

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

**Der Surgical Pleth Index als intraoperativer Parameter zur
Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum**

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

vorgelegt von
Jonas Burke
aus Celle

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Weiler, Klinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Sebastian Lippross, Klinik für Orthopädie
und Unfallchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2021

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 03.08.2021

Gez. Prof. Dr. Franziska Theilig
Vorsitzende des Promotionsausschusses

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Bedeutung akuter postoperativer Schmerzen für das Outcome.....	1
1.2 Probleme bei der Erhebung des Schmerzniveaus	1
1.3 Möglichkeit der intraoperativen Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen.....	2
1.4 Fragestellungen	3
2 Methoden	4
2.1 Pulsoxymetrie und Photoplethysmographie	4
2.1.1 Pulsoxymetrie	4
2.1.2 Photoplethysmographie	4
2.1.3 Bedeutung des Sympathikotonus für die Photoplethysmographie	5
2.2 Surgical Pleth Index.....	6
2.2.1 Entwicklung des Surgical Pleth Index	6
2.2.2 Normalisierung von PPGA und HBI	7
2.2.3 Aktueller Wissensstand.....	8
2.3 State Entropy	9
2.4 Schmerzerfassung auf einer Numeric Rating Scale.....	10
2.5 Studiendesign	11
2.6 Studiendurchführung.....	11
2.7 Statistische Verfahren	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Patientenkollektiv	14
3.2 NRS-Erhebung.....	14
3.3 Intraoperative Unterschiede zwischen den Schmerzniveau-Gruppen.....	15
3.4 Der ideale SPI-Schwellenwert.....	18
3.5 Auswirkung einer theoretischen präventiven Opioidgabe am Operationsende	20
3.6 Entwicklung des SPI in der Aufwachphase	22
4 Diskussion	23
4.1 SPI-Schwellenwert.....	24
4.2 Limitationen des SPI zur Schmerzniveau-Vorhersage.....	26

4.3 Vergleich mit dem Analgesia Nociception Index	26
4.4 Der Einfluss der kortikalen Aktivität auf den SPI	27
4.5 Bedeutung der Schmerztherapie für das Patienten-Outcome	28
4.6 Methodenkritik.....	29
4.7 Ausblick.....	30
5 Zusammenfassung.....	31
6 Literaturverzeichnis	33
7 Danksagung	39

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANI	Analgesia Nociception Index
AUC	engl. area under the curve (=Fläche unter der Kurve)
AV-Block	atrioventrikulärer Block
cm	Zentimeter
EEG	Elektroenzephalogramm
ggf.	gegebenenfalls
HBI	engl. heartbeat interval (=Herzschlagintervall)
HR	engl. heart rate (=Herzfrequenz)
Hz	Hertz
i.d.R.	in der Regel
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MAP	engl. mean arterial pressure (=mittlerer arterieller Blutdruck)
Max	Maximum
µg	Mikrogramm
Min	Minimum
min	Minuten
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NIBP	engl. non-invasive blood pressure (=nichtinvasiver Blutdruck)
nm	Nanometer
normHBI	engl. normalised heartbeat interval (=normalisiertes Herzschlagintervall)
normPPGA	engl. normalised photoplethysmographic amplitude (=normalisierte photoplethysmographische Pulswellenamplitude)
NPW	negativ prädiktiver Wert
NRS	engl. Numeric Rating Scale (=Numerische Rangskala)
PPGA	engl. photoplethysmographic amplitude (=photoplethysmographische Pulswellenamplitude)
PPW	positiv prädiktiver Wert

ROC	Receiver Operating Characteristic
s	Sekunden
SD	engl. standard deviation (=Standardabweichung)
SE	State Entropy
s.o.	siehe oben
SPI	Surgical Pleth Index
Tab.	Tabelle
TIVA	total intravenöse Anästhesie
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
vs.	lat. versus (=gegen)
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Operationen gehen praktisch immer mit einer Gewebeschädigung und Schmerzen einher. In diesem Kontext stellt akuter postoperativer Schmerz eine physiologische Schutzfunktion dar, um durch Schonung und Ruhigstellung eine weitere Verletzung des Gewebes zu verhindern und den Heilungsprozess zu ermöglichen. Dies stellt jedoch das Anrecht der Patienten auf adäquate Schmerztherapie keineswegs in Frage. Eine inadäquate Schmerztherapie kann rechtlich als Körperverletzung bewertet werden (Zenz, Rissing-van Saan 2012). Starke postoperative Schmerzen und damit verbundene Stressreaktionen spielen zudem bei der Entstehung postoperativer Komplikationen eine Rolle und können somit das Patienten-Outcome negativ beeinflussen.

