, dem Kortex und dem Hypothalamus. In diesen Gebieten findet die bewusste Wahrnehmung des Schmerzreizes statt, und entsprechend werden hier, neben der ersten Verarbeitung auf Rückenmarks- und Hirnstammebene, Vitalparameter über die Aktivierung des vegetativen Nervensystems beeinflusst. Schmerz ist also ein Produkt der Verarbeitung eingehender Signale auf Ebene höherer zerebraler Strukturen. Nozizeption hingegen kann auch in Abwesenheit von Schmerz existieren. Schmerz wird dabei von emotionalen und affektiven Faktoren beeinflusst und entspricht in keiner Weise einer bloßen Beurteilung von Anwesenheit, Lokalisation und Größe des nozizeptiven Inputs.

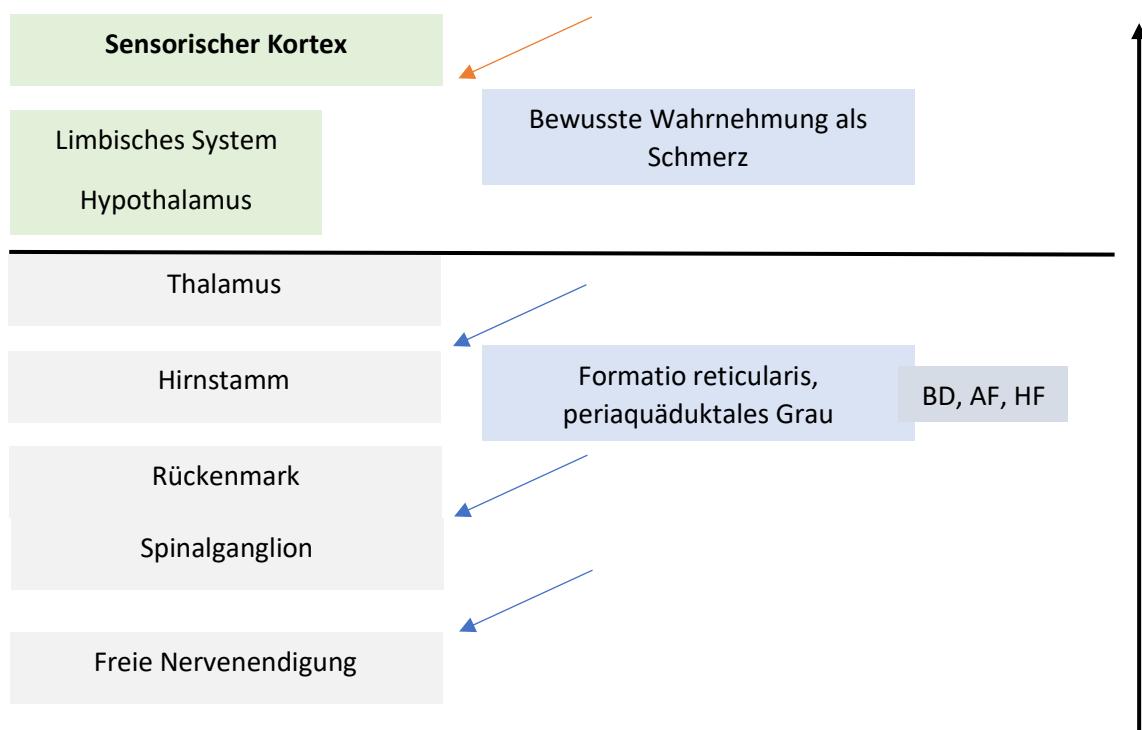


Abbildung 1: schematische Darstellung von Nozizeption und Schmerzwahrnehmung: BD = Blutdruck; AF = Atemfrequenz; HF = Herzfrequenz; blaue Pfeile = Ansatzpunkt von Analgetika; orangener Pfeil = Ansatzpunkt von Hypnotika

1.3. Die Komponenten der Allgemeinanästhesie

Um die gebührliche Durchführbarkeit größerer chirurgischer Eingriffe zu ermöglichen, müssen Bewusstsein, Schmerz, (Schutz-)Reflexe, Muskellspannung und Erinnerung ausgeschaltet werden. Die Narkose umfasst dabei also in aller Regel die Komponenten Hypnose, Analgesie, Areflexie, Amnesie und Muskelrelaxation. Zu den relevanten Größen der Herstellung einer Allgemeinanästhesie gehören unter anderem eine den Umständen angemessen gewählte Medikation sowie eine passende Form der Beatmung. Für einen intraoperativen Bewusstseinsverlust des Patienten (Hypnose) werden verschiedene intravenöse Hypnotika (z.B. das sehr gebräuchliche Propofol) oder gasförmige, inhalative Narkotika verwendet (in der unten beschriebenen Studie Sevofluran). Der Schmerzverlust wird durch eine Analgesie mittels Opioiden oder anderer Schmerzmittel erreicht. Durch den Einsatz von Muskelrelaxanzien, Anästhetika und Opioiden wird die Reflexaktivität behindert (Areflexie), insbesondere auch die der Schutzreflexe. Eine Amnesie des Patienten wird durch die Verwendung von Hypnotika erreicht und stellt einen wichtigen Bestandteil jeder Allgemeinanästhesie (umgangssprachlich auch „Vollnarkose“ genannt) dar. Die fünfte und letzte Komponente jedes chirurgischen Eingriffs unter Allgemeinanästhesie ist eine adäquate Muskelrelaxation. Hierfür kommen spezielle Muskelrelaxanzien zum Einsatz. Bei inadäquater Durchführung einer der oben erwähnten fünf Komponenten kommt es zu einer unzureichenden Narkotisierung des Patienten. Eine Stressantwort des vegetativen Nervensystems durch eine Sympathikusaktivierung ist die Folge (*siehe „Die perioperative Stressantwort“, Seite 6*). Tachykardie und Hypertonie sind Zeichen einer Dysregulation im Kreislaufsystem. Eine mögliche Gegenatmung des Patienten kann die maschinelle Ventilation behindern. Beim nicht-relaxierten Patienten können Abwehrbewegungen während des chirurgischen Eingriffs auftreten. An der Haut äußert sich eine zu flache Narkose häufig durch gesteigerte Schweißsekretion. Eine Mydriasis und erhöhter Tränenfluss zeigen sich an den Augen des narkotisierten Patienten.

Ist die Narkose hingegen zu tief, kommt es zu einer reduzierten Aktivität des Sympathikus und somit des gesamten vegetativen Nervensystems. Dies bedeutet eine zunehmende bradykarde Lage des Patienten bei gleichzeitiger Hypotonie. Okulär fällt zunächst eine Verengung der Pupillen auf, später folgt eine Mydriasis. Im EEG kann es durch eine verminderte neuronale Aktivität im ZNS zu einer Nulllinie kommen.

1.4. Die perioperative Stressantwort

Die perioperative Stressantwort wird durch das komplexe physiologische Zusammenspiel auf Ebene des ZNS und auf Ebene der Körperperipherie getragen. Sie steht dabei im Zeichen des sympathischen Nervensystems und dessen „fight or flight“-Konzepts und kann als die körpereigene und systematische Antwort auf den operativen Eingriff beschrieben werden. Hierbei kommt es zur vermehrten und plötzlichen massiven Ausschüttung von Katecholaminen. Diese Botenstoffe, evolutionär sinnvoll, um in einer Gefahren- und Bedrohungslage den Organismus entsprechend zu konditionieren, verfehlten hier ihre Wirkung und setzen das körpereigene System unnötigerweise unter Stress. Dies kann zu unerwünschten Langzeit- und Kurzzeitwirkungen führen. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist die erste Antwort auf einen wahrgenommenen Schmerzreiz.⁹ Die schnelle und kurzzeitige Freisetzung von Noradrenalin an den Endigungen der Nozizeptoren erlaubt eine bessere Perfusion der lebenswichtigen Organe, unter anderem des Gehirns, des Herzens und der Skelettmuskulatur und sensibilisiert umliegende Nozizeptoren. Die periphere Wirkung von Noradrenalin als Vasokonstriktor und die direkte Wirkung in der Erhöhung der Herzfrequenz führt zu einem Anstieg des Blutdrucks. Im Nebennierenmark führt der Anstieg der Noradrenalkonzentration wiederum zu einer vermehrten Produktion von Katecholaminen (v.a. von Adrenalin und Noradrenalin), welche zu einer länger andauernden Schmerzantwort führt. Diese gesteigerte Katecholaminfreisetzung bewirkt u.a. eine Erhöhung des Blutdrucks, der Herz- und Atemfrequenz, der mentalen Aufmerksamkeit und der Anspannung der Skelettmuskulatur. Perioperativer Stress bzw. Schmerz führt zu einer komplexen Hormonkaskade, welche das Gleichgewicht durch eine Reduktion von anabolen Hormonen zugunsten von katabol wirkenden Hormonen verschiebt. Die Freisetzung von Stresshormonen wie Kortisol, Adrenalin und Noradrenalin sind wichtige Determinanten in dieser intraoperativen Stressantwort. Die Unterbrechung der Weiterleitung von Schmerzimpulsen aus der Peripherie an das ZNS und das Stoppen der sympathischen Antwort durch Anästhetika und analgetisch wirkende Medikamente drosseln dieses Stimulus-Response-Muster und stellen den normalen metabolischen Haushalt wieder her. Dies ermöglicht eine verbesserte postoperative Erholung und hat einen erheblichen Einfluss auf postoperative Morbidität und Mortalität.¹⁰

⁹ Finnerty, Celeste C, Nigel Tapiwa Mabvuure, Arham Ali, Rosemary A Kozar und David N Herndon. "The Surgically Induced Stress Response." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 37, (2013): 27–29.

¹⁰ Alexandru Munteanu et al., "How Do Surgical Stress and Low Perioperative Serum Protein and Albumin Impact Upon Short Term Morbidity and Mortality in Gastric Cancer Surgery?," *Clujul Medical* 90, no. 1 (2017): 71.

Eine nur unzureichende Kontrolle der Schmerzantwort während der Operation hingegen resultiert in einer gesteigerten Ausschüttung von Katecholaminen, welche wiederum das neuroendokrine Gleichgewicht stört.



Abbildung 2: Dysbalance von Nozizeption und Analgesie und deren mögliche Folgen

Diese Änderungen im Hormongleichgewicht beinhalten eine gesteigerte Sekretion von Kortisol und Glukagon mit einer gleichzeitig sinkenden Hormonkonzentration von Insulin und Testosteron. Dies führt zu einem katabolen Metabolismus mit Hyperglykämie, verringelter Wundheilung, negativem Stickstoffhaushalt und einer verschlechterten Immunantwort. Andere negative Auswirkungen der Schmerzantwort sind die oben erwähnte Tachykardie, Hypertension, gesteigerte Herzarbeit, Bronchospasmus, Schwäche und postoperative Angstgefühle.¹¹ Um effektiv zu sein, muss die präventive Analgesie auf adäquate Art und Weise die Nozizeption und die mit ihr verbundene Schmerzantwort während der Operation und auch während der gesamten perioperativen Phase unterdrücken. Um Tiefe und Qualität der Anästhesie und der mit ihr verbundenen Analgesie beurteilen zu können, ist es von großer Bedeutung, eine verlässliche Bewertung des Schmerzniveaus während der Operation durchführen zu können.

Trotz des Wissens über den enormen Effekt der intraoperativen Stressantwort auf das postoperative Schmerzniveau wurde nicht viel getan, um die präventive Analgesie und die intraoperative Prädiktion und Behandlung von Schmerz zu verbessern.

¹¹ Desborough, J P. "The Stress Response to Trauma and Surgery." *British Journal of Anaesthesia* 85, no. 1 (2000): 109–117.



Abbildung 3¹²: „Surgical stress response“

1.5. Schmerzbeurteilung in der Anästhesie

Lakrimation	Perspiration	Faszikulation/Bewegung	Atemfrequenz
Herzfrequenz	Blutdruck	Pulswellenform	

Tabelle 1: Variablen der Schmerzbeurteilung in der Anästhesie

Die intraoperative Einschätzung von der Tiefe der Anästhesie und der Analgesie bzw. des Stressniveaus des Patienten durch den Anästhesisten beruht noch immer auf der reinen Beurteilung klinischer Symptome. Zu diesen zählen vor allem kardiale, vaskuläre und pulmonale Indikatoren. Tachykardie, Hypertonie und erhöhte Atemfrequenz weisen auf einen gesteigerten Sympathikotonus hin. Zudem leiten vermehrter Tränenfluss und Perspiration des Patienten den Anästhesisten in seiner Beurteilung (siehe Tabelle 1, Seite 8). Dessen Einschätzung hängt jedoch stark von seiner individuellen Erfahrung

¹² Abbildung ähnlich: M Iwasaki et al. “Surgical stress, and “ long-term ” outcomes ”. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, no. 3(2015): 99-104.

und Interpretation ab; zudem ist die Ausprägung der obigen Symptome auch interindividuell zum Teil deutlich unterschiedlich. So existiert eine breite interindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, und standardisierte Anästhesie-Regime können zu Über- oder Unterdosierung führen, selbst wenn alters- und gewichtsabhängige Berechnungsgrundlagen berücksichtigt werden. Die optimale Dosierung von Hypnotika könnte eine unzureichende Gabe (und die daraus folgende mögliche bewusste Wahrnehmung) und auch eine exzessive Gabe verhindern. Letztere kann zu einer verlängerten Zeit im Operationssaal und zu einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus führen, was steigende Kosten für das Gesundheitswesen bedeutet. Neuromonitoring in der Anästhesie und hier insbesondere State Entropie, welches auf der Grundlage von EEG-Monitoring basiert, könnte die Gabe von Hypnotika optimieren. Die Verwendung von State Entropie könnte die erforderliche Dosis von Anästhetika senken, die Hämodynamik verbessern und die Genesungszeiten reduzieren. EEG-basierte Messwerte sind jedoch nicht geeignet, den Status der Analgesie widerzuspiegeln. Hypnose und Analgesie sind in unterschiedlichen anatomischen Regionen des ZNS lokalisiert.¹³

Ein verlässlicher Monitor der Nozizeption-Anti-Nozizeption-Balance ist für die optimale Dosierung von Analgetika wünschenswert.

1.6. Der Surgical Pleth Index (SPI)

Wie oben bereits beschrieben, besteht eine Korrelation zwischen der Aktivität des sympathischen Nervensystems und der Nozizeption. Der Surgical Pleth Index (SPI) benutzt Pulsplethysmographie (HBI) und Photoplethysmographie (PPG), welche beide durch einen Pulsoxymeter erhalten werden, um einen Index für das Gleichgewicht der Nozizeption-Anti-Nozizeption zu geben. Dieser Index korreliert mit dem operativen Stimulus und der Analgetikadosis. Es konnte gezeigt werden, dass dies den Effekt eines Schmerzstimulus und der Analgetika-Therapie besser voraussagen kann, als herkömmliche klinische Parameter.¹⁴

Der SPI-Wert gibt Auskunft über die hämodynamische Reaktion des Patienten auf einen chirurgischen Stimulus. Ziel ist es, durch Überwachung des Parameters während der Operation die Beobachtung der

¹³ Michel M R F Struys et al., “Ability of the Bispectral Index, Autoregressive Modelling with Exogenous Input-Derived Auditory Evoked Potentials, and Predicted Propofol Concentrations to Measure Patient Responsiveness during Anesthesia with Propofol and Remifentanil.” *Anesthesiology* 99, no. 4 (2003): 802–812.

¹⁴ M. M R F Struys et al., “Changes in a Surgical Stress Index in Response to Standardized Pain Stimuli during Propofol-Remifentanil Infusion.” *British Journal of Anaesthesia* 99, no. 3 (2007): 359–367.

Analgetikawirkung unter Vollnarkose zu ermöglichen. Die Messung erfolgt dabei am Finger mittels eines Pulsoxymeters (S_pO_2 -Sensor). Die Pulsoxymetrie ist ein standardmäßig in der Anästhesie angewandtes nicht invasives Verfahren, das mittels Durchleuchtung der Haut (zumeist platziert an Fingernagel oder Ohrläppchen) die Sauerstoffsättigung (in %) des arteriellen Hämoglobins in den Erythrozyten misst.

Über die letzten Jahre wurden zahlreiche neue Ansätze entwickelt, um das Gleichgewicht zwischen schmerzhaften Stimuli und Anti-Nozizeption während eines chirurgischen Eingriffs unter Allgemeinanästhesie zu überwachen. Ziel all dieser Ansätze ist es, ein möglichst an den individuellen Patienten angemessenes und auf ihn zugeschnittenes Analgetika-Regime zu ermöglichen. Die Komplexität der durch einen Schmerzreiz ausgelösten Signalwege und -kaskaden, auf neuraler und neuroendokriner Ebene, machen es schwierig, einen ideal ableitbaren pharmakodynamischen Zielwert zu bestimmen. Im Gegensatz zur Überwachung der Tiefe der Anästhesie, die durch die Messung von elektroenzephalographisch-abgeleiteten Variablen geschieht, ist die Beurteilung der Nozizeption-Anti-Nozizeption, außer bei der Ableitung evozierter Potentiale¹⁵, von indirekter Natur. Verschiedene Ansätze beinhalten die spinale nozizeptive Flexionsreaktion, H-Reflex, die RII-Reflex-Schwelle (nozizeptiver Flexorenreflex), Veränderungen in der Spektral-Entropie des EEG, Hautmuskelreflexe, Änderungen in der Hautleitfähigkeit (skin conductance) oder der Pupillenweite (*siehe „Weitere Ansätze zur Schmerzobjektivierung mittels physiologischer Parameter“, Seite 14*).