1.1 Bedeutung akuter postoperativer Schmerzen für das Outcome

McGuire et al. (2006) beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen als stark empfundenen postoperativen Schmerzen und der verzögerten Heilung von Operationswunden. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen postoperativen Schmerzen und der Krankenhausverweildauer (Chung, Mezei 1999) sowie der Mobilisationsdauer von Patienten (Morrison et al. 2003). Des Weiteren können operative Schmerzen das Immunsystem negativ beeinflussen, was vor allem bei der Therapie von Tumorpatienten Beachtung finden sollte (Page, Ben Eliyahu 1997). Letztlich spielen starke postoperative Schmerzen auch bei der Entstehung von chronischen Schmerzen eine Rolle (Matsunaga et al. 1990; Schulte am Esch et al. 2007: 643). Somit stellen postoperative Schmerzen einen bedeutenden Faktor für das Patienten-Outcome und die postoperative Morbidität dar.

1.2 Probleme bei der Erhebung des Schmerzniveaus

Das Ziel einer Therapie des akuten postoperativen Schmerzes sollte darin liegen, dem Patienten ein optimales Maß an Wohlbefinden und Funktionalität zu verschaffen und gleichzeitig das Ausmaß an Nebenwirkungen durch die Schmerztherapie so gering wie möglich zu halten (Lynch 2001). Nichtsdestotrotz erfahren noch rund 40% der Patienten keine zufriedenstellende Therapie ihrer akuten postoperativen

Schmerzen (Sommer et al. 2008). Einer der Gründe hierfür dürfte in der Schwierigkeit liegen, das postoperative Schmerzniveau eines Patienten richtig zu erfassen. Schmerz ist als subjektives Empfinden nicht direkt messbar (Lynch 2001), weshalb die Erhebung des Schmerzniveaus von der Mitarbeit des Patienten und einer funktionierenden Kommunikation abhängig ist. Dies stellt vor allem bei sedierten Patienten im Aufwachraum ein Problem dar. Die Einschätzung des Schmerzniveaus durch das medizinische Personal ist kein zuverlässiger Ersatz für die Selbsteinschätzung durch den Patienten (Wickström Ene 2008). Zudem sollten postoperative Schmerzen idealerweise schon vor dem Erwachen aus der Narkose therapiert werden, um eine Sensibilisierung (Herabsetzen der Erregungsschwelle der Nozizeptoren) beim Patienten zu vermeiden (Larsen 2006: 844). Deshalb wäre ein intraoperativ messbarer Parameter wünschenswert, welcher eine zuverlässige Vorhersage über das Auftreten und die Stärke postoperativer Schmerzen erlaubt.

1.3 Möglichkeit der intraoperativen Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen

Dass eine solche Vorhersage möglich sein könnte, beschrieben Boselli et al. (2014) bereits für den Analgesia Nociception Index (ANI, errechnet durch die parasympathisch gesteuerte Herzfrequenzvariabilität), welcher eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum aufwies. Der Surgical Pleth Index (SPI) bietet potenziell ebenfalls diese Möglichkeit. Beim SPI handelt es sich um einen von Huiku et al. (2007) entwickelten Index, welcher auf einer Skala von 0 bis 100 eine Einschätzung über den Sympathikotonus und damit den intraoperativen Stress eines Patienten erlaubt. Errechnet wird dieser anhand von Pulswellenamplitude und Herzschlagintervall, welche sich nicht-invasiv durch das Pulsoxymeter messen lassen. Bei der Entwicklung des SPI konnte für diesen eine signifikante Korrelation sowohl mit dem Auftreten schmerzhafter intraoperativer Stimuli als auch mit der intraoperativ verwendeten Opioid-Dosierung beschrieben werden. Die Korrelation des intraoperativ gemessenen SPI mit akuten postoperativen Schmerzen im Aufwachraum ist bisher noch nicht überprüft worden. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