Schmerzhafte Stimuli ziehen eine Antwort des sympathischen Nervensystems nach sich. Während eines chirurgischen Eingriffs wird die Aktivität des sympathischen Nervensystems normalerweise durch die Applikation analgetischer Medikamente unterdrückt. Ist die Gabe von Analgetika jedoch im Vergleich zur Stärke des chirurgischen Stimulus inadäquat, kann sich das beim Patienten in einer gesteigerten Herzfrequenz und in peripherer Vasokonstriktion zeigen. Der SPI inkorporiert zwei Dimensionen des Plethysmogramms. Sowohl die Amplitude der Pulswelle als auch das Pulsintervall fließen in die Berechnung mit ein. Beide Parameter spiegeln die hämodynamische Antwort eines Patienten auf einen Stimulus während der Operation wider. Vereinfacht kann gesagt werden, dass während der sympathischen Aktivitätssteigerung durch einen chirurgischen Stimulus die Pulswellenamplitude schmäler und kleiner wird. Klinische Parameter werden in Echtzeit gemessen, zum Zeitpunkt der tatsächlichen Reaktion des Patienten. Zuerst werden Herzfrequenz und die Amplitude der Pulswelle normalisiert, um die interindividuelle Variabilität zu verringern. Hierfür

¹⁵ Bonhomme, V, V Llabres, P Dewandre, J F Brichant und P Hans. "Combined Use of Bispectral Index TM and A-Line TM Autoregressive Index TM to Assess Anti-Nociceptive Component of Balanced Anaesthesia during Lumbar Arthrodesis." *British Journal of Anaesthesia* 96, no. 3 (2006): 353–360.

werden die Echtzeit-Rohdaten in ein Histogramm umgewandelt. Im Anschluss wird eine Linearkombination der normalisierten Variablen berechnet als:¹⁶

$$SPI = 100 - (0,7 * PPGAnorm + 0,3 * HBInorm)$$

PPGAnorm: normalisierte Pulswellenamplitude

HBInorm: normalisiertes Herzschlagintervall

Dadurch wird, unabhängig vom gemessenen Ausgangswert, ein normalisierter Wert berechnet, welcher zwischen 0% und 100% gleichverteilt wird.

Die Berechnung des SPI hängt also von einer gleichverteilten Summe aus normalisierter Herzschlagfrequenz (HBInorm) und plethysmographischer Pulswellenamplitude ab. Beide Variablen (Pulswelle und Herzfrequenz) stehen unter dem Einfluss des autonomen Nervensystems und werden von der Balance des sympathischen und parasympathischen Nervensystems bestimmt.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass sich der SPI auch bei Patienten unter einem schmerzhaften Stimulus ändert, die einen β -Blocker verabreicht bekommen, verglichen mit Patienten, die lediglich eine ähnliche Dosis Fentanyl bekommen.¹⁷ Andere Faktoren, welche das autonome Nervensystem auch in Abwesenheit eines schmerzhaften Stimulus beeinflussen, könnten die Aussagekraft und Genauigkeit des SPI in Zusammenhang mit dem Gleichgewicht zwischen Nozizeption und Anti-Nozizeption negativ beeinflussen. Zu diesen möglicherweise relevanten Einflussfaktoren zählen unter anderem der Gefäßvolumenstatus, Diabetes mellitus, chronische Hypertonie und die Einnahme blutdrucksenkender Medikamente (siehe „Ausschlusskriterien“, Seite 28). Einige Studien untersuchten kürzlich das Ergebnis einer SPI-geführten Anästhesie auf den postoperativen Verlauf. Zwar zeigten einige Studien vorteilige Ergebnisse beim Schmerzmanagement, unter anderem eine schnellere postoperative Erholung,^{18 19} andere Studien hingegen zeigten eine erhöhte postoperative Agitation und erhöhte Schmerzwerte nach SPI-geführter Anästhesie.²⁰

¹⁶ M Huiku et al., “Assessment of Surgical Stress during General Anaesthesia.” *British Journal of Anaesthesia* 98, no. 4 (2007): 447–455.

¹⁷ Ahonen, J, R Jokela, K Uutela und M Huiku. “Surgical Stress Index Reflects Surgical Stress in Gynaecological Laparoscopic Day-Case Surgery.” *British Journal of Anaesthesia* 98, no. 4 (2007): 456–461.

¹⁸ M. Gruenewald et al., “Sufentanil Administration Guided by Surgical Pleth Index vs Standard Practice during Sevoflurane Anaesthesia: A Randomized Controlled Pilot Study.” *British Journal of Anaesthesia* 112, no. 5 (2014): 898–905.

¹⁹ I. Bergmann et al., “Surgical Pleth Index-Guided Remifentanil Administration Reduces Remifentanil and Propofol Consumption and Shortens Recovery Times in Outpatient Anaesthesia.” *British Journal of Anaesthesia* 110, no. 4 (2013): 622–628.

²⁰ Ji Hye Park et al., “Comparison of Surgical Pleth Index – Guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children.” *Anesthesiology* 122, no. 6 (2015): 1280–1287.

In der Studie von Ledowski et al.²¹ wurde versucht, bestimmte Schwellenwerte des SPI für die intraoperative Schmerzbewertung zu bestimmen. Diese an Erwachsenen durchgeführte Studie kam zum Ergebnis, dass die zuvor verwendeten Grenzwerte in der Bewertung und Interpretation des SPI zu hoch angesetzt waren. Ein Wert von 30 und niedriger wurde dabei mit einer ausreichenden Analgesie und der Prävention von moderaten bis schweren Schmerzen in der postoperativen Phase gleichgesetzt. Dieser Wert ist dabei deutlich niedriger als die bisher verwendeten Zielwerte von >50.²² In vorangegangenen Studien konnte die Validität des SPI zur Anwendung in der Kinderanästhesie nicht hinreichend bestätigt werden.²³ So wurde in der Studie von Park et al.²⁴ gezeigt, dass in der Kohorte mit SPI-Messung durch den Anästhesisten und vom SPI-Wert geleiteten Gabe von Analgetika postoperativ höhere Schmerzwerte und eine gesteigerte Agitation festzustellen waren als in der Vergleichsgruppe ohne SPI-geleitete Analgesie (*siehe Tabelle 2, Seite 13*).

²¹ Ledowski, T, J Burke und J Hruby. "Surgical Pleth Index: Prediction of Postoperative Pain and Influence of Arousal." *British Journal of Anaesthesia* 117, no. 3 (2016): 371–374.

²² Bergmann, I., A. Göhner, T. A. Crozier, B. Hesjedal, C. H. Wiese, A. F. Popov, M. Bauer und J. M. Hinz. "Surgical Pleth Index-Guided Remifentanil Administration Reduces Remifentanil and Propofol Consumption and Shortens Recovery Times in Outpatient Anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia* 110, no. 4 (2013): 622–628.

²³ Kallio, H, L I Lindberg, A S Majander, K H Uutela und M L Niskanen. "Measurement of Surgical Stress in Anaesthetized Children." *British Journal of Anaesthesia* 101, no. 3 (2008): 383–89.

²⁴ Ji Hye Park et al., "Comparison of Surgical Pleth Index – Guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children." *Anesthesiology* 122, no. 6 (2015): 1280–1287.

	SPI-geleitete Gruppe (n=21)	Kontrollgruppe (n=24)	P-Wert
Emergency Agitation Score	4 (2,5; 5)	1,5 (1; 3,75)	0,004
Inzidenz Kinder mit Agitation	13 (61,9)	6 (25,0)	0,01
Schmerzstärke (modifiziert nach CHEOPS)	7 (4,5; 9)	3 (2; 6,75)	0,002
Postoperative Fentanyl-Gabe in PACU (µg/kg)	0,50 ± 0,34	0,29 ± 0,30	0,04

Tabelle 2:²⁵ Postoperative Agitation, Schmerzstärke und Fentanyl-Dosis im Aufwachraum unter SPI-Führung

Werte entsprechen den Mittelwerten ± Standardabweichung, Median (25%; 75% Quartile) oder der Patientenanzahl (in %). Die Inzidenz der postoperativen Agitation entspricht der Anzahl (in %) der Kinder mit einem „Emergency Agitation Score“ von 4 oder 5. Kontrollgruppe = Gruppe unter Führung standardmäßig durchgeföhrter Anästhesie; modifiziert nach CHEOPS = modifizierter Schmerzscore nach der „Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale“; SPI-geleitete Gruppe = Operationen unter Surgical Pleth Index-geführter Anästhesie

In der von Park et al. durchgeföhrten Studie wurde jedoch ebenfalls ein Zielwert für die SPI-geleitete Anästhesie von >50 festgelegt. Es scheint hingegen plausibel, dass, wenn man die Ergebnisse von Ledowski et al. in Betracht zieht, dieser Grenzwert zu hoch angesetzt war. Mit einem niedrigeren SPI-Wert von >30 hätten die Ergebnisse möglicherweise einen positiven Effekt durch die SPI-geleitete Analgesie bei den Kindern gezeigt.

Dieses Studienergebnis von Ledowski et al. zeigt daher die Notwendigkeit, auch in der pädiatrischen Anästhesie die bisher verwendeten Referenzwerte für den Gebrauch von SPI kritisch zu hinterfragen und die Suche nach geeigneten Grenzwerten voranzutreiben.

Eine bloße Übertragung der an Erwachsenen gefundenen Studienergebnisse auf das pädiatrische Umfeld ist jedoch nicht sinnvoll. Eine Reihe von Unterschieden, welche in der Physiologie, Pharmakodynamik und -kinetik sowie in der offensichtlich unterschiedlichen Anatomie zu Patienten in der Erwachsenenmedizin begründet sind, bedürfen einer separaten Betrachtung und Evaluierung des SPI als Schmerzprädiktor in der Pädiatrie. Akuter postoperativer Schmerz löst bei Kindern gesteigerte Angst, Vermeidungsverhalten und eine Reihe potentieller somatischer Symptomatiken aus. Zudem bereiten sie den Eltern und dem sonstigen familiären Umfeld des Kindes erheblichen Stress und stellen

²⁵ Ibid.

dadurch auch für sie eine große Belastung dar, welcher wenn möglich mit einem optimalen intra- und postoperativen Schmerzmanagement zu begegnen ist.

Ein erheblicher Vorteil des SPI ist auch seine Benutzerfreundlichkeit in der Ableitung durch ohnehin standardmäßig klinisch gebrauchte Parameter mittels Pulsoxymeter. Zudem zeichnet der SPI sich durch seine schnelle Gewinnung und der Möglichkeit der kontinuierlichen Ableitung gegenüber anderen Ansätzen des Schmerzassessment (wie z.B. Hormonspiegel) wie auch seine einfache Interpretierbarkeit durch das Spektrum von 0 bis 100 aus.

1.7. Weitere Ansätze zur Schmerzobjektivierung mittels physiologischer Parameter

Vorrangiges Ziel des Analgesiemonitorings ist die Vermeidung von Nozizeption während der Allgemeinanästhesie und im postoperativen Verlauf (hier insbesondere im Aufwachstadium und nach Arousal). Die durch die weiter oben erwähnten klinischen Parameter gestützte intraoperative Schmerztherapie in der modernen Anästhesie zeigt dabei immer noch eine hohe Zahl an postoperativen hohen Schmerzwerten zwischen 20-80%.²⁶

Die derzeitige Suche nach einem geeigneten Parameter für Nozizeption und Schmerz verfolgt momentan fünf unterschiedliche Ansatzpunkte. Sie weisen jeweils ihre Vor- und Nachteile auf. Zu diesen gehören: 1. die Überwachung von Änderungen einzelner Parameter des autonomen Nervensystems; 2. bioelektrische Aktivität; 3. Bildgebung des zentralen Nervensystems (sog. Neuroimaging); 4. Suche nach geeigneten Biomarkern und 5. kombinierte Algorithmen. Sie können zudem in ihrer Spezifität der Nozizeptionsbestimmung und in ihrem apparativen und medizinischen Aufwand unterschieden werden.

Ein für den klinischen Alltag geeigneter Parameter sollte beobachterunabhängig und unbeeinflusst von Krankheit oder Kommunikationsfähigkeit des Patienten sein. Einige Beispiele für die häufig als vielversprechend angesehenen Ansätze sollen nachfolgend kurz beschrieben werden.

Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenz und ihre Veränderung spiegelt die Interaktion zwischen parasympathischem und sympathischem Nervensystem wider. Das EKG ist dabei eine einfach abzuleitende, nicht-invasive

²⁶ Mei W, Seeling M, Franck M, Radtke F, Brantner B, Wernecke KD, Spies C. "Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia." *European Journal of Pain* 149, no. 2 (2010), 149-156.

Möglichkeit, zeigt Veränderungen der Aktivität des autonomen Nervensystems in Echtzeit an und kann sowohl bei anästhesierten wie auch bei wachen Patienten zum Einsatz kommen. Die Herzfrequenzvariabilität wird aber von einigen physiologischen und psychologischen Faktoren beeinflusst. So haben Geschlecht, Lebensalter, Nebenerkrankungen, die Tiefe der Anästhesie, durch die Operation gesetzte Reize, Medikamenteneinnahmen und emotionale Umstände Einfluss auf die Herzfrequenz. Auch Änderungen in der Atmung schlagen sich in der Herzfrequenz nieder. Um diese Einflussparameter zu berücksichtigen, bedarf es eines Algorithmus der trotz dieser „Störfaktoren“ ein verlässliches Bild der Schmerzstärke zeichnen kann. Hier sei als Beispiel der „Analgesia nociception index“ (ANI) genannt. Dieser Index vereint EKG und Atemfrequenz mit der Herzfrequenzvariabilität (HFV). Eine Abnahme der HFV, vor allem der hohen Frequenzen (0,15 – 0,4 Hz), ist anscheinend hinweisend auf eine Verringerung der parasympathischen Aktivität, während der Organismus unangenehmen Reizen ausgesetzt ist, oder bei einer unangenehmen Emotionslage. Um durch etwaige Artefakte verfälschte Messungen der R-R-Intervalle (Zeit zwischen zwei QRS-Komplexen im EKG) zu verhindern, wurde ein effektiver Algorithmus zur Filterung verwertbarer R-R-Abstände generiert. Die Ableitung und Verrechnung von R-R-Intervallen mittels EKG erlaubt die Beobachtung von Änderungen im Muster der atemabhängigen Sinusarrhythmie und lässt diese in Beziehung zu schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Stimuli während der Observation setzen. Zur vereinfachten Darstellung der gewonnenen Daten werden diese in den ANI umgewandelt. Dies basiert auf der Messung des respiratorischen Einflusses auf die R-R-Intervalle des EKGs und erlaubt so eine qualitative und quantitative Messung der HFV mittels Betrachtung des ANI. Dabei wird ein Index, ähnlich dem SPI, von 0-100 generiert. Ein Wert von 100 spiegelt dabei eine niedrige HFV und eine hohe Parasympathikusaktivität wider. HFV-Anstiege während einer gesteigerten Stimulation des Sympathikus und die Auswirkungen der Atmung auf die R-R-Intervalle können genutzt werden, um den Sympathikotonus und somit die Balance zwischen Nozizeption und Analgesie zu beurteilen.^{27 28}

Skin conductance (Ectodermal activity)

Ein weiterer Ansatz des Schmerzmonitorings stellt die Untersuchung der Hautleitfähigkeit (engl.: skin conductance) dar, mittels Impedanzmessung an Handfläche und Fußsohle. Diese Methode macht sich den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Schweißproduktion der Haut zu Nutze. Emotionaler und physikalischer Stress stimulieren das sympathische Nervensystem (SNS), das die

²⁷ N. Parker et al., “Analgesia Nociception Index: Evaluation as a New Parameter for Acute Postoperative Pain.” *British Journal of Anaesthesia* 111, no. 4 (2013): 627–29.

²⁸ R Logier et al., “PhysioDoloris: A Monitoring Device for Analgesia / Nociception Balance Evaluation Using Heart Rate Variability Analysis.” *Conference Proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference* 2010 (2010): 1194–97.

Schweißdrüsen an Hand- und Fußinnenfläche innerviert. Als Besonderheit wirken hier nicht wie sonst Katecholamine in der Signalübertragung des SNS, sondern die sonst für das parasympathische Nervensystem üblichen muskarinergen Signalwege. Eine gesteigerte Flüssigkeits- und Ionensekretion in Form von Schweiß führt zu einer Änderung der Hautleitfähigkeit. Änderungen in der Amplitude und in der Frequenz der Hautleitfähigkeit, welche durch nozizeptive-anti-nozizeptive Stimuli hervorgerufen werden, könnten so potentiell der objektiven Schmerzbeurteilung dienen. Da die Schweißdrüsen der Haut lediglich muskarinerge Rezeptoren tragen (sieh oben), wird ihre Aktivität und das daraus abgeleitete Signal unabhängig von Änderungen adrenerger Einflüsse bestimmt. Anfängliche Untersuchungen zeigten, dass diese Methode ein geeigneter Indikator für die Anwesenheit bzw. Abwesenheit von Schmerz in der postoperativen Phase bei Erwachsenen darstellt.²⁹ Eine Replikation in weiteren Studien dieser vielversprechenden Ergebnisse fehlt jedoch, und bei der Anwendung bei Kindern gibt es widersprüchliche Ergebnisse.³⁰

Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale zeigen die neuronale Antwort auf sensorische Stimuli an. Diese werden mittels EEG abgeleitet. Sie beschreiben Potentialdifferenzen im EEG, die eine neuronale Aktivität durch Stimulation von Sinnesorganen oder durch Stimulation des peripheren Nervensystems anzeigen. Diese Technik ist dabei relativ preisgünstig und kann im klinischen Alltag deutlich besser zur Anwendung gebracht werden als andere Methoden der Darstellung der zerebralen Aktivität, wie bspw. dem Neuroimaging mittels MRT. Bei der Beurteilung und dem Monitoring der Narkosetiefe kommen sie bereits zur klinischen Anwendung. Um brauchbare Resultate zu liefern, benötigen sie eine fortgeschrittene Möglichkeit der Signalverarbeitung, um Signale durch zerebrale Hintergrundaktivität und Artefakte durch Potentiale, welche außerhalb des Kortex entstehen, herauszufiltern. Im Zusammenhang mit der Schmerzbewertung korrelieren die Amplituden von EEG-Signalen mit der Stärke von schmerzhaften Stimuli. Man geht davon aus, dass sie sowohl die periphere als auch die zentrale Nozizeption abbilden. Analgetika scheinen die gemessenen Amplituden zu verändern.³¹ Strittig ist dabei jedoch die Spezifität und Sensitivität, die benötigt wird, um zwischen nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Reizen zu unterscheiden.

²⁹ Ledowski, Thomas, J. Bromilow, J. Wu, M. J. Paech, H. Storm und S. A. Schug. "The Assessment of Postoperative Pain by Monitoring Skin Conductance: Results of a Prospective Study." *Anaesthesia* 62, no. 10 (2007): 989–993.

³⁰ Ann Christin Gjerstad et al., "Skin Conductance versus the Modified COMFORT Sedation Score as a Measure of Discomfort in Artificially Ventilated Children." *Pediatrics* 122, no. 4 (2008): 848-853.

³¹ C. Thornton, R. M. Sharpe, "Evoked Responses in Anaesthesia," *British Journal of Anaesthesia* 81 (1998): 771–81.

Biomarker

Die bio-physiologische Komponente der Schmerzwahrnehmung ist äußerst komplex und beinhaltet eine Vielzahl von Mediatoren und Mechanismen der Weiterleitung; abhängig von der Art des auslösenden Schmerzstimulus (z.B. thermisch, mechanisch etc.) und seiner Lokalisation. Ein auf physiologischen Prozessen auf Mediator-Ebene beruhender Ansatz könnte daher geeignet sein, die Anwesenheit und Stärke von Schmerz, spezifisch für den jeweilig nozizeptiven Charakter, anzuzeigen. Die Entwicklung eines einfach zu gewinnenden, schnell messbaren, sensitiven und spezifischen Markers wäre sicherlich ein Durchbruch in der klinischen Schmerzbewertung. Intra- und interindividuelle Unterschiede in der Reaktion des Markers auf schmerzhafte Stimuli sowie die alleinige Spezifität des Markers für Schmerz scheinen Limitationen. Dabei gibt es verschiedene Ansätze, die man sinnvollerweise testen kann. Offensichtlich scheint hier die hormonelle Stressreaktion. Die zwei Hauptkomponenten sind dabei die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und das SNS. Wie dargelegt, besteht eine Beziehung zwischen Stress und Schmerz, wobei die Ausschüttung von Stresshormonen die Anwesenheit von Schmerz anzeigen könnte. Die Katecholaminspiegel im Serum spiegeln die Aktivität des SNS wider. Deren Bestimmung könnte ein Versuch sein, Schmerz zu objektivieren. Ein Marker, der dafür stellvertretend steht und dabei wenig invasiv gewonnen werden kann, ist die im Speichel befindliche α -Amylase, was bereits aussichtsreiche Ergebnisse bei der Anwendung im Bereich der Pädiatrie brachte.^{32 33} Schmerz scheint aber nur eine geringe Rolle in der komplexen neuroendokrinen Stressantwort zu spielen. Daher ist wohl die alleinige Verwendung dieser Marker als spezifische Biomarker für die Schmerzindikation nicht geeignet.

1.8. Entropie zum Monitoring der Hypnotie

Die Einschätzung der Hypnotie während der Allgemeinanästhesie eines Patienten mittels Variablen, welche vom Elektroenzephalogramm abgeleitet werden, sollen die Patientenversorgung während der Anästhesie verbessern. Dazu zählen eine Verringerung der Medikamentengabe, verkürzte Genesungszeiten und verbesserte Sicherheit durch die Reduktion für das Risiko eines frühzeitigen Erwachens des Patienten während der Anästhesie wegen einer unzureichenden Hypnotie.

³² Nater, U. M., N. Rohleder. "Salivary Alpha-Amylase as a Non-Invasive Biomarker for the Sympathetic Nervous System: Current State of Research." *Psychoneuroendocrinology*, 2009

³³ Pietro Ferrara et al., "Salivary Alpha-Amylase: A New Non-Invasive Biomarker for Assessment of Pain Perception in Epileptic Children." *Acta Neurologica Belgica* 113, no. 3 (2013): 279–283.

Der Begriff der Entropie beschreibt im Allgemeinen ein Maß für die Unordnung in einem System. Eine geringe Entropie bedeutet, dass ein System geordnet erscheint, eine Zunahme der Entropie ist hingegen mit einer steigenden „Unordnung“ des Systems verbunden.

Das Entropie-Konzept, originär aus der Thermodynamik stammend, wurde erfolgreich auf die Analyse von elektroenzephalographischen Mustern übertragen. Das EEG im Wachzustand eines Patienten zeigt große Unregelmäßigkeiten in Frequenz und Wellenform und kann dabei mit hohen Entropiewerten assoziiert werden. Je tiefer die Narkose jedoch ist, desto gleichmäßiger erscheint das abgeleitete EEG, die Entropie sinkt also. Es ändert sich demnach die Form des EEGs in Abhängigkeit des Bewusstseinszustands des Patienten von einem unregelmäßigen Muster im Wachzustand hin zu einem regelmäßigeren Muster mit steigender Anästhetikawirkung. Verschiedene Entropie-Algorithmen wurden in klinischen Studien verwendet.^{34 35} Bisher wird aber nur die Spektrale Entropie kommerziell angewandt. Dabei werden die EEG-Signale und die durch die Aktivität der Gesichtsmuskulatur entstehenden elektrischen Potentiale (FEMG) erfasst. Die Tiefe der Anästhesie und die Wirkung der Hypnotika hat dabei Einfluss auf das Muster des Elektroenzephalogramms. Die Entropie misst also Unregelmäßigkeiten im EEG- und FEMG-Signal.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Entropie-Werte mit der Hypnotiefe des Patienten korrelieren.^{36 37} Es werden zwei Entropie-Parameter unterschieden: die schnell reagierende Response Entropie (RE) und die langsam reagierende und konstantere State Entropie (SE). Die SE wird aus dem EEG-Signal abgeleitet und besitzt einen Frequenzbereich von bis zu 32 Hz. Die Werte der SE variieren zwischen 0 und 91, wobei ersteres eine tiefe Anästhesie mit dadurch unterdrückter EEG-Aktivität und geringer Entropie und ein hoher Wert eine geringere Hypnotiefe bzw. die Wachheit des Patienten widerspiegelt. Die RE hingegen beinhaltet auch höhere Frequenzbereiche. So zeigen sich die schnellen, höheren FEMG-Signale, generiert durch die frontale elektromyographische Muskelaktivität (EMG), in der schnellen Reaktionszeit der RE. Diese kann Werte von bis zu 100 annehmen. Die Werte der RE sind dabei immer gleich oder höher der Werte der SE.³⁸ Dabei kommen beiden, der SE und der RE, jeweils zwei unterschiedliche Aufgaben zu. So soll die SE vor allem Auskunft über die aktuelle kortikale

³⁴ Grégoire Weil et al., “Does Spectral Entropy Reflect the Response to Intubation or Incision during Propofol-Remifentanil Anesthesia?” *Anesthesia and Analgesia* 106, no. 1 (2008): 152–159.

³⁵ Jörgen Bruhn et al., “Correlation of Approximate Entropy, Bispectral Index, and Spectral Edge Frequency 95 (SEF95) with Clinical Signs of “Anesthetic Depth” during Coadministration of Propofol and Remifentanil.” *Anesthesiology* (2003): 98(3): 621–627.

³⁶ C Balci et al., “Comparison of Entropy and Bispectral Index during Propofol and Fentanyl Sedation in Monitored Anaesthesia Care.” *Journal of International Medical Research* 37, no. 5 (2009): 1336–1342.

³⁷ Saranjit Singh et al., “Entropy as an Indicator to Measure Depth of Anaesthesia for Laryngeal Mask Airway (LMA) Insertion during Sevoflurane and Propofol Anaesthesia,” *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 11, no. 7 (2017): UC01-UC03.

³⁸ Maja, V, P Talja, N Tenkanen, M Paloheimo und A Vakkuri. “The Entropy Algorithm as Applied in the Datex-Ohmeda S/5’.” *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, no. 2 (2004): 154–161.

Aktivität geben und dadurch ein Indikator für die Hypnotie sein. Die RE soll hingegen durch die Messung und Integration des FEMG vor allem der Bewertung der Analgesie dienen.

Parameter	Frequenzbereich	Anzeigebereich
Response Entropie	$0 < f < 47$ Hz	0 - 100
State Entropie	$0 < f < 32$ Hz	0 - 91

Tabelle 3: Entropie³⁹

Als alleiniger Parameter der Nozizeption auf schmerzhafte Stimuli während der OP kann die Entropie jedoch nicht dienen. So kann die Entropie zwar motorische Reaktionen auf einen Schmerzreiz vorhersagen, die hämodynamische Antwort des Körpers kann davon jedoch nicht erfasst werden. Dies limitiert klar die Eignung der Entropie zur Anwendung bei der Schmerzprädiktion und zur Beurteilung der analgetischen Komponente der Anästhesie bei Patienten.⁴⁰

1.9. Postoperative Schmerzbewertung

Kinder leiden auf selbe Weise wie Erwachsene unter postoperativem Schmerz. Insbesondere Faktoren wie Angst, die Art der Bewältigungsmöglichkeit und das Fehlen von sozialem Rückhalt durch Angehörige können den körperlich empfundenen Schmerz von Kindern negativ verstärken. Die Schmerzbewertung ist bei jeglicher Patientenbehandlung eine zentrale Herausforderung und wird weithin als integraler Bestandteil einer effektiven Schmerzbehandlung angesehen. In der postoperativen Phase ist die durch Befragung des Patienten und dessen Selbsteinschätzung der Schmerzstärke erhaltene Bewertung der Schmerzqualität und -intensität der bevorzugte Weg der aussagekräftigen Schmerzbeurteilung. Die gängigen Methoden beruhen dabei allesamt auf einer Objektivierung der Schmerzintensität mittels von Patienten erhaltenen, subjektiven Graduierung des Schmerzes. Diese Selbsteinschätzung aber als primäre Quelle der Schmerzbewertung steht nicht immer zur Verfügung. So können Kleinkinder, geistig eingeschränkte Patienten und Patienten mit einem medizinischen Status, der es ihnen nicht erlaubt, ihre eigenen Schmerzen adäquat zu

³⁹ Ähnlich Tabelle 1 “GE Healthcare Quick Guide, Entropy.” Clinical View, clinicalview.gehealthcare.com/download.php?obj_id=318

⁴⁰ Weil, Grégoire, Sylvie Passot, Frédérique Servin und Valérie Billard. “Does Spectral Entropy Reflect the Response to Intubation or Incision during Propofol-Remifentanil Anesthesia?” *Anesthesia and Analgesia* 106, no. 1 (2008): 152–159

kommunizieren, keine direkten Angaben über ihre Schmerzen gegenüber dem medizinischen Personal machen. Daher wurden eine Reihe von Schmerzbewertungsschemata, die auf der Bewertung von Verhalten (z.B. Gesichtsausdruck, Körperbewegungen, Weinen) und physiologischen Parametern (z.B. Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Blutdruck) beruhen, entwickelt. Eine der meistverwendeten Skalen im Bereich der Pädiatrie ist hierbei die „Face, Legs, Activity, Cry and Consolability“-Skala (FLACC). In diese fließen fünf Verhaltensparameter ein, die jeweils mit einem Wert von 0 bis 2 bewertet werden (siehe Tabelle 4, Seite 20). Dies resultiert in einem Maximalwert von 10.⁴¹

Kategorie	Bewertung		
	0	1	2
Face (Gesicht)	Kein bestimmter Gesichtsausdruck oder Lächeln	Manchmal Grimassieren, Zurückziehen, Desinteressiert	Kinnzittern, Zähneknirschen
Legs (Beine)	Neutraler, altespezifischer Muskeltonus	Rastlos, angespannter Muskeltonus	Treten, Beine angespannt und zum Körper gezogen
Activity (Aktivität)	Ruhig darliegend, neutrale Position, leichte Bewegungen	Schaukelnde Bewegungen, angespannt	rastlos, überspannte Haltung
Cry (Weinen)	Kein Weinen (wach oder schlafend)	Jammern, Wimmern	Durchgehendes Weinen oder Schreien
Consolability (Tröstbarkeit)	Entspannt und ruhig	Tröstbar und ablenkbar durch Berührung, Umarmen und beruhigendes Ansprechen	Schwierig bis nicht beruhigbar

Tabelle 4: FLACC-Skala⁴²

⁴¹ Breivik, H, P C Borchgrevink, S M Allen, L A Rosseland, L Romundstad, E K Breivik Hals, G Kvarstein und A Stubhaug. "Assessment of Pain." *British Journal of Anaesthesia* 101, no. 1 (2008): 17–24.

⁴² Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. "The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children." *Pediatric Nursing* 23, no. 3 (1997): 293–297.

Die „Face Pain Scale – Revised“ (FPS-R) ist eine Skala zur geleiteten Selbsteinschätzung der Schmerzintensität und wurde zur Anwendung in der Pädiatrie entwickelt. Dabei kann die Schmerzintensität in der gebräuchlichen Spannweite von 0 bis 10 angegeben werden. Wegen ihrer subjektiven Natur ist die primär zu bevorzugende Schmerzbewertung die Selbsteinschätzung durch den Patienten. Die Mehrzahl der Kinder ab dem 5. Lebensjahr können, wenn das richtige „Werkzeug“ zur Abfrage der Schmerzstärke verwendet wird, eine glaubwürdige Einschätzung abgeben. Die FPS-R besteht aus sechs Gesichtern, wobei jedes weitere Gesicht von links nach rechts eine steigende Schmerzintensität widerspiegelt. Dabei wird das erste Gesicht mit 0 bewertet und zeigt einen neutralen Gesichtsausdruck, der die Abwesenheit von Schmerz darstellt. Das Gesicht ganz rechts wird mit 10 bewertet und mit der höchsten Schmerzintensität gleichgesetzt (siehe Abbildung 4, Seite 21).

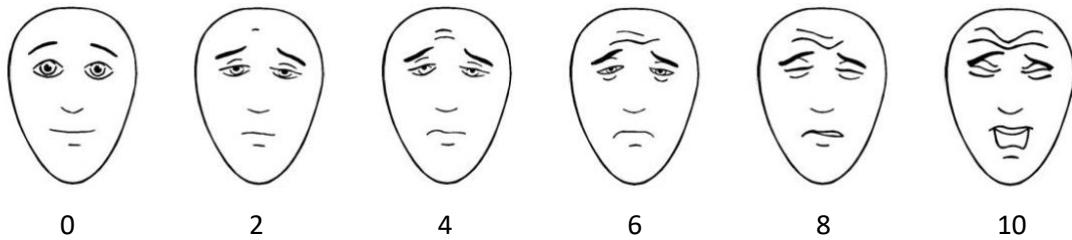


Abbildung 4: FPS-R⁴³

Die numerische Schmerzskala (engl. *numeric pain scale*) bedient sich ganzer Zahlen, um die Schmerzintensität zu bestimmen. Dabei wird der Patient gebeten, seinen Schmerz auf einer Skala von 0 bis 10 einzutragen. 0 gibt hierbei an, dass der Patient keinen Schmerz spürt, 10 ist der für den Patienten jeweils stärkste vorstellbare Schmerz. Zur visuellen Unterstützung wird dem Patienten dabei oft eine abgedruckte Linie gezeigt. Links ist der Wert 0 abgebildet, ganz rechts auf der Linie die Zahl 10. Der Vorteil ist die einfache Verständlichkeit dieser Schmerzskala, sobald ein Gefühl für den Wert von Zahlen beim Patienten vorliegt. So können auch Kinder im Grundschulalter gut mit dieser Art der Schmerzskala eine Einschätzung der Schmerzintensität abgeben.⁴⁴

⁴³ International Association for the Study of Pain (IASP): <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1823&navItemNumber=1119>

⁴⁴ Ibid.