1.4 Fragestellungen

1. Korreliert der intraoperativ gemessene SPI mit der Schmerzintensität im Aufwachraum?
2. Ist der SPI ein geeigneter intraoperativer Parameter zur Vorhersage bzw. zum Ausschluss akuter (moderater bis starker) postoperativer Schmerzen im Aufwachraum?
3. Welches ist der ideale SPI-Schwellenwert, um zwischen maximal leichten und moderaten bis starken postoperativen Schmerzen zu unterscheiden?
4. Eignet sich der intraoperativ gemessene SPI besser zur Vorhersage bzw. zum Ausschluss akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum als Herzfrequenz und Blutdruck?
5. Wie wird der SPI in der Aufwachphase durch die zunehmende kortikale Aktivität beeinflusst?

2 Methoden

2.1 Pulsoxymetrie und Photoplethysmographie

2.1.1 Pulsoxymetrie

Bei der Pulsoxymetrie, welche Teil des Basismonitorings jeder Anästhesie ist, handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren zur Messung der Oxygenierung des arteriellen Blutes. Hierfür wird ein Pulsoxymeter an einer dafür geeigneten Körperregion (i.d.R. Finger, Zehe oder Ohrläppchen) des Patienten angebracht. Von zwei lichtemittierenden Dioden wird rotes (660 nm) und infrarotes (940 nm) Licht ausgestrahlt, welches das Gewebe durchdringt und dessen Intensität vom gegenüberliegenden Photodetektor gemessen wird. Während oxygeniertes Hämoglobin mehr infrarotes als rotes Licht absorbiert, ist bei desoxygeniertem Hämoglobin das Gegenteil der Fall. Das Pulsoxymeter berechnet aus dem Intensitätsverhältnis beider Wellenlängen den prozentualen Anteil des oxygenierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin. Dieses Verfahren wird spektrophotometrische Oxymetrie genannt. (Larsen 2006: 688) (Schulte am Esch et al. 2007: 137f) (Klöss 2004: 57)

2.1.2 Photoplethysmographie

Unter der Photoplethysmographie versteht man hingegen die Messung der Volumenänderung des vom Pulsoxymeter durchleuchteten Gewebes (z.B. des Fingers) (Klöss 2004: 57). Diese beruht auf dem Prinzip, dass die gemessene Lichtintensität nicht konstant bleibt, sondern die absorbierte Lichtmenge entsprechend dem intravasalen Blutvolumen zyklisch mit dem Puls schwankt. So erfolgt die Lichtabsorption in der Diastole durch die nicht-pulsierenden Komponenten, also das nicht-vaskuläre Gewebe sowie das nicht-pulsierende venöse, kapilläre und arterielle Blut. Zusätzlich zu den nicht-pulsierenden Komponenten wird in der Systole Licht vom pulsierenden arteriellen Blut absorbiert, wodurch die vom Photodetektor gemessene Lichtintensität abnimmt. Diese zyklischen Schwankungen können vom Anästhesie-Monitor als Pulscurve (Photoplethysmogramm) dargestellt werden (siehe Abb. 1). (Larsen 2006: 689) Aus der Pulscurve können das Herzschlagintervall

(heartbeat interval, HBI, zeitlicher Abstand zwischen den Gipfeln der Pulswellenamplituden und somit umgekehrt proportional zur Herzfrequenz) und die Pulswellenamplitude (photoplethysmographic pulse wave amplitude, PPGA) errechnet werden.

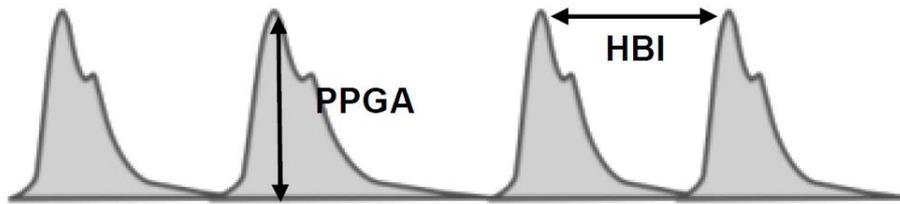


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Photoplethysmogramms. Anhand dessen lassen sich die Pulswellenamplitude (PPGA) und das Herzschlagintervall (HBI) bestimmen. Aus Schmarbeck (2011), mit freundlicher Genehmigung des Autors.