2. Material und Methoden

2.1. Ziel der Studie

Schmerz ist eine aktiv erlebte Antwort des Körpers auf einen Stimulus und kann daher per definitionem nicht als solcher bei anästhesierten Patienten erlebt werden, wenn die durch den Anästhesisten eingeleitete Hypnose ausreichend tief ist. Trotzdem zeigen auch anästhesierte Patienten klare körperliche Reaktionen auf einen Schmerzreiz. Diese intraoperative Schmerzantwort scheint allerdings durch die Administration der Anästhesie abgeschwächt zu werden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass es eine gewisse Balance zwischen schmerzhaften Stimuli und antinozizeptiv wirkenden Stimuli während chirurgischer Operation und Anästhesie gibt. Nozizeption, im Sinne der sympathischen Antwort des Nervensystems auf Stimuli während des bewusstlosen Zustandes eines Patienten bei einer Operation oder bei anderen schmerzhaften Reizen im klinischen Umfeld, wurde als Entschlüsselung und Interpretation von Schmerzreizen auf neuronaler Ebene definiert. Dabei wird im Besonderen zwischen Nozizeption als physiologischem Prozess und Schmerz als bewusst interpretierter und wahrgenommener, subjektiver Sinneswahrnehmung unterschieden.⁴⁵

Die auch unter Allgemeinanästhesie fortbestehenden neuronalen Vorgänge der Kodierung und Verarbeitung der zugrundeliegenden Reize, zusammengefasst unter dem Begriff „Nozizeption“, finden also weiterhin statt und können dem Monitoring der Körperantwort des Patienten auf Schmerzreize in der Anästhesie dienen.

Die Allgemeinanästhesie oder auch Vollnarkose setzt sich dabei aus der Summe verschiedenster Bestandteile wie eingeschränkter Anspannung und Aktivität der Muskulatur durch Muskelrelaxation, Hypnose, Amnesie, der Überwachung und Beeinflussung des autonomen Nervensystems und der Dämpfung von Stressantworten des Körpers auf gesetzte Schmerzreize während des operativen Eingriffs zusammen (siehe „*Die Komponenten der Allgemeinanästhesie*“, Seite 5). Einige der oben genannten Faktoren, wie zum Beispiel die Muskelrelaxation und die Abwesenheit von Bewegungen des Patienten, können dabei relativ einfach beurteilt werden, so auch die Hypnotie durch Auswertung von EEG-Signalen (siehe „*Entropie zum Monitoring der Hypnotie*“, Seite 17). Derjenige Faktor der Anästhesie, der jedoch weiterhin äußerst schwierig zu beurteilen ist, ist die Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption. Die intraoperative Nozizeption des anästhesierten Patienten wird hierbei vor allem durch die Beobachtung vegetativer Parameter durch den

⁴⁵ Marwan N. Baliki und A. Vania Apkarian, „Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection.“ *Neuron* 87, no. 3 (2015): 474–491.

Anästhesisten beurteilt. Dazu gehören klinische Zeichen einer erhöhten Aktivität des autonomen Nervensystems als Hinweis einer gesteigerten physiologischen Stressantwort des Körpers wie Tränenfluss, Schweißproduktion und die Variablen der hämodynamischen Stabilität (z.B. Blutdruck, Puls, Herzzeitvolumen, Atemfrequenz).

Ein wirksames antinozizeptives Management ist eine wichtige Komponente der balancierten Anästhesie und scheint den postoperativen Verlauf zu verbessern. Die augenscheinlichste potentielle Folge eines ungenügenden intraoperativen Schmerzmanagements ist ein übermäßig starker postoperativer Schmerz des Patienten. Darüber hinaus kann eine inadäquate Schmerzbehandlung inflammatorische, humorale und immunologische Ungleichgewichte bewirken.

Die Anästhesie bedient sich, wie weiter oben beschrieben, gut untersuchter und validierter Methoden der Messung der Hypnotie und Muskelrelaxation bzw. des neuromuskulären Monitorings (*Relaxometrie*), welche standardmäßig im klinischen Alltag eingesetzt werden. Ein spezifischer Monitor für die Analgesie fehlt jedoch trotz zahlreicher Ansätze der letzten Jahre immer noch.⁴⁶ Der Anästhesist greift vor allem auf klinische Zeichen wie Blutdruck und Herzfrequenz zurück, um den Bedarf für die intraoperative Gabe von Analgetika einzuschätzen. Wie bereits zuvor dargelegt, sind diese eben erwähnten Vitalparameter jedoch sehr unspezifisch und werden durch eine Reihe von Faktoren, die nicht Teil der akuten Schmerzantwort ist, beeinflusst. Deren Interpretation ist stark von Erfahrung und Gewichtung durch den Anästhesisten abhängig. Daher ist ein mehr objektiv zu bewertender Messwert für die Stärke und Güte der Analgesie wünschenswert.

Der SPI, der die kardiale und sympathische Aktivität reflektiert und so Parameter der Analgesietiefe beinhaltet, scheint dabei vielversprechend. Zwar konnte gezeigt werden, dass der SPI auf intraoperative Stimuli, wie zum Beispiel Hautschnitte, reagiert, jedoch ist dieser Wert wegen zu vieler störender Einflüsse kein adäquater Wert für die Messung der Schmerzstärke im Wachzustand des Patienten. So ist das Aufwachen ein starker Stimulus für das sympathische Nervensystem.

In einer vorangegangenen Studie von Ledowski et al. am Royal Perth Hospital⁴⁷ konnte gezeigt werden, dass der SPI ein signifikant validierter prädiktiver Wert für die Bestimmung von postoperativen Schmerzen im Aufwachraum ist, wenn die SPI-Messung kurz vor Ende der Operation, wenn der stärkste schmerzhafte Stimulus beendet ist und nur noch die Wundschließung erfolgt, durchgeführt wird. Dabei wurde ein Grenzwert von SPI > 30 bestimmt, um zwischen mildem bis moderatem postoperativen Schmerz und starkem postoperativem Schmerz zu unterscheiden. Zwar ist dies ein vielversprechendes

⁴⁶ Ledowski, Thomas. "Analgesia Nociception Index (ANI) to Predict Intraoperative Haemodynamic Changes : Results of a Pilot Study." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 58, no. 3 (2015): 74–79.

⁴⁷ Ledowski, T, J Burke und J Hruby. "Surgical Pleth Index: Prediction of Postoperative Pain and Influence of Arousal." *British Journal of Anaesthesia* 117, no. 3 (2016): 371–374.

Ergebnis, jedoch wurde noch keine Studie durchgeführt, die einen Grenzwert des SPI für die Prädiktion von Schmerzen bei Kindern unterschiedlicher Altersgruppen zu bestimmen versucht.

Ziel der Studie war es, einen optimalen prädiktiven SPI-Grenzwert für die jeweilige Unterscheidung zwischen keinem Schmerz/mildem bis moderatem Schmerz und starkem postoperativen Schmerzempfinden bei Kindern im Alter zwischen 2 und 16 Jahren zu finden, welche eine elektive oder notfallmäßige Operation durchliefen. Dafür wurde sowohl der Grenzwert mit der kombinierten höchsten Sensitivität als auch Spezifität gesucht. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die während der operativen Messung des SPI erhaltenen Werte eine ausreichende prädiktive Aussagekraft über die postoperative Schmerzstärke im Aufwachraum bei Kindern unterschiedlicher Altersgruppen in unterschiedlichen physiologischen und mentalen Entwicklungsstadien darstellen.

Die Studie (Akronym „CIPS“: Comfort Index Post Surgery) wurde unter Koordination und Aufsicht von Professorin Britta Regli von Ungern-Sternberg (University of Western Australia, Princess Margaret Hospital (PMH)) und Professor Thomas Ledowski (University of Western Australia, Royal Perth Hospital (RPH)) am Princess Margaret Hospital (*Perth, Western Australia, Australien*) von August 2016 bis Januar 2017 durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine offen angelegte, prospektive beobachtende Studie.

2.2. Studienablauf und Studiendesign

2.2.1. Studienablauf

Gemessen und aufgezeichnet wurden SPI, SE, systolischer/diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Druck, Puls und Sauerstoffsättigung während der letzten fünf Minuten der Operation, bevor die Ausleitung der Anästhesie induziert wurde. Anschließend wurde die jeweilige Schmerzintensität der Patienten alle 5 Minuten im Aufwachraum auf einer Skala mit ganzen Zahlen von 0 bis 10 bestimmt (0: kein Schmerz; 10: stärkster vorstellbarer Schmerz), sobald der Patient wach und orientiert war. Dafür wurden jeweils altersgruppenspezifische Schmerzskalen verwendet (*siehe „Postoperative Schmerzbewertung“, Seite 19*).

Alle Patienten erhielten eine routinemäßige Anästhesie mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran ($C_4H_3F_7O$). Dies zeichnet sich durch eine geringe sympathoadrenerge Reaktion und so durch einen geringen Einfluss auf die kardiovaskuläre Stabilität des Patienten aus (z.B. im Vergleich zu Desfluran/Isofluran), was so z.B. zu einem Blutdurckanstieg und einer Tachykardie führen könnte. Beides Parameter die entscheidend die Validierbarkeit der SPI-Messung negativ beeinflussen

könnten.⁴⁸ Die Anästhesie wurde dabei, nach Entscheidung des Anästhesisten, über eine Larynxmaske oder endotracheale Beatmung durchgeführt. Bei allen Patienten wurde eine standardmäßige anästhetische Überwachung durchgeführt. Zusätzlich wurde die SE mittels auf Stirn und Schläfe angebrachter Sensoren (GE, Helsinki, Finnland) abgeleitet. Die Art der Durchführung der Anästhesie bzw. der medizinischen Behandlung wurde dabei nicht durch die Studienteilnahme des Patienten beeinflussend korrigiert. Es wurden lediglich Kinder rekrutiert, bei denen eine Anästhesie mittels Aufrechterhaltung durch Sevofluran und/oder regionaler Anästhesie durch den Anästhesisten geplant war.

Analgetika und Anästhetika konnten jederzeit perioperativ verabreicht werden (Ausnahmen im Studienprotokoll: *siehe „Ausschlusskriterien“, Seite 28*). Wurden Medikamente verabreicht, die ein Ausschlusskriterium im Studienprotokoll darstellten, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen und bereits gesammelte Daten dieser Patienten nicht für die weitere statistische Evaluation der Studienergebnisse herangezogen (*siehe unten*).

Während der erwarteten letzten 5 Minuten der Operation wurde die Messung und Aufzeichnung durchgeführt. Die Messung der oben erwähnten Parameter fand also in den 5 Minuten vor Beginn der Ausleitung der Anästhesie statt. SE sollte dabei bei < 60 gehalten werden, der stärkste operative Stimulus bereits beendet sein und nur noch Wundschließung seitens der Chirurgie durchgeführt werden, um den schmerzhaften Stimulus und störende Beeinflussungen durch Stimulation des autonomen Nervensystems möglichst gering zu halten. Die erhaltenen Messwerte wurden von den am PMH üblichen anästhetischen Standardmonitoren (Dräger, Lübeck, Deutschland und Philips, Amsterdam, Niederlande) und den portablen, für die SPI- und SE-Messung genutzten Monitoren (General Electrics, Helsinki, Finnland) auf ein Formblatt (*siehe „Anhang“, Seite 51*) übertragen und später in die Datenbank auf den Patienten übertragen.

⁴⁸ Jiaxuan He et al., “Effect of Desflurane versus Sevoflurane in Pediatric Anesthesia: A Meta-Analysis,” *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 18, no. 2 (2015): 199–206.

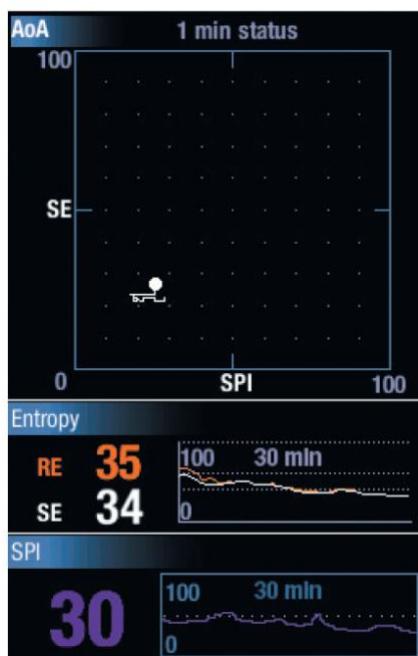


Abbildung 5: Darstellung des SPI Monitors (unten), sowie der Entropie (mitte) und des Adequacy of Anesthesia Diagramms (oben)⁴⁹

Nach Beendigung der Messungen begann die Ausleitung der Anästhesie ($SE \geq 60$), soweit vom Anästhesisten als adäquat angesehen, und der Patient wurde, entweder im Operationssaal oder im Aufwachraum, extubiert. Geschwindigkeit oder Ablauf der Ausleitung und Extubation des Patienten durch den Anästhesisten wurden dabei nicht durch die Teilnahme an der Studie beeinflusst.

Im Aufwachraum wurde, gemäß klinischer Routine am PMH, die Schmerzintensität des Patienten auf einer Skala von 0 bis 10 eingeschätzt. Dies geschah alle 5 Minuten in einem Zeitraum von 15 Minuten, sobald der Patient als wach und orientiert befunden wurde. Dafür wurden die in der klinischen Routine gängig angewandten, altersgruppenspezifischen Skalensysteme verwendet. Je nach Alter und geistiger Reife kamen dabei, mit Ausnahmen, folgende Skalen zum Einsatz: Altersgruppe von 2 bis 3 Jahren: FLACC, Altersgruppe von 4 bis 8 Jahren: FPS-R. In der Altersgruppe von 9 bis 16 Jahren wurde die Schmerzintensität mittels einer numerischen Skala von 0 bis 10 durch direkte Befragung des Patienten erhoben.

Die postoperative Schmerzbehandlung wurde nicht durch die Studienteilnahme beeinflusst.

⁴⁹ Abbildung übernommen aus: Oriflame Annual Report, "Quick Guide." Dezember (2013).

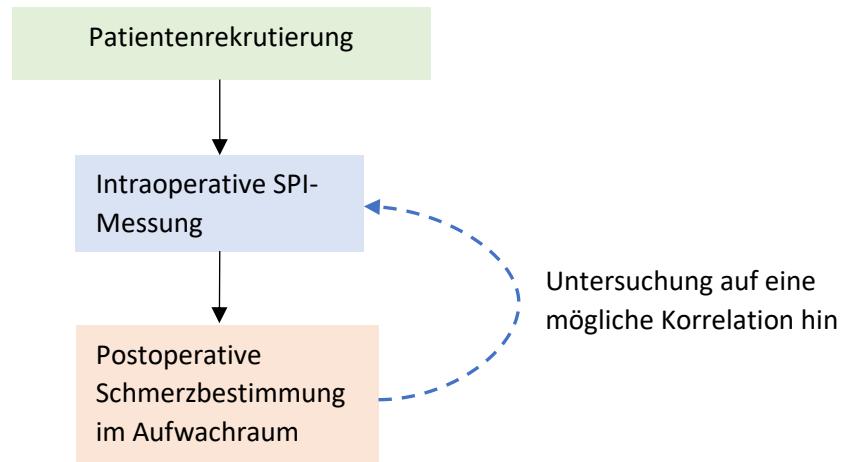


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Ablaufs der Datengewinnung

2.2.2. Rekrutierungskriterien

Rekrutiert wurden, jeweils am Tag der Operation, 105 männliche oder weibliche Patienten zwischen 2 und 16 Jahren, die für eine geplante oder notfallmäßig durchgeführte Operation vorgesehen waren. Diese wurde dabei vom Anästhesisten jeweils unter Sevofluran-Aufrechterhaltung und Beatmung über Larynxmaske oder endotrachealer Intubation geleitet. Alle Patienten hatten einen Risikofaktor von I bis III nach dem in der Anästhesie gängigen Klassifikationssystem der *American Society of Anesthesiology* (ASA Score) zur Abschätzung des perioperativen Risikos:⁵⁰

- ASA 1: normaler Patient ohne sonstige Gesundheitsrisiken
- ASA 2: Patient mit leichter Erkrankung ohne Leistungseinschränkungen
- ASA 3: Patient mit schwerer Erkrankung mit deutlicher Leistungseinschränkung
- ASA 4: Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung
- ASA 5: Moribunder Patient, ein Überleben der nächsten 24h ohne Operation ist unwahrscheinlich
- ASA 6: verstorbener Patient mit festgestelltem Hirntod, Organe können zur Spende entnommen werden

⁵⁰ siehe: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>

2.2.3. Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten neben fehlendem Einverständnis der Erziehungsberechtigten (oder, wo altersentsprechend angebracht, dem zusätzlichen Einverständnis des minderjährigen Patienten), einem Lebensalter des Patienten am Tag der Operation von < 2 oder > 16 Jahren eine Reihe medizinischer Gegebenheiten, welche Einfluss auf das sympathisch-vagale Gleichgewicht haben könnten und/oder eine adäquate Messung der verlangten Parameter oder die postoperative Schmerzintensitätsbestimmung negativ im Sinne der Studie beeinflussen könnten. Dazu gehörten moderate bis schwere geistige Retardierung oder mentale Einschränkungen anderer Art, schwere periphere oder kardiale Neuropathien (primärer oder sekundärer Genese) und kardiale Symptome, Vorerkrankungen oder Medikationen mit Einfluss auf das sympathische bzw. periphere Nervensystem. Daher schloss das Tragen eines Herzschrittmachers, die prä- oder intraoperative Behandlung mit vasoaktiven Medikamenten und die perioperative Gabe von Ketamin (starke sympathomimetische und analgetische Komponente) die Teilnahme an der Studie aus. Auch die Verwendung von Betablockern oder Clonidin entweder als Prämedikation oder als Medikation während des chirurgischen Eingriffs stellte wegen der ausgeprägten Wirkung auf das sympathische Nervensystem und die kardiale Funktion ein Ausschlusskriterium dar. Muskeltonusstabilisierende Medikamente, welche einen starken Einfluss auf die Aktivität des parasympathischen Nervensystems haben, wie Neostigmin, Atropin und Glycopyrronium, sollten erst nach der 15-minütigen Beobachtungszeit im Aufwachraum verabreicht werden. Propofol durfte nicht während der 5-minütigen Messung der Parameter gegeben werden. Bei Gebrauch eines Tourniquets während der Operation musste dieses vor Messbeginn abgeschaltet werden.

2.2.4. Rekrutierungsablauf

Die Patienten konnten zu jeder Zeit aus der Studie aussteigen, und die jeweiligen bereits aufgenommenen Datensätze wurden sofort gelöscht. Wurde eines der oben genannten Ausschlusskriterien erfüllt, wurden die Patienten von vornherein nicht in die Studie aufgenommen bzw. sofort aus der Studie ausgeschlossen. Eventuell bereits erhaltene Daten wurden nicht weiter bei der Auswertung der Studienergebnisse berücksichtigt.

Bevor an die einzelnen Patienten, die für die Rekrutierung der Studie in Frage kamen, herangetreten wurde, wurde das Einverständnis des jeweils behandelnden Anästhesisten eingeholt. Die gesetzlichen Vertreter der Patienten wurden über den Verlauf in Anwesenheit des Kindes aufgeklärt und deren

mündliches und schriftliches Einverständnis eingeholt. Zuvor wurde ihnen ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben, sich über die Studie mittels des gegebenen Informationsblatts zu informieren und gegebenenfalls aufkommende Fragen zu stellen.

Da durch die Studienteilnahme zu keiner Zeit ein erhöhtes Risiko für den Patienten bestand, wurden neben den in der jeweiligen klinischen Situation üblichen Maßnahmen keine weiteren Sicherungsmaßnahmen ergriffen.

2.2.5. Geplante Methoden der statistischen Auswertung

Insgesamt nahmen 105 Patienten an der Studie teil. Sie wurden jeweils in 3 Altersgruppen eingeteilt. Für jede Altersgruppe wurden 35 Kinder rekrutiert. Die jüngste Altersgruppe bestand aus Kindern im Alter zwischen 2 und 3 Jahren. Kinder zwischen 4 und 8 Jahren waren Teil der mittleren Altersgruppe. Die älteste Altersgruppe erfasste Kinder im Alter zwischen 9 und 16 Jahren. Die Einteilung in verschiedene Altersgruppen erfolgte, um entwicklungsbedingten und altersabhängigen physiologischen Unterschieden, insbesondere im Bereich des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, und dessen jeweilige Antwort auf intraoperative Stressreize gerecht zu werden.

Bei der Studie handelte es sich um eine Pilotstudie. Aus Mangel an ähnlichen Studien zur Abschätzung etwaiger „drop-outs“ wurde darauf abgezielt, die Studie mit jeweils 30 Patienten in jeder Altersgruppe durchzuführen. Die statistische Verteilung der am Ende der Operation gemessenen SPI-Werte bei Kindern war vor der Studie also als unbekannt anzusehen, und so wurde die maximale Anzahl von Kindern pro Gruppe rekrutiert, die für eine Pilotstudie dieser Art angemessen ist ($n = 30$). Eine Studienpopulation von $n = 30$ ist eine generell akzeptierte Größe, um im Rahmen einer Pilotstudie die klinische Anwendbarkeit und Signifikanz eines Messmonitors für die Schmerzintensität und Schmerzprädiktion zu untersuchen. Da bei vorangegangenen Studien, die mit erwachsenen Patienten durchgeführt wurden, 7% der Daten nicht im Sinne des jeweiligen Studienprotokolls analysiert werden konnten (sei es wegen technischer Probleme oder etwaiger Verstöße gegen das Studienprotokoll)⁵¹ und diese Anzahl erfahrungsgemäß bei ähnlichen Studien in der Pädiatrie bei Kindern etwas höher ausfällt, wurden pro Altersgruppe $n = 35$ Kinder rekrutiert. Dies erlaubt einen Datenverlust von ca. 15%.

⁵¹ Ledowski, T, J Burke und J Hruby. "Surgical Pleth Index: Prediction of Postoperative Pain and Influence of Arousal." *British Journal of Anaesthesia* 117, no. 3 (2016): 371–374.

Die statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte nach Untersuchung auf eine Normalverteilung mit Hilfe des K-S-Tests (IBM SPSS Statistics, Version 20 (IBM Australia, St. Leonards, NSW)). Je nach Ergebnis des K-S-Tests wurden die normalverteilten Daten als Mittelwert der Standardabweichung dargestellt; Daten, die nicht der statistischen Normalverteilung folgten, wurden als Median (25./75. Perzentile) beschrieben. Für die weitere Datenanalyse der gewonnenen Messwerte des SPI, Blutdrucks, Pulses usw. (siehe „*Studienablauf*“, Seite 24) wurde der Mittelwert oder Median genutzt. Um eine mögliche Korrelation zwischen SPI und den im Aufwachraum erhaltenen Schmerzintensitäten zu untersuchen, wurde sowohl der höchste der drei erhaltenen Schmerzwerte, als auch der Mittelwert bzw. Median genutzt. Dies geschah entweder mittels Rangkorrelationskoeffizient (*Spearmans Rangkorrelationskoeffizient*) oder mittels Pearson-Test, je nach Angemessenheit. Um die erhaltenen Schmerzwerte binär darzustellen, wurde ein Wert zwischen 0 und 3 als kein/milder Schmerz angesehen und ein Wert im Bereich zwischen 4 und 10 als moderater bis schwerer Schmerz. Die Berechnung der Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating characteristic (ROC)) ermöglichte dabei die Überprüfung von Sensitivität und Spezifität verschiedener SPI-Werte und deren Prädiktionsmöglichkeit für moderaten bis schweren postoperativen Schmerz im Aufwachraum. Der SPI-Wert mit der höchsten Sensitivität als auch Spezifität wird als Grenzwert für die Prädiktion von moderatem bis schwerem Schmerz gesetzt und für spätere Analysen verwendet (positiver und negativer Vorhersagewert). Ein positiver Vorhersagewert von > 75% wurde dabei als klinisch relevant angesehen. Statistische Signifikanz wurde mit einem Alpha-Fehler von 5% und einem Beta-Fehler von 20% festgelegt. Die Nullhypothese (H_0) war dabei: „Der intraoperativ vor Erwachen des Patienten gemessene Surgical Pleth Index kann akuten moderaten bis schweren Schmerz im Aufwachraum nicht vorhersagen“. Die Ermittlung eines optimalen SPI-Grenzwertes geschah mittels ROC-Kurve in Verbindung mit dem Youden-Index ($Youden\text{-}Index = Sensitivität + Spezifität - 1$) bei höchster kombinierter Sensitivität und Spezifität. Dieser Index wird üblicherweise zur Bestimmung eines geeigneten Cut-off-Wertes bei nicht-dichotomen Ergebnissen eines diagnostischen Tests verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Ethische Aspekte

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Princess Margaret Hospital for Children (EP2016085) und der University of Western Australia (RA/4/1/8634) genehmigt. Eine Registrierung des Studienprotokolls fand bei dem Australian New Zealand Clinical Trials Registry

(ACTRN12616001139460) statt. Während der Durchführung der Studie wurden keine Nebenwirkungen oder Beschwerden von Seiten der Patienten oder durch deren gesetzliche Vertreter registriert. Von etwaigen Schäden durch das Platzieren der für die Studie nötigen Elektroden und Messsonden am Körper der Kinder war nicht auszugehen. Wie bereits beschrieben, wurde die postoperative Schmerzbehandlung durch das Klinikpersonal zu keiner Zeit von der Studienteilnahme des Patienten beeinflusst oder gegenüber dem Standardprotokoll der Anästhesie im PMH im Aufwachraum (PACU) verändert. Die erhobenen personenbezogenen Daten der Patienten wurden vor Analyse entpersonalisiert und mit einer fortlaufenden Studienteilnehmernummer versehen. Die Datenformulare der Patienten werden für 20 Jahre in abgeschlossenen Karteischränken im Department of Anaesthesia and Pain Management am Princess Margaret Hospital, Perth, Australien, aufbewahrt. Die elektronischen Datenbanken für die statistische Analyse sind auf passwortgeschützten Computern im Princess Margaret Hospital gespeichert.

Die Studie wurde von den Untersuchern finanziert und wurde durch die Bereitstellung zweier freier Leihgaben in Form zweier Anästhesiemonitore durch GE Healthcare Australia unterstützt.

3.2. Studienergebnisse

Wie im Studienprotokoll festgelegt, wurden 105 Kinder im Rahmen der Studie rekrutiert. Wegen Verstößen gegen das Protokoll oder wegen technischer oder patienten- bzw. operationsbedingter Schwierigkeiten bei der Datenmessung wurden 12 Patienten aus der Analyse der Ergebnisse ausgeschlossen. Insgesamt wurden also die gewonnenen Datensätze von 93 rekrutierten Patienten in die statistische Auswertung einbezogen. Hierbei wurden 31 Kinder der jüngsten Altersgruppe (2-3 Jahre), 28 Patienten aus der mittleren Altersgruppe (4-8 Jahre) und 34 Patienten der ältesten Altersgruppe (9-16 Jahre) für die Auswertung herangezogen. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer und für die Auswertung herangezogenen Patienten lag dabei bei 7,5 Jahren. Weitere Charakteristika wie ASA-Score, Geschlecht, Art der Regionalanästhesie, etwaige Gabe von Stickstoffmonoxid während der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie und der jeweils höchste im Aufwachraum erhaltene Schmerzwert sind dabei der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 5, Seite 32) zu entnehmen.

Altersgruppe	Anzahl (n)	ASA (n)	Geschlecht (n)	Regionalanästhesie (n)	Stickstoffgabe (n)	Höchster Schmerzwert (n)
2-3 Jahre	31	1: 19 2: 10 3: 2	Männlich: 23 Weiblich: 8	Keine: 6 Epidural: 3 Regional: 3 Lokal: 19	Ja: 14 Nein: 17	0: 15 1-3: 7 4-5: 6 6-10: 3
4-8 Jahre	28	1: 19 2: 9 3: 0	Männlich: 18 Weiblich: 10	Keine: 3 Epidural: 4 Regional: 1 Lokal: 20	Ja: 17 Nein: 11	0: 10 1-3: 14 4-5: 1 6-10: 3
9-16 Jahre	34	1: 22 2: 11 3: 1	Männlich: 16 Weiblich: 18	Keine: 3 Epidural: 0 Regional: 1 Lokal: 30	Ja: 22 Nein: 12	0: 8 1-3: 14 4-5: 5 6-10: 7
Σ	93	1: 60 2: 30 3: 3	Männlich: 57 Weiblich: 36	Keine: 12 Epidural: 7 Regional: 5 Lokal: 69	Ja: 53 Nein: 40	0: 33 1-3: 35 4-5: 12 6-10: 13

Tabelle 5: Anzahl der Patienten jeder Altersgruppe nach ASA (American Society of Anesthesiology risk score), Geschlecht, Gebrauch von Regionalanästhesie, Gebrauch von Stickstoff und dem höchsten Schmerzwert (0-10), welcher in den ersten 15 Minuten nach Aufnahme in PACU gewonnen wurde.

Von den insgesamt durchgeführten chirurgischen Eingriffen, während derer der SPI abgeleitet wurde, waren 16 HNO-chirurgische Eingriffe, 10 allgemeinchirurgische Operationen, 19 orthopädische Eingriffe, 20 plastische Operationen, 13 im Feld der Urologie durchgeführte Operationen. Weitere 15 Operationen wurden in anderweitigen medizinischen Fachgebieten ausgeführt.

Über alle Altersgruppen hinweg zeigte sich, dass der SPI mit statistischer Signifikanz höher war, wenn zwischen moderatem bis schwerem Schmerz (in PACU ermittelte Schmerzstärke von >3/10 mit der jeweils angewandten Schmerzbewertungsskala) und keinem bis mildem Schmerz (in PACU ermittelte Schmerzstärke von ≤0/3 mit der jeweils angewandten Schmerzbewertungsskala) unterschieden wurde: 39 (31/46) vs. 47 (40/51); P = 0,009.

Kinder allen Alters betrachtet, war die Fläche unter der ROC-Kurve, als statistische Testung, ob der SPI moderaten bis schweren Schmerz in PACU vorhersagen kann, bei 0,68 (unterer Grenzwert 0,56; oberer Grenzwert 0,8; P-Wert= 0,008). Der SPI mit der höchsten kombinierten Sensitivität (76%) und Spezifität

(62%), um moderaten bis schweren Schmerz in PACU vorherzusagen, war 40. Ein SPI von >40 hatte einen positiven Vorhersagewert (PPW) für moderaten bis schweren Schmerz in PACU von nur 42%. Ein SPI von <41 jedoch hatte einen relativ hohen negativen Vorhersagewert (NPW) von 87,5%, um statistisch signifikant Schmerz in der postoperativen Phase auszuschließen. Der Grenzwert für den SPI von 50, der in vorangegangenen Studien (s.o.) zur Anwendung kam, hatte in unserer Studienkohorte eine Sensitivität für moderaten bis schweren Schmerz von nur 24% (Spezifität 85%).

Der Gebrauch von Stickstoffmonoxid während der Generalanästhesie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Fläche unter der ROC-Kurve. Obwohl einige Kinder einen regionalen oder neuroaxialen Block erhielten, gab es in der hier beschriebenen Pilotstudie nur eine unzureichend große Anzahl an Patienten, um daraus einen aussagekräftigen Unterschied in der Höhe des SPI-Wertes oder von ROC-Charakteristiken zwischen Kindern mit bzw. ohne regionalen Block zu berechnen.

Bei der separaten Betrachtung der drei Altersgruppen konnte gezeigt werden, dass der SPI am Ende der Operation signifikant höher war, wenn der Schmerzwert in PACU moderat bis schwer war. In den verschiedenen Altersgruppen zeigten sich folgende Werte:

2-3 Jahre: SPI 47 (45/52); 4-8 Jahre: SPI 48 (48/60); 9-16 Jahre: SPI 42 (29/51). Der P-Wert lag in allen Altersgruppen bei 0,04.

Bei Kindern mit moderaten bis schweren Schmerzen in PACU gab es eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und dem SPI (Pearson-Korrelationskoeffizient $r: -0,42$; $P=0,03$). Die folgende *Tabelle* zeigt die Fläche unter der ROC-Kurve, den SPI-Grenzwert mit der jeweils höchsten Sensitivität und Spezifität, sowie die jeweiligen PPW und NPW jeder Altersgruppe.

Altersgruppe	ROC AUC (95% KI)	SPI-Grenzwert	Sensitivität/Spezifität (in %)	PPW (in %)	NPW (in %)
Alle Altersgruppen	0,68 (0,56 – 0,80)	40	76/62	42	87,5
2 – 3 Jahre	0,83 (0,68 – 0,98)	40	100/73	60	100
4 – 8 Jahre	0,71 (0,48 – 0,95)	39	100/52	19	91,7
9 – 16 Jahre	0,63 (0,43 – 0,83)	38	67/70	50	75

Tabelle 6: Fläche unter der "Receiver Operating Curve" (ROC AUC) für einen SPI-Grenzwert, der einen moderaten bis schweren Schmerz während der ersten 15 Minuten in PACU vorhersagt. Berechneter "best fit" SPI-Grenzwert (höchste Sensitivität/Spezifität), positiver prädiktiver Wert (PPW) und negativer prädiktiver Wert (NPW) für den SPI-Grenzwert zur Vorhersage/zum Ausschluss von moderatem bis schwerem Schmerz in PACU.