2.1.3 Bedeutung des Sympathikotonus für die Photoplethysmographie

Das autonome Nervensystem hat einen starken Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Ein gesteigerter Sympathikotonus führt am Herzen durch Aktivierung von β -Rezeptoren u.a. zu einer Erhöhung der Herzfrequenz (positive Chronotropie) (Behrends et al. 2010: 102). An den Blutgefäßen bewirkt der Sympathikus α_1 -Rezeptor-vermittelt eine Vasokonstriktion (Behrends et al. 2010: 150). Somit schlägt sich der gesteigerte Sympathikotonus in der Pulscurve durch die Senkung von HBI und PPGA nieder. Dies ist für die durchgeführte Studie bedeutsam, da Nozizeption zu einer reflektorischen Erhöhung des Sympathikotonus führt. So beschrieben Magerl et al. (1990), dass anhaltende Schmerzreize zu einer Verminderung der Pulswellenamplitude (durch Vasokonstriktion) mit nur geringer Adaption und keiner wesentlichen Habituation führten. Bei Verstärkung der Schmerzreize erfolgte zudem ein weiteres Absinken der Pulswellenamplitude. Die Photoplethysmographie erlaubt somit (in einem gewissen Umfang) die Beurteilung der Nozizeption anhand des Sympathikotonus des Patienten.

2.2 Surgical Pleth Index

2.2.1 Entwicklung des Surgical Pleth Index

Der Surgical Pleth Index, damals noch Surgical Stress Index (SSI) genannt, wurde von Huiku et al. (2007) mit dem Ziel entwickelt, erstmals anhand eines numerischen Parameters den *Surgical Stress* (intraoperativer bzw. chirurgischer Stress) und somit die Qualität der intraoperativen Analgesie eines Patienten messbar zu machen. Das Studienkollektiv bestand aus 60 Patientinnen, die sich gynäkologischen Eingriffen oder Brustoperationen unter Vollnarkose (Propofol und Remifentanil) unterzogen. Verschiedene Parameter wurden während der Operationen gemessen und hinsichtlich ihrer Korrelation mit schmerzhaften Stimuli (z.B. Hautschnitt und Intubation) sowie unterschiedlichen Remifentanil-Konzentrationen untersucht. Dazu zählten unter anderem die photoplethysmographische Pulswellen-Amplitude (PPGA), das Herzschlagintervall (HBI), der nicht-invasive systolische Blutdruck sowie die Pulswellenlaufzeit. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Patienten zu ermöglichen, wurden PPGA und HBI mit Hilfe einer Histogramm-Transformation normalisiert (PPGA_{norm} & HBI_{norm}, siehe 2.2.2 Normalisierung von PPGA und HBI).

Für die normalisierte Pulswellenamplitude ergab sich die beste Korrelation, sowohl mit der Stimulusintensität, als auch mit der Remifentanil-Konzentration. Um das Fehlerrestrisiko weiter zu reduzieren, entschied man sich für ein Zwei-Variablen-Modell gemeinsam mit dem normalisierten HBI, dessen Korrelation ebenfalls proportional zur Stimulusintensität und umgekehrt proportional zur Analgesie war. Eine Zuhilfenahme weiterer Parameter, einschließlich des nicht-invasiven systolischen Blutdrucks und der Pulswellenlaufzeit, führte zu keiner weiteren Verbesserung der Restfehlerwahrscheinlichkeit. Zudem sind PPGA und HBI intraoperativ ständig verfügbar und können nicht-invasiv durch das Pulsoxymeter ermittelt werden. Huiku et al. entwickelten somit folgende Formel, welche PPGA und HBI ins Verhältnis 70/30 zugunsten der PPGA setzte:

$$\text{SPI} = 100 - (0,7 * \text{PPGA}_{\text{norm}} + 0,3 * \text{HBI}_{\text{norm}})$$

Ziel der Autoren war ein einfacher numerischer Index, welcher den *Surgical Stress* eines Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 abbildet. Stark nozizeptive Stimuli und unzureichende Analgesie führen somit zu hohen SPI-Werten, wohingegen ein niedriger SPI auf ein niedriges Maß an *Surgical Stress* hinweist. Ein SPI von 50 wurde von den Autoren als normaler Stresslevel angenommen. Der neu entwickelte SPI wurde anschließend bei 12 Patientinnen zu den gleichen Bedingungen wie bei dessen Entwicklung validiert. Hier fanden sich signifikante Korrelationen (jeweils $p < 0,0001$) zwischen dem SPI und schmerzhaften Stimuli sowie der Remifentanil-Konzentration. (Huiku et al. 2007)