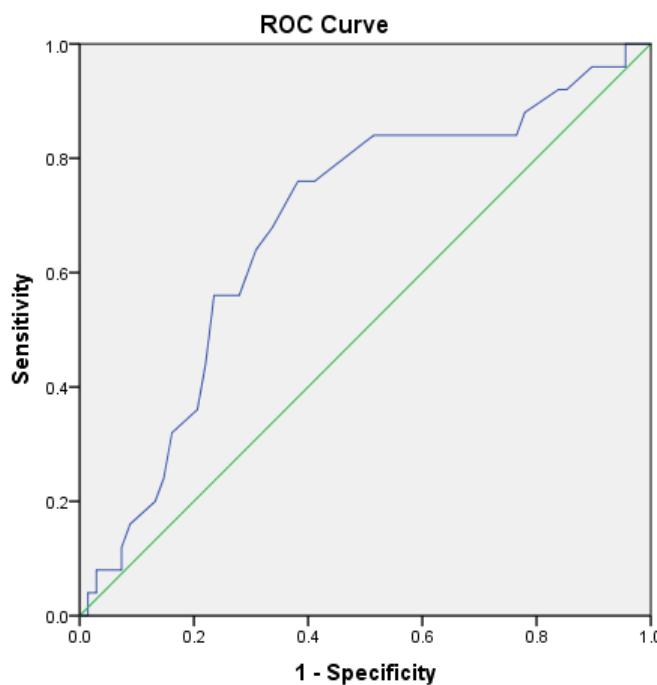


Diagramm 1: ROC-Kurve: alle Altersgruppen für einen SPI-Grenzwert, der einen moderaten bis schweren Schmerz während der ersten 15 Minuten in PACU vorhersagt. (AUC: 0,68; 95% KI (0,56 – 0,80)); y-Achse: Sensitivität, x-Achse: 1 - Spezifität

4. Diskussion

4.1. Interpretation der Studienergebnisse

Ergebnisse Key-Punkte:

- Ein **niedrigerer SPI-Zielwert** als bei zuvor durchgeführten Studien scheint sinnvoll
- **Intraoperative SPI-Werte** korrelieren mit der **postoperativen Schmerzstärke**
- Es konnte eine deutliche **negative Korrelation** von **SPI-Werten** und dem **Alter** der Kinder gezeigt werden

Der ermittelte Grenzwert des SPI, der am besten zwischen keinem Schmerz/mildem Schmerz und moderatem bis schwerem Schmerz in PACU unterscheiden konnte, war in etwa bei 40. Dabei konnten geringfügig höhere Werte bei den für die Studie rekrutierten Kindern der jüngsten Altersgruppe (2 bis 3 Jahre) im Vergleich zu Patienten der ältesten Altersgruppe (9-16 Jahre) für den am besten geeigneten Grenzwert des SPI aufgezeigt werden. Der in anderen Studien verwendete SPI-Grenzwert von 50 hatte in der von uns durchgeführten Studie keine statistisch signifikante Sensitivität oder Spezifität, um ein geeigneter Wert für die Vorhersage von moderaten bis schweren Schmerz in PACU zu sein. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich hierbei gut mit denen der bereits erwähnten, kürzlich veröffentlichten Studie von *Ledowski et al.* an erwachsenen Studienteilnehmern am *Royal Perth Hospital*⁵² vergleichen. Letztere ermittelte einen statistisch geeigneten Grenzwert von 30. Dies stärkt die Vermutung, dass in vorangegangenen Studien unangemessen hohe Zielwerte des *Surgical Pleth Index* bei der Untersuchung SPI-geleiteter Anästhesie angewandt wurden, und zwar sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Zwar konnte unter Verwendung des SPI 50 als Zielwert bei erwachsenen Patienten ein geringfügig positives Ergebnis oder zumindest ein unverändertes Ergebnis im Vergleich zu der standardmäßig durchgeführten Anästhesie ohne SPI-Verwendung erreicht werden, bei Kindern erwies sich die Anwendung dieses Zielwertes jedoch als zum Teil katastrophal im Sinne des Schmerzmanagements. Dies spiegelte sich in einem signifikant höheren Level an postoperativer Agitation und notwendiger Fentanyl-Gabe wider.⁵³

Letzteres kann dabei nicht als Beweis dafür angesehen werden, dass der SPI generell bei Kindern kein geeignetes Mittel der Schmerzprävention ist. Unsere hier beschriebene Studie, wie auch die von

⁵² Ibid.

⁵³ Ji Hye Park et al., "Comparison of Surgical Pleth Index – Guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children." *Anesthesiology* 122, no. 6 (2015): 1280–1287.

Ledowski et al. durchgeführte Studie an Erwachsenen⁵⁴, zeigt einen Zusammenhang zwischen intraoperativen Stimuli, denen der Patient ausgesetzt wird, den gemessenen SPI-Werten und den ermittelten postoperativen Schmerzstärken des Patienten. Die Tatsache, dass der in der hier beschriebenen Studie gefundene best-passende SPI-Wert über alle Altersgruppen hinweg bei 40 lag und der in früher veröffentlichten Studien verwendete SPI-Zielwert von 50 keine klinisch relevante Sensitivität oder Spezifität aufzeigt⁵⁵, um moderaten bis schweren Schmerz oder dessen Abwesenheit in PACU vorauszusagen, legt nahe, dass der Zielwert von 50 zu hoch bemessen war. Dies scheint vor allem bei Kindern der höchsten Altersgruppe der Fall zu sein. Die SPI-Werte zeigten hier eine signifikant negative Korrelation mit dem Alter bei Anwesenheit von akutem postoperativem Schmerz. Dies war zu erwarten, da schon seit längerem bekannt ist, dass das Alter ein starker Faktor bei der Steuerung der Herzaktivität durch das autonome Nervensystem (einer der Hauptparameter der SPI-Formel) ist.⁵⁶ Interessanterweise, und im Kontrast zu einer kürzlich veröffentlichten Studie an Erwachsenen⁵⁷, zeigten SPI-Werte von 40 oder darunter einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert (NPW) für die Abwesenheit von starkem Schmerz in PACU und einen sehr geringen positiven prädiktiven Wert (PPW) für die Vorhersage von moderatem bis schwerem Schmerz. Es scheint daher, dass bei der Anwendung des SPI in der Pädiatrie signifikanter postoperativer Schmerz ausgeschlossen werden sollte. Dies bedeutet, dass im klinischen Kontext nur 12,5% (6/48) der Kinder mit keinem/geringem Schmerz (≤ 3 auf der numerischen Schmerzskala) bei Aufnahme in PACU zu gering mit Opioiden medikamentiert worden wären, wenn der im OP niedrige SPI-Wert (≤ 40) als Maßstab für die intraoperative Opioid-Gabe gegen Ende der Operation benutzt worden wäre.

26 von 45 Kindern mit hohen SPI-Werten (> 40), welche als Indikator für starken postoperativen Schmerz stehen (>3), wären intraoperativ mit unnötig hohen Dosen an Schmerzmedikation behandelt worden, trotz deren geringen tatsächlich ermittelten Schmerzwerten in PACU.

Zwar ist die übermäßige Behandlung mit Opioiden aus naheliegenden und zuvor dargelegten Gründen nicht erstrebenswert, eine zu geringe Gabe, verbunden mit starken postoperativen Schmerzen des Patienten, scheint jedoch in unseren Augen als schwerwiegender im klinischen Kontext.

⁵⁴ Ledowski, T, J Burke und J Hruby. "Surgical Pleth Index: Prediction of Postoperative Pain and Influence of Arousal." *British Journal of Anaesthesia* 117, no. 3 (2016): 371–374.

⁵⁵ Ji Hye Park et al., "Comparison of Surgical Pleth Index – Guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children." *Anesthesiology* 122, no. 6 (2015): 1280–1287.

⁵⁶ O V Korkushko et al., "Autonomic Control of Cardiac Chronotropic Function in Man as a Function of Age: Assessment by Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability." *Journal of the Autonomic Nervous System* 32, no. 3 (1991): 191–198.

⁵⁷ Ledowski, T, J Burke und J Hruby. "Surgical Pleth Index: Prediction of Postoperative Pain and Influence of Arousal." *British Journal of Anaesthesia* 117, no. 3 (2016): 371–374.

Als Ergebnis konnte also gezeigt werden, dass der SPI bei Kindern im Alter von 2 bis 16 Jahren eine signifikante negative Korrelation mit dem jeweiligen Alter der Kinder aufwies. Des Weiteren waren die in unserer Studie gefundenen SPI-Grenzwerte zur Schmerzprädiktion deutlich geringer, als die in anderen Studien über SPI-geführte Anästhesie zuvor festgelegten Zielwerte.

Basierend auf unseren Ergebnissen scheint es wahrscheinlich, dass die zuvor veröffentlichten Studien zu hohe SPI-Zielwerte festgelegt hatten. Letzteres könnte die signifikant schlechteren klinischen Ergebnisse bei Kindern mit SPI-geführter Anästhesie in früheren Studien erklären.⁵⁸

4.2. Limitationen

4.2.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste Kinder im Alter von 2 bis 16 Jahren und wurde wie oben beschrieben in drei Altersgruppen eingeteilt. Diese Einteilung in drei Gruppen sollte dabei den unterschiedlichen physiologischen Entwicklungsstand der Patienten und deren unterschiedliche geistige Reife widerspiegeln. Hierdurch wurde versucht, möglicherweise vorliegende Unterschiede zwischen den Altersgruppen und deren Auswirkungen auf die Vorhersagekraft des SPI für die tatsächlich postoperativ erhobene Schmerzstärke herauszuarbeiten. Auch schien es, wie tatsächlich im geringen Maße an den obigen Zahlen für den „best-fit“ SPI-Grenzwert abzulesen, naheliegend, dass durch die starken physiologischen Unterschiede wie Größe, Herzzeitvolumen, Herzfrequenz etc. (die sich auch in einer unterschiedlichen Stressaktivität des sympathischen Nervensystems äußern) jeweils andere SPI-Grenzwerte zu finden.

Da jedoch innerhalb der Altersgruppen große entwicklungsbedingte Unterschiede in vielerlei Hinsicht bestanden (zum Beispiel in der Altersgruppe 9-16 Jahre: BMI von 14 kg/m² bis 33 kg/m² und Körpergewicht von 29,0 kg bis 86,4 kg reichend), scheint vielleicht eine Betrachtung und Analyse nach Einteilung der Kinder in verschiedene Entwicklungsgruppen sinnvoller als in Altersgruppen. Auch mag ein Kind von 8 Jahren vielleicht deutlich ähnlicher in seinen Merkmalen im Hinblick auf die Physiologie und Verwertbarkeit des SPI sein, wenn man es mit einem Neunjährigen vergleicht, als ein Kind von 16 Jahren.

⁵⁸ Ji Hye Park et al., “Comparison of Surgical Pleth Index – Guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children.” *Anesthesiology* 122, no. 6 (2015): 1280–1287.

Im Rahmen der Studienplanung hat man sich dennoch dafür entschieden, die Patienten in drei feste Altersgruppen einzuteilen, um dem klinischen Alltag im Hinblick auf das postoperative Schmerzassessment gerecht zu werden (siehe „*Postoperative Schmerzbewertung*“, Seite 19). Zudem scheint es zielführend, einen altersspezifischen SPI-Grenzwert zu finden und festzulegen, um so eine gute interindividuelle und einfache Vergleichbarkeit in der Kinderanästhesie zu finden.

4.2.2. Limitationen beim Studienaufbau und -ablauf

Die hier beschriebene Studie und ihre Methodik weist klare Grenzen und Schwächen auf. Zum einen wurde sie im Sinne einer Pilotstudie geplant, ohne eine formal erforderliche Studienteilnehmerzahl zu berechnen. Des Weiteren war die Prävalenz von keinem/geringem Schmerz im Vergleich zu moderatem bis schwerem Schmerz bei Eintreffen im Aufwachraum (PACU) über die drei Altersgruppen hinweg unterschiedlich verteilt. Dabei waren weniger Patienten mit starkem Schmerz in der Altersgruppe von 4-8 Jahren.

Zwar scheint die Verteilung der verschiedenen ermittelten Schmerzstärken auf den verwendeten Schmerzskalen über alle Altersgruppen hinweg aus der Perspektive einer klinischen Studie als akzeptabel, die oben erwähnte geringere Prävalenz unter den 4- bis 8-Jährigen könnte die statistische Analyse von ROC, PPW und NPW jedoch beeinflusst haben. Die klinische Beurteilung von Schmerz ist vor allem bei jüngeren Kindern eine Herausforderung und oft nur unter schwierigen Bedingungen zu ermitteln. Sie stellt meist eher einen mehr oder weniger groben Schätzwert als eine präzise Bestimmung der Schmerzstärke dar, insbesondere postoperativ.^{59 60} Es ist davon auszugehen, dass bei manchen Kindern das postoperative Delirium bzw. die postoperative Agitation die Bestimmung der tatsächlichen Schmerzstärke beeinflusst hat und so auch die ROC-Analyse der intraoperativ gemessenen SPI-Werte. So muss Schmerz, gerade in der Pädiatrie im Kontext eines multifaktoriellen Geschehens gesehen werden. Hier kann die in PACU getätigte Schmerzbewertung mit der der interoperative SPI verglichen wurde beeinflusst worden sein. Neben dem tatsächlichen physischen Schmerz kann die subjektive Schmerzempfindung des Kindes im Aufwachraum von Faktoren wie der ungewohnten Umgebung, dem Fehlen einer bekannten Bezugsperson und Angst geprägt gewesen sein. Eine genaue Trennung der tatsächlich durch den operativen Eingriff erzeugten Schmerzen und den anderen Komponenten ist in der Pädiatrie kaum möglich und daneben wohl nicht zielführend.

⁵⁹ Mason, Linda J. “Pitfalls of Pediatric Anesthesia,” http://www2.pedsanesthesia.org/meetings/2004winter/pdfs/mason_Pitfalls.pdf, (2004).

⁶⁰ Leila L Reduque, Susan T Verghese. “Paediatric emergence delirium.” *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 13, no. 2 (2013): 39–41.

Dies macht das Finden eines „objektiven“ Methode der Schmerzmessung insbesondere in der Kinderheilkunde schwierig.

Die Unterteilung in drei zuvor bestimmte Altersgruppen verhinderte eine genauere und detaillierte Analyse der Korrelation zwischen dem exakten Alter der Patienten und dem dazugehörigen SPI-Wert. Da jedoch die weiter oben beschriebenen, drei sehr unterschiedlichen Methoden der Schmerzmessung (FLAC, FSP-R und nummerische Schmerzskala) standardmäßig im *Princess Margaret Hospital for Children* (Perth, Australien) verwendet werden und dies auch in anderen Institutionen der Fall ist, war davon auszugehen, dass eine separate Analyse der Daten jeweils innerhalb der drei Altersgruppen ein robusteres Ergebnis liefern würde.

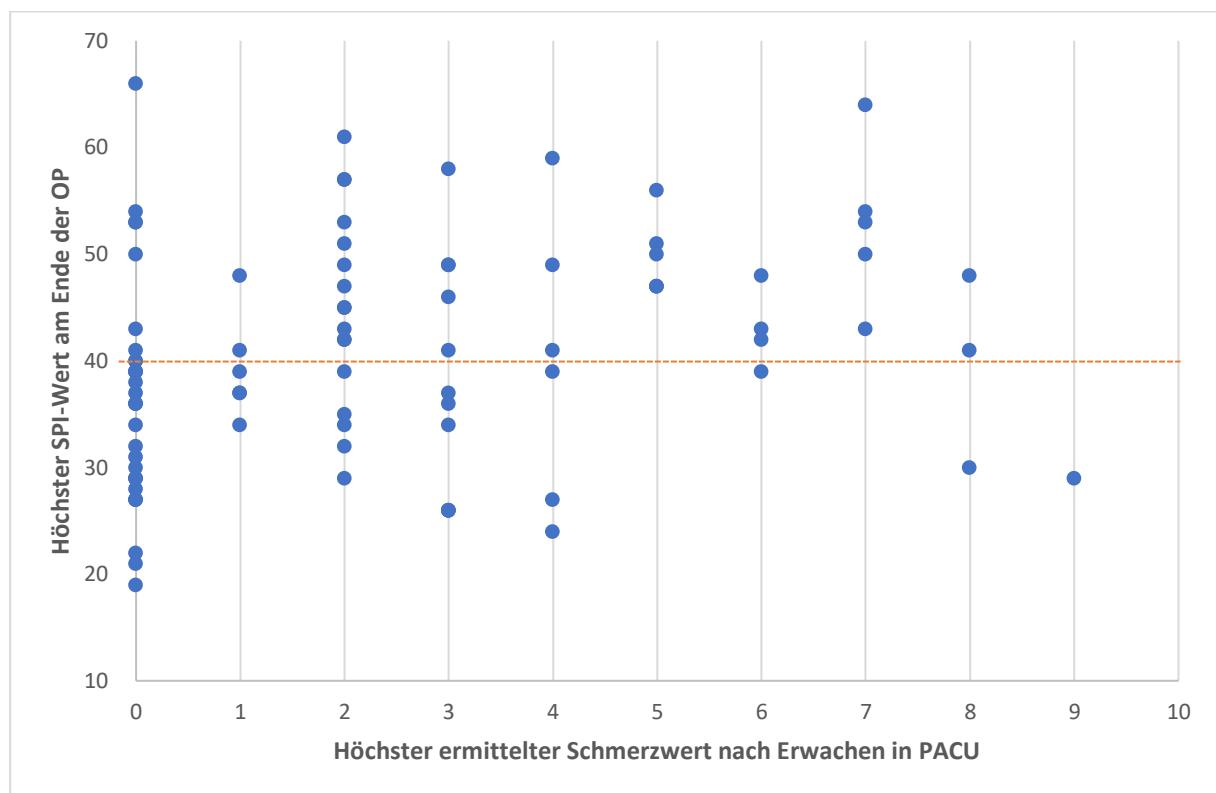


Diagramm 2: Höchster SPI-Wert am Ende der OP (0-100) und höchster ermittelter Schmerzwert nach Erwachen in PACU (0-10) über alle Altersgruppen hinweg (2 bis 16 Jahre). Die gestrichelte Linie zeigt den SPI-Grenzwert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage von Schmerzwerten ≤ 3 vs. > 3

4.2.3. Limitationen des SPI als Schmerzmonitor

Eine Reihe an Studien konnte zeigen, dass die Anwendung des SPI im Rahmen einer individualisierten Antinoizeption während der Allgemeinanästhesie vorteilhaft war. So konnte in der Arbeit von Chen et al.⁶¹ gezeigt werden, dass eine SPI-geleitete Opioid-Gabe im Vergleich zu standardmäßigem Vorgehen zu geringerer Opioideinnahme, besserer Kreislaufstabilität und geringerer Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen führte. Unter ähnlichen Bedingungen zeigten auch Bergmann et al., dass ein SPI-gestütztes Opioidmanagement sowohl zu einer Reduktion der verwendeten Opioid- als auch Hypnotikadosis führte. Zudem kam es zu einer schnelleren Erholung der Patienten am Ende der Behandlung.⁶²

Der SPI verhält sich nicht spezifisch zur Nozizeption und wird durch die periphere und zentrale Wirkung des Sympathikotonus, durch das Geschlecht, den Gefäßvolumenstatus, die Herzfrequenz, die Wirkung von Medikation, die Lokalisation der Messinstrumente, die Körperhaltung, die Körpertemperatur und den Bewusstseinsgrad beeinflusst.⁶³ ⁶⁴ Bei wachen Patienten spielen auch Schmerzantizipation und emotionaler Stress eine Rolle.

Obwohl die Eigenschaft des SPI als nicht-invasiver kombinierter Parameter attraktiv erscheint, ist die große interindividuelle Variabilität ein beträchtliches Manko. Der SPI als hämodynamisches Messverfahren basiert auf der Auswertung von Parametern, die im klinischen Alltag aus dem Routinemonitoring während der Allgemeinanästhesie berechnet werden können. In der klinischen Routine kann der SPI so durchaus eine einfache und wenig aufwändige zusätzliche Informationsquelle für den Anästhesisten darstellen. Puls- und Herzfrequenzvariabilität besitzen jedoch eine geringere klinische Spezifität zur Nozizeptionsprädiktion als andere Parameter (z.B. Neuromonitoring). Diese hämodynamischen Größen stehen unter dem Einfluss einer Vielzahl von Faktoren wie kardiale Erkrankungen, dem Volumenstatus oder kreislaufwirksamer Medikation des Patienten.

⁶¹ Chen, Xinzong, Carsten Thee, Matthias Gruenewald, Jan Wnent, Christoph Illies, Jan Hoecker, Robert Hanss, Markus Steinfath und Berthold Bein. "Comparison of Surgical Stress Index-Guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General Anesthesia: A Pilot Study." *Anesthesiology* 112, no. 5 (2010): 1175–1183.

⁶² Bergmann, I., A. Göhner, T. A. Crozier, B. Hesjedal, C. H. Wiese, A. F. Popov, M. Bauer und J. M. Hinz. "Surgical Pleth Index-Guided Remifentanil Administration Reduces Remifentanil and Propofol Consumption and Shortens Recovery Times in Outpatient Anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia* 110, no. 4 (2013): 622–628

⁶³ Bonhomme, V, K Uutela, G Hans, I Maquoi, J D Born, J F Brichant, M Lamy und P Hans. "Comparison of the Surgical Pleth Index with Haemodynamic Variables to Assess Nociception-Anti-Nociception Balance during General Anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia* 106, no. 1 (2011): 101–111.

⁶⁴ Illies, C., J. Ludwigs, M. Gruenewald, C. Thee, J. Hanf, R. Hanss, M. Steinfath und B. Bein. "The Effect of Posture and Anaesthetic Technique on the Surgical Pleth Index." *Anaesthesia* 67, no. 5 (2012): 508–513.

SPI	
Interne Störgrößen	
<ul style="list-style-type: none"> • Kardial • Neuronal • Psychogen • Hormonell • Volumenstatus 	Externe Störgrößen
	<ul style="list-style-type: none"> • Prä-/intraoperative Medikation • Intraoperative Lagerung • Apparative Störfaktoren (Blutstause, fehlerhafte Platzierung der Sonden)

Abbildung 7: Auswahl an relevanten Störgrößen bei der Ableitung und Interpretation des SPI

Die Messung und spätere adäquate Interpretierbarkeit des SPI wird also durch eine Vielzahl von Störgrößen beeinflusst (siehe Abbildung 7, Seite 41). Hier sind sowohl interne (also patienteneigene) als auch externe (durch die Anästhesie/medizinische Behandlung beeinflusste) Faktoren zu nennen, welche die Auswertbarkeit und Verwendbarkeit der Daten jedes einzelnen Patienten für ein gutes Schmerzmanagement beeinflusst (siehe „Ausschlusskriterien“, Seite 28). Dies macht die Anwendung des SPI als zuverlässigen universellen intra- als auch postoperativen Schmerzindex schwierig. Es bedarf noch weiterer Untersuchungen und Studien, inwiefern jede der vermeintlichen Störfaktoren die tatsächliche Verwertbarkeit der gemessenen SPI-Werte beeinflusst und inwiefern mögliche Anpassungen und Verbesserungen des SPI noch nötig sind.

Trotz der Fortschritte im Monitoring der Nozizeption und Antinozizeption wird die klinische Brauchbarkeit dieser unterschiedlichen Systeme kontrovers betrachtet. So ist ein generelles Problem vieler bereits zur Verfügung stehender Schmerzmonitore deren grundlegende Annahme, dass ein Schmerzreiz eine annähernd geradlinige, interindividuell reproduzierbare und gleichförmige Stressantwort generiert, die in proportionaler Weise mit der subjektiv empfundenen Schmerzstärke korreliert.

Diese Annahme scheint jedoch problematisch, da wie bereits in dieser Arbeit ausgeführt, große interindividuelle Unterschiede in der körpereigenen Stress- und Schmerzantwort bestehen, und ein lineares Skalenspektrum eines Schmerzindex schwer mit deren zwischenmenschlicher Variabilität zu vereinbaren ist. Auch konnte bisher keine starke Korrelation zwischen der akuten Schmerzstärke und der daraus resultierenden Stressantwort bei wachen Patienten festgestellt werden. So beschrieben Ledowski et al. in einer 2012 veröffentlichten Studie, dass die postoperative Schmerzstärke anscheinend nicht mit der sympathischen postoperativen Stressantwort statistisch korreliert. Und auch andersherum kann die Abwesenheit einer gesteigerten Sympathikusaktivität nicht mit der

Abwesenheit von starkem Schmerz gleichgesetzt werden.⁶⁵ Die Mechanismen der autonomen und zentralnervösen Schmerzverarbeitung und Reizinterpretation sind noch nicht abschließend verstanden. Wie hoch die Reliabilität und Validität der Sympathikusaktivität als Parameter der Schmerzquantifizierung und anschließend für ein effizientes Schmerzmanagement zu sehen ist, ist also fraglich.

Daher ist es wohl sinnvoll, wie es auch Ziel dieser Studie war, festgelegte Grenzwerte und Zielbereiche für die schmerzmonitor gestützte intraoperative Schmerzmittelgabe zu ermitteln und zu verwenden, und nicht einer streng linearen Schmerzskala zu folgen. Es ist nur schwer möglich, die Messung der Nozizeption unter Allgemeinanästhesie mit den etablierten Goldstandards zu vergleichen. Trotzdem sollte durch genaue klinische Observation und der Bestimmung von geeigneten Spannweiten verschiedener klinischer Parameter, die die Anwesenheit von mehr oder weniger Nozizeption widerspiegeln, versucht werden, geeignete Grenzwerte der Schmerzstärke zu ermitteln. Auch unter unterschiedlichen klinischen Bedingungen (z.B. intravenöse Anästhesie vs. Gasanästhesie) und in verschiedenen Patientenkollektiven (z.B. Kinder vs. Erwachsene) sollte dies untersucht werden. Nur so kann ein zielführender und aussagekräftiger Schmerzmonitor erarbeitet werden.

⁶⁵ Ledowski, Thomas, Maren Reimer, Venus Chavez, Vimal Kapoor und Manuel Wenk. "Effects of Acute Postoperative Pain on Catecholamine Plasma Levels, Hemodynamic Parameters, and Cardiac Autonomic Control." *Pain* 153, no. 4 (2012): 759–764.

4.2.4. Schlussfolgerungen

Das Schmerzmonitoring mittels SPI setzt wie die meisten anderen vergleichbaren Ansätzen des Monitorings von Analgesie und Nozizeption (z.B. mittels ANI) nicht-pathologische Vitalparameter voraus, um so eine aussagekräftige und verwertbare Darstellung der Schmerzintensität zu ermöglichen. Eine intraoperative Analgetikagabe, die mit Hilfe des SPI geführt wird, könnte, wenn man ersten Studienergebnissen folgt, eine positive Wirkung auf den klinischen Verlauf zeigen und zu einem verbesserten Schmerzmanagement in der Anästhesie verhelfen.

Die Zahl bisher durchgeföhrter und veröffentlichter randomisierter Kontrollstudien diesbezüglich ist aber weiterhin gering. Zudem zeigen die verschiedenen Studien Unterschiede in Durchführung, Studienpopulation und Aufbau, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

Daher scheint es sinnvoll mit den in dieser Pilotstudie gefundenen Grenzwerten der Schmerzstärken bei Kindern eine Reihe randomisierter klinischer Studien unter SPI-geführtem Schmerzmonitoring durchzuführen. So könnte das erfolgreiche Monitoring von Analgesie und Nozizeption eine große Lücke in der intraoperativen Überwachung und Behandlung anästhesierter Patienten schließen. Es ist also zu hoffen, dass die Entwicklung und Verbesserung von Möglichkeiten des Schmerzmonitorings wie dem SPI vorgeführt wird und in Zukunft große, multizentrische klinische Studien durchgeführt werden, um die klinischen Vorteile durch die Verwendung solcher Indices aufzuzeigen und zu validieren.

4.2.5. Zusammenfassung

Hintergrund:

Der Surgical Pleth Index (SPI) ist ein nicht-invasiver, dimensionsloser Score (0-100), der dazu dienen soll, eine Einschätzung der intraoperativen Noizeption zu liefern. Dies macht den SPI zu einem möglicherweise hilfreichen Werkzeug, um die während eines chirurgischen Eingriffs durchgeführte Analgesie des Patienten zu bewerten und zu optimieren. Bisher konnte jedoch noch kein optimaler Zielwert des SPI bei der Anwendung in der Kinderanästhesie ermittelt werden. Ziel der in dieser Arbeit durchgeführten Studie war daher, einen in der klinischen Anwendung geeigneten SPI-Zielwert zu finden, der einen moderaten bis schweren postoperativen Schmerz bei Kindern vorhersagen kann.

Methoden:

Die vorliegende Studie wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission an 105 Kindern (im Alter von 2-16 Jahren), die für einen elektiven chirurgischen Eingriff mittels Sevofluran-/Opioid-geführter Anästhesie vorgesehen waren, durchgeführt. Dabei wurde der SPI direkt vor dem Ende der Operation aufgezeichnet und mit der akuten postoperativen Schmerzstärke (mittels unterschiedlicher altersentsprechender Schmerzskalen in den drei verschiedenen Altersgruppen 2 bis 3 Jahre, 4 bis 8 Jahre und 9 bis 16 Jahre) im Aufwachraum (engl. *postoperative acute care unite* = PACU) verglichen.

Ergebnisse:

Es wurden die gewonnenen Daten von 93 Kindern analysiert. Dabei konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter der Kinder und dem SPI-Wert festgestellt werden ($r = -0,43$; $P = 0,03$). Der SPI-Grenzwert mit der höchsten kombinierten Sensitivität (76%) und Spezifität (62%) über alle Altersgruppen hinweg lag bei 40. Der negative prädiktive Vorhersagewert für SPI = 40 zur Prädiktion für die Abwesenheit von moderatem bis schwerem Schmerz in PACU war 87,5%. Der zuvor benutzte SPI-Grenzwert von 50, der in ähnlichen veröffentlichten Studien benutzt wurde, hatte keine klinisch relevante Sensitivität oder Spezifität zur Vorhersage der An- oder Abwesenheit von akutem Schmerz in PACU.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse legen nahe, dass ein geringerer SPI-Zielwert (40) als in früheren Studien (50) für die Durchführung weiterer Studien in der Kinderanästhesie unter SPI-Leitung, bei denen die Vermeidung von moderatem bis schwerem akuten postoperativen Schmerz das Ziel ist, sinnvoller wäre.

4.2.6. Abstract

Background:

Surgical Pleth Index (SPI) is a non-invasive, dimensionless score (0-100) aimed to allow an estimate of intraoperative nociception. Thus, it may be a useful tool to guide intraoperative analgesia. However, no optimum SPI target range for the use in children has yet been defined. It was the aim of the study described in this dissertation to define a clinically appropriate SPI target to predict moderate-severe postoperative pain in children.

Methods:

After ethics approval 105 children (2-16 years of age) undergoing elective sevoflurane/opioid-based anaesthesia were included. SPI was recorded directly before the end of surgery and compared with acute postoperative pain (age appropriately assessed on different pain scales in the age groups two to three years, four to eight years and nine to 16 years) in the postoperative acute care unit (PACU).

Results:

Data of 93 children were analysed. A significant negative correlation was found between age and SPI ($r = -0.43$; $P = 0.03$). The SPI cut-off value with the highest sensitivity (76%) and specificity (62%) in all children combined was 40. The negative predictive value for SPI = 40 to predict the absence of moderate-severe pain in PACU was 87.5%. The commonly used SPI cut-off (50) published in all related studies had neither any clinically relevant sensitivity nor specificity to predict the presence or absence of acute pain in PACU.

Conclusions:

The results suggest that a lower (40) than previously published (50) target for SPI may be more appropriate in studies investigating SPI guided anaesthesia in children, if the avoidance of moderate-severe postoperative pain is the main goal.

5. Literaturverzeichnis

- Ahonen, J, R Jokela, K Uutela, and M Huiku. "Surgical Stress Index Reflects Surgical Stress in Gynaecological Laparoscopic Day-Case Surgery." *British Journal of Anaesthesia* 98, no. 4 (2007): 456–461.
- Balci, C, HS Karabekir, F Kahraman, and RG Sivaci. "Comparison of Entropy and Bispectral Index during Propofol and Fentanyl Sedation in Monitored Anaesthesia Care." *Journal of International Medical Research* 37, no. 5 (2009): 1336–1342.
- Baliki, Marwan N., and A. Vania Apkarian. "Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection." *Neuron* 87, no. 3 (2015): 474–491.
- Bergmann, I., A. Göhner, T. A. Crozier, B. Hesjedal, C. H. Wiese, A. F. Popov, M. Bauer, and J. M. Hinz. "Surgical Pleth Index-Guided Remifentanil Administration Reduces Remifentanil and Propofol Consumption and Shortens Recovery Times in Outpatient Anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia* 110, no. 4 (2013): 622–628.
- Bonhomme, V, V Llabres, P Dewandre, J F Brichant, and P Hans. "Combined Use of Bispectral Index TM and A-Line TM Autoregressive Index TM to Assess Anti-Nociceptive Component of Balanced Anaesthesia during Lumbar Arthrodesis." *British Journal of Anaesthesia* 96, no. 3 (2006): 353–360.
- Bonhomme, V, K Uutela, G Hans, I Maquoi, J D Born, J F Brichant, M Lamy, and P Hans. "Comparison of the Surgical Pleth Index with Haemodynamic Variables to Assess Nociception-Anti-Nociception Balance during General Anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia* 106, no. 1 (2011): 101–111.
- Breivik, H, P C Borchgrevink, S M Allen, L A Rosseland, L Romundstad, E K Breivik Hals, G Kvarstein, and A Stubhaug. "Assessment of Pain." *British Journal of Anaesthesia* 101, no. 1 (2008): 17–24.
- Byrne, Kathryn, Kirk J. Levins, and Donal J. Buggy. "Les Techniques D'anesthésie et D'analgésie Lors D'une Chirurgie de Cancer Primitif Peuvent-Elle Affecter La Réurrence Ou La Métastase?" *Canadian Journal of Anesthesia* 63, no. 2 (2016): 184–192.
- Chen, Xinzong, Carsten Thee, Matthias Gruenewald, Jan Wnent, Christoph Illies, Jan Hoecker, Robert Hanss, Markus Steinfath, and Berthold Bein. "Comparison of Surgical Stress Index-Guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General Anesthesia: A Pilot Study." *Anesthesiology* 112, no. 5 (2010): 1175–1183.