2.2.2 Normalisierung von PPGA und HBI

Die Normalisierung von PPGA und HBI beruht auf der Histogramm-Transformation. Ist die Verteilung eines Parameters bekannt, wird anhand dieser berechnet, wie viel Prozent der Werte kleiner oder gleich einem neu gemessenen Wert sind, wodurch neu gemessene Werte einheitlich von 0 bis 100 angegeben werden. Die Autoren nahmen zwei Modifikationen an der Histogramm-Transformation vor, um eine Verwendung als klinischer Index zu ermöglichen. Erstens ist zu Beginn der Messperiode die individuelle Verteilung eines Patienten unbekannt, weshalb *a priori* Kenntnisse der Verteilung von PPGA und HBI in einer großen Patientengruppe für die Transformation verwendet werden. Anschließend wird innerhalb einer 5-minütigen Lernperiode aus bereits gemessenen Werten eine individuelle Verteilung erstellt. Beide Verteilungen bilden gemeinsam die kombinierte Verteilung, welche für die Transformation verwendet wird. Der Einfluss der individuellen Verteilung auf die kombinierte Verteilung nimmt in der Lernperiode stetig zu und wird letztlich auf 70% limitiert. Zweitens wurden die individuellen Verteilungen als Normalverteilungen mit vordefinierter Standardabweichung angenommen, da Form und Breite der Verteilungen sich ansonsten nur mit exzessiven Datenmengen bestimmen ließen. Die vordefinierte Standardabweichung ergibt sich hierbei aus der Standardabweichung jeder Patientin der Entwicklungsgruppe und dem Durchschnitt einzelner Patientinnen der Validierungsgruppe. Als Mittelwert der Verteilungen dient hingegen der Durchschnitt neu gemessener PPGA- und HBI-Werte. (Huiku et al. 2007)

2.2.3 Aktueller Wissensstand

Seit seiner Einführung wurde der SPI in zahlreichen Studien auf seine Anwendbarkeit unter verschiedenen klinischen Bedingungen überprüft. Diverse Autoren bestätigten den senkenden Effekt der Opioid-Analgesie auf den SPI unter Vollnarkose (Struys et al. 2007) (Gruenewald et al. 2009) (Mustola, Toivonen 2010) (Mustola et al. 2010) (Bonhomme et al. 2011). Ebenso wurde eine SPI-Senkung für vollnarkotisierte Patienten beschrieben, welche zusätzlich eine Lokalanästhesie (Paloheimo et al. 2010) oder eine Regionalanästhesie (Wennervirta et al. 2008) erhielten. Zudem verglichen zwei Studien unter TIVA eine SPI-gesteuerte Opioidgabe (Zielbereich 20-50) mit dem normalen klinischen Vorgehen. Neben einem geringeren Remifentanilverbrauch profitierten die SPI-Gruppen durch klinische Vorteile, wie stabilere Hämodynamik oder schnelleres Erwachen aus der Narkose (Chen et al. 2010) (Bergmann et al. 2013). Unter Sevofluran-Narkose konnten Gruenewald et al. (2014) hingegen keine bedeutsamen Vorteile einer SPI-geleiteten Sufentanilgabe feststellen. Demgegenüber zeigte eine SPI-geleitete Oxycodongabe unter Sevofluran-Narkose ebenfalls klinische Vorteile (geringerer Opioidverbrauch und raschere Extubation) (Won et al. 2016).

Der SPI unterliegt in seiner Anwendung gewissen Einschränkungen. Da der SPI maßgeblich durch die Pulswellenamplitude bestimmt wird, kann er sowohl durch einen intravasalen Volumenmangel (Hans et al. 2012) als auch durch die Lagerungsposition des Patienten (Ilies et al. 2012) beeinflusst werden. Höcker et al. (2010) beschrieben zudem einen signifikanten Einfluss von Herzschrittmacheraktivität (Einfluss auf das HBI) und Atropin (Parasympatholytikum) auf den SPI. Ebenso scheint Nicardipin (Calciumkanalblocker) einen verfälschenden Einfluss auf den intraoperativen SPI zu haben (SPI-Senkung vergleichbar mit Remifentanil, allerdings ohne analgetische Komponente) (Won et al. 2017). Für zahlreiche weitere Substanzen, die mit dem autonomen Nervensystem interagieren, existieren keine Untersuchungen, weshalb im Zweifelsfall von einer möglichen Einflussnahme auf den SPI ausgegangen werden sollte.