Desborough, J P. "The Stress Response to Trauma and Surgery." *British Journal of Anaesthesia* 85, no. 1 (2000): 109–17.

Fein, Alan, and D Ph. "NOCICEPTORS AND THE PERCEPTION OF PAIN."

https://sites.oxy.edu/clint/physio/article/NOCICEPTORSANDTHEPERCEPTIONOFPAIN_fein_2012.pdf, Februar(2012).

Ferrara, Pietro, Giorgia Bottaro, Silvia Angeletti, Antonio Gatto, Ottavio Vitelli, Domenica Battaglia, Maria Del Re, Antonio Ruggiero, and Giordano Dicuonzo. "Salivary Alpha-Amylase: A New Non-Invasive Biomarker for Assessment of Pain Perception in Epileptic Children." *Acta Neurologica Belgica* 113, no. 3 (2013): 279–283.

Finnerty, Celeste C, Nigel Tapiwa Mabvuure, Arham Ali, Rosemary A Kozar, and David N Herndon. "The Surgically Induced Stress Response." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 37, (2013): 27–29.

Gjerstad, Ann Christin, Kari Wagner, Thore Henrichsen, and Hanne Storm. "Skin Conductance versus the Modified COMFORT Sedation Score as a Measure of Discomfort in Artificially Ventilated Children." *Pediatrics* 122, no. 4 (2008): 848-853.

Gruenewald, M., S. Willms, O. Broch, M. Kott, M. Steinfath, and B. Bein. "Sufentanil Administration Guided by Surgical Pleth Index vs Standard Practice during Sevoflurane Anaesthesia: A Randomized Controlled Pilot Study." *British Journal of Anaesthesia* 112, no. 5 (2014): 898–905.

"GE Healthcare Quick Guide,Entropy." *Clinical View*, clinicalview.gehealthcare.com/download.php?obj_id=318

He, Jiaxuan, Yong Zhang, Rongliang Xue, Jianrui Lv, Xiaoying Ding, and Zhenni Zhang. "Effect of Desflurane versus Sevoflurane in Pediatric Anesthesia: A Meta-Analysis." *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 18, no. 2 (2015): 199–206.

Huiku, M, K Uutela, M van Gils, I Korhonen, M Kymäläinen, P Meriläinen, M Paloheimo, et al. "Assessment of Surgical Stress during General Anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia* 98, no. 4 (2007): 447–455.

Ilies, C., J. Ludwigs, M. Gruenewald, C. Thee, J. Hanf, R. Hanss, M. Steinfath, and B. Bein. "The Effect of Posture and Anaesthetic Technique on the Surgical Pleth Index." *Anaesthesia* 67, no. 5 (2012): 508–513.

- Joly, Vincent, Philippe Richebe, Bruno Guignard, Dominique Fletcher, Pierre Maurette, Daniel I. Sessler, and Marcel Chauvin. "Remifentanil-Induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-Dose Ketamine." *Anesthesiology* 103, no. 1 (2005): 147–155.
- Kallio, H, L I Lindberg, A S Majander, K H Uutela, and M L Niskanen. "Measurement of Surgical Stress in Anaesthetized Children." *British Journal of Anaesthesia* 101, no. 3 (2008): 383–89.
- Korkushko, O V, V B Shatilo, Plachinda Yul, and T V Shatilo. "Autonomic Control of Cardiac Chronotropic Function in Man as a Function of Age: Assessment by Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability." *Journal of the Autonomic Nervous System* 32, no. 3 (March 1991): 191–198.
- Ledowski, T, J Burke, and J Hruby. "Surgical Pleth Index: Prediction of Postoperative Pain and Influence of Arousal." *British Journal of Anaesthesia* 117, no. 3 (2016): 371–374.
- Ledowski, Thomas. "Analgesia Nociception Index (ANI) to Predict Intraoperative Haemodynamic Changes : Results of a Pilot Study." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 58, no. 3 (2015): 74–79.
- Ledowski, Thomas, J. Bromilow, J. Wu, M. J. Paech, H. Storm, and S. A. Schug. "The Assessment of Postoperative Pain by Monitoring Skin Conductance: Results of a Prospective Study." *Anaesthesia* 62, no. 10 (2007): 989–993.
- Ledowski, Thomas, Maren Reimer, Venus Chavez, Vimal Kapoor, and Manuel Wenk. "Effects of Acute Postoperative Pain on Catecholamine Plasma Levels, Hemodynamic Parameters, and Cardiac Autonomic Control." *Pain* 153, no. 4 (2012): 759–764.
- Logier, R, M Jeanne, J De Jonckheere, A Dassonneville, M Delecroix, and B Tavernier. "PhysioDoloris: A Monitoring Device for Analgesia / Nociception Balance Evaluation Using Heart Rate Variability Analysis." *Conference Proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference* 2010 (2010): 1194–1197.
- M Iwasaki et al. "Surgical stress and “ long-term ” outcomes". *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, no. 3(2015): 99-104.
- Maja, V, P Talja, N Tenkanen, M Paloheimo, and A Vakkuri. "The Entropy Algorithm as Applied in the Datex-Ohmeda S/5'." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, no. 2 (2004): 154–161.
- Mason, Linda J. "Pitfalls of Pediatric Anesthesia," http://www2.pedsanesthesia.org/meetings/2004winter/pdfs/mason_Pitfalls.pdf, (2004).

- Mei W, Seeling M, Franck M, Radtke F, Brantner B, Wernecke KD, Spies C. "Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia." *European Journal of Pain* 149, no. 2 (2010): 149-156.
- Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. "The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children." *Pediatric Nursing* 23, no. 3 (1997): 293-297.
- Munteanu, Alexandru, Doru Munteanu, Stefan Tigan, Adrian Bartos, and Cornel Iancu. "How Do Surgical Stress and Low Perioperative Serum Protein and Albumin Impact Upon Short Term Morbidity and Mortality in Gastric Cancer Surgery?" *Clujul Medical* 90, no. 1 (2017): 71.
- Nater, U. M., and N. Rohleder. "Salivary Alpha-Amylase as a Non-Invasive Biomarker for the Sympathetic Nervous System: Current State of Research." *Psychoneuroendocrinology*, 2009.
- Oriflame Annual Report. "Quick Guide," Dezember (2013).
- Park, Ji Hye, Byung Gun Lim, Heezoo Kim, Il Ok Lee, Myoung Hoon Kong, and Nan Suk Kim. "Comparison of Surgical Pleth Index – Guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children." *Anesthesiology* 122, no. 6 (2015): 1280-1287.
- Parker, N., T. Ledowski, W. S. Tiong, C. Lee, B. Wong, and T. Fiori. "Analgesia Nociception Index: Evaluation as a New Parameter for Acute Postoperative Pain." *British Journal of Anaesthesia* 111, no. 4 (2013): 627-629.
- Rabbitts, Jennifer A, Chuan Zhou, Cornelius B Groenewald, Lindsay Durkin, and Tonya M Palermo. "Trajectories of Postsurgical Pain in Children: Risk Factors and Impact of Late Pain Recovery on Long-Term Health Outcomes after Major Surgery." *Pain* 156, no. 11 (2015): 2383-2389.
- Singh, Saranjit, Sapna Bansal, Garima Kumar, Isha Gupta, and J. R. Thakur. "Entropy as an Indicator to Measure Depth of Anaesthesia for Laryngeal Mask Airway (LMA) Insertion during Sevoflurane and Propofol Anaesthesia." *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 11, no. 7 (2017): UC01-
- Struys, M. M R F, C. Vanpeteghem, M. Huiku, K. Uutela, N. B K Blyaert, and E. P. Mortier. "Changes in a Surgical Stress Index in Response to Standardized Pain Stimuli during Propofol-Remifentanil Infusion." *British Journal of Anaesthesia* 99, no. 3 (2007): 359-367.
- Struys, Michel M R F, Hugo Vereecke, Annelies Moerman, Erik Weber Jensen, David Verhaeghen, Nicolaas De Neve, Frank J E Dumortier, and Eric P Mortier. "Ability of the Bispectral Index, Autoregressive Modelling with Exogenous Input-Derived Auditory Evoked Potentials, and

Predicted Propofol Concentrations to Measure Patient Responsiveness during Anesthesia with Propofol and Remifentanil." *Anesthesiology* 99, no. 4 (2003): 802–812.

Thornton, C., R. M. Sharpe. "Evoked Responses in Anaesthesia." *British Journal of Anaesthesia* 81 (1998): 771–81.

Leila L Reduque, Susan T Verghese. "Paediatric emergence delirium." *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 13, no. 2 (2013): 39–41.

Weil, Grégoire, Sylvie Passot, Frédérique Servin, and Valérie Billard. "Does Spectral Entropy Reflect the Response to Intubation or Incision during Propofol-Remifentanil Anesthesia?" *Anesthesia and Analgesia* 106, no. 1 (2008): 152–159.

Wong, Cecile, Elaine Lau, Lori Palozzi, and Fiona Campbell. "Pain Management in Children: Part 1 - Pain Assessment Tools and a Brief Review of Nonpharmacological and Pharmacological Treatment Options." *Canadian Pharmacists Journal : CPJ = Revue Des Pharmaciens Du Canada : RPC* 145, no. 5 (2012): 222–225.

6. Anhänge

6.1. Bogen zur Erfassung der intraoperativ gewonnenen Daten

CIPS Data collection form

If found, Please return these documents to Anaesthetic Research - Do not file in patient notes!

Date:	_____/_____/20____	Place patient sticker here	IMPORTANT: Please document ALL times as taken from a Mobile Phone or other time synchronised device.
Recruited by:	Subject ID: _____		

CIPS Inclusion / Exclusion criteria Confirmation

Inclusion criteria:		Any Co-Morbidities?: _____	
2 to 16 years of age with an ASA of 1-3, scheduled for surgery under general anaesthesia with sevoflurane using LMA or ETT			
Inclusion criteria met? (circle)	Yes	No	
If yes to any of the following criteria, then exclude patient from study!			
Exclusion criteria: Does the patient have or is planned to have any of the following?			
Diabetes	Yes	No	
Intellectual disability or Cerebral Palsy	Yes	No	
Peripheral neuropathy, Paralysis, Nerve damage, previous Chemotherapy?	Yes	No	
Symptomatic or Medicated Cardiac conditions or Pacemaker	Yes	No	
Blood pressure problems requiring medication	Yes	No	
Use of volatile gas to maintain anaesthesia other than Sevoflurane?	Yes	No	

CIPS Pre-Operative Data

Age: _____	Age Group (circle):	2-3 yrs	4-8 yrs	9-16 yrs
Weight: _____ Kg	Height: _____ cm	Post-Op Ward: _____		
Anaesthetist: _____	ASA: _____	Consent form signed? (circle) Yes No		
Operation: If >3yrs, has either FPS-R or NRS Pain tool been demonstrated to child? Yes No				
Was a Premedication given? Yes No		If yes, Name, dose and time pre-med given? _____		
List Regular medications taken by Patient?				
Medication Name: _____	Frequency given	Route	Dose	Last given/comment: _____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

CIPS Intra-Operative Data

Document the following prior to SPI Observation Period:

Has any regional anaesthesia been administered:		Yes	No	
Circle applicable:	Spinal	Epidural	Nerve Block*	Local* (*Site: _____)
Gas Maintenance Used: SEVO N2O Other (= violation): _____				
Ensure the following drugs have not been administered intra-operatively (exclusion criteria):				
If given any of the following EXCLUDED MEDICATIONS, document time and dose given:				
beta-receptor blockers	Yes	No	If yes, Drug, Time and dose given?	
beta-receptor agonists (i.e. Ventolin)	Yes	No	If yes, Drug, Time and dose given?	
vasopressors/inotropes	Yes	No	If yes, Drug, Time and dose given?	
clonidine	Yes	No	If yes, Drug, Time and dose given?	
ketamine	Yes	No	If yes, Drug, Time and dose given?	
Any other drug suspected to interact with the sympatho-vagal balance Yes No				
If yes, Drug, Time and Dose given?				
Position of 1st SPI probe (primary): circle	Left / Right	Must be a Finger: Thumb(1st) Index(2nd) 3rd 4th 5th		(NB. Do not position probe in area of regional anaesthesia)
Position of 2nd SPI probe (secondary): circle	Left / Right	Toe OR Ear (not to be a finger)		
Were any Opioids given prior to SPI observation Period?		Yes	No	If yes, please record below:
Name of Opioid: _____ Times and Doses given: _____				Total of doses: _____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

SPI Observation Period - Start Time* begins at 5mins PRIOR to the estimated beginning of emergence phase											
NO Analgesics, Sedatives, Propofol or vaso-active drugs can be administered once the SPI Observation Period begins up until the First pain score recorded in PACU											
PLEASE ENSURE THE MAIN SURGERY IS COMPLETE OTHER THAN CLOSURE, NO TOURNIQUET IN USE and STATE ENTROPY VALUE IS BETWEEN 40 - 60 BEFORE AND DURING THESE OBSERVATIONS!											
Ensure that any Tourniquet in use is DEFLATED? (circle) N/A Yes No Which limb?											
SPI OBSERVATION PERIOD	Timing of observations sets (Min 5 sets max 15 sets of observations)	Actual Time (as taken from mobile phone)	SPI (Surgical Pleth Index)		SE ^ (State Entropy)	SaO2%	HR	BP systolic	BP diastolic	BP mean	ET Sevo Concentration
			primary (finger)	secondary (toe or ear)				BP measurements @ start and 2.5 minly			
	Start Time*	-----									
	1 min	-----									
	2 min	-----									
	2.5 min	-----									
	3 min	-----									
4 min	-----										
5 min	-----										
*Ensure State Entropy is 40-60 throughout the SPI Observation period or Sevo is 0.8-1.3 MAC											
Comments:											
Were any Opioids, analgesics, sedation, NMB Reversal or Propofol given after the SPI Observation Period?											
Medication Name: _____ Time given: _____ Route: _____ Dose: _____				Yes _____ No _____							
				NB. Administration of these drugs after commencement of SPI monitoring is a study Violation.							
				Comments: _____							

PACU DATA COLLECTION										
PAIN SCORES IN PACU to be completed by PACU Nurse :										
(See Laminated Pain Tools provided by Research Team for appropriate age scoring of pain)										
Record the First pain score at the time at which the patient rouses and is considered to be in a non-delirious state (awake):		First pain score:		5 mins post 1 st pain score		10 mins post 1 st pain score		Please Circle *Pain Tool used:		
Arrival time in Recovery: _____		Time of each Pain Score: _____ (Please use time from a mobile phone)	-----	-----	-----	-----		2-3.99 years	FLACC	
		Score out of 10	/10	/10	/10	/10	4 - 8.99 years	FPS-R		
							9 - 16.99 years	NRS		
ANALGESIA &/OR SEDATION GIVEN IN PACU:		Was any analgesic or sedation given in PACU BEFORE patient roused and was considered to be in a non-delirious state? (NB. Administration of these drugs before the first pain score is a study Violation.)				*If there is a reason why a different Pain tool was used for the child's age please explain why in comments.				
IF Yes? Please document drug name, dose, route and time given:						Comments:				
PLEASE RECORD ALL analgesics or sedation given DURING the PAIN SCORING PERIOD (ie. After waking) below:										
Medication Name: _____		Time given: _____	Route: _____	Dose: _____						
Paperwork collection:		GE Monitor printout of AoA numeric screens:		Monitor 1	Yes	No	Monitor 2	Yes	No	N/A
		Photocopy both monitor print outs and attach:			Yes	No				
		Anaesthetic record copied and attached:			Yes	No				
		PACU Record copied and attached:			Yes	No				

6.2. Eidesstattliche Erklärung

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt, nicht anderweitig zu Prüfungszwecken vorgelegt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Sämtliche wissentlich verwendete Textausschnitte, Zitate oder Inhalte anderer Verfasser wurden ausdrücklich als solche gekennzeichnet.

Kiel, Mai 2018

Julian Alexander Conrad

6.3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mir auf ganz unterschiedliche Weise bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützend zur Seite standen und meinen Weg dorthin geebnet haben.

Ein Dank geht an meine Betreuer vor Ort, Prof. Ledowski und Prof. Regli- von Ungern Sternberg von der University of Western Australia. Zudem möchte ich mich bei den Anästhesisten und dem Researchteam des Princess Margaret Hospitals in Perth sowie bei meinem Doktorvater Prof. Weiler von der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel bedanken.

Ein ganz besonders großer Dank gebührt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium und meinen Aufenthalt in Australien erst ermöglicht haben, mich in jeder Hinsicht fördern und bei all meinen Vorhaben unterstützen, nicht zuletzt aber auch meinem Bruder, der mir immer ein guter Ratgeber ist. Ich kann mich überaus glücklich schätzen, meine Familie stets an meiner Seite zu wissen.

Auch bei Sean, meinem Mitbewohner aus Perth, will ich mich hier bedanken. Während meines Australienaufenthalts und danach konnte ich mich immer auf seine freundschaftliche und fachliche Unterstützung verlassen.

Zuletzt möchte ich mich auch bei meinen Freunden Tammo, Thorben und Timo aus Kiel bedanken, die mich während meiner Zeit in Australien besucht haben und mit denen ich eine unvergessliche Reise von Sydney bis Adelaide erleben durfte.