Über die Anwendbarkeit des SPI bei Kindern existieren uneindeutige Erkenntnisse. Harju et al. (2016) beschrieben einen signifikanten SPI-Anstieg bei Kindern unter 24

Monaten während der Intubation und des Hautschnitts, allerdings mit interindividuell stark unterschiedlichen SPI-Leveln. Ebenso stellten Kallio et al. (2008) fest, dass sich der SPI zur Detektion autonomer Reaktionen auf nozizeptive Stimuli bei Kindern eignet. Dementgegen resultierte eine Studie zur SPI-geleiteten Opioidgabe bei Kindern (Park et al. 2015) in einem schlechteren Outcome für die SPI-Gruppe. Die Autoren begründeten dies mit Unterschieden in der Physiologie (Blutgefäß-Elastizität und basale Herzfrequenz) zwischen Kindern und Erwachsenen. Des Weiteren sollte der SPI nicht bei wachen Patienten zur Einschätzung des nozizeptiven-antinozizeptiven Gleichgewichts genutzt werden, da mentaler Stress den Sympathikotonus erhöht (Ilies et al. 2010). Diese Erkenntnis deckt sich mit den Untersuchungen von Ledowski et al. (2009) und Thee et al. (2015), welche für SPI-Messungen an nicht länger narkotisierten Patienten im Aufwachraum eine lediglich mäßige Korrelation mit dem postoperativen Schmerzniveau beschrieben.

2.3 State Entropy

Die Entropie-Messung durch das GE Datex-Ohmeda EntropyTM-Modul (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) erlaubt die Beurteilung des Bewusstseinszustandes bzw. der Anästhesietiefe eines Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Verfahren genutzt, um eine Einflussnahme auf den Sympathikotonus und somit den SPI durch kortikale Aktivität auszuschließen. Der Begriff der Entropie stammt ursprünglich aus der Thermodynamik und beschreibt das Maß der *Unordnung* in einem System, z.B. die Verteilung von Gasmolekülen im Raum (Bein 2006). In der Informationstheorie versteht man unter Entropie das Maß an *Ungewissheit* bzw. *Unvorhersagbarkeit* eines Signals (Shannon 1948). So spielt die Entropie auch bei der Analyse von EEG-Signalen eine Rolle. Im wachen Zustand weist das Gehirn eine komplexe und unregelmäßige Aktivität mit einem breiten Frequenzspektrum auf. Die Entropie, also die Unvorhersagbarkeit für zukünftige Frequenzen, ist somit höher als während der Allgemeinanästhesie, welche mit einer regelmäßigeren EEG-Aktivität einhergeht. (Bein 2006)

Zur Messung der State Entropy (SE) wird zunächst der Entropie-Sensor mit drei selbstklebenden EEG-Elektroden an Stirn und Schläfe des Patienten angebracht (siehe Abb. 2) und mit dem Anästhesie-Monitor (S5 Monitor, GE Healthcare,

Helsinki, Finnland) verbunden. Aus dem gemessenen Roh-EEG errechnet das Modul die SE als dimensionslose Zahl zwischen 0 (totale EEG-Suppression) und 91 (Patient wach). Der empfohlene Bereich der SE als Zeichen einer adäquaten Allgemeinanästhesie beträgt 40 bis 60, bei höheren Werten sollte die Narkose angepasst werden. (Bein 2006) Für die Entwicklung und Validierung des SPI wurde ein SE-Zielwert von 50 zur Dosisfindung der Propofol-Anästhesie benutzt (Huiki et al. 2007). Die SE sollte nicht zur Überwachung von Patienten eingesetzt werden, die unter dem Einfluss von Ketamin (Hans et al. 2005) oder Lachgas (Anderson, Jakobsson 2004) stehen, da beide Substanzen narkotisierend wirken, ohne dabei zu einer entsprechenden Abnahme der Entropie zu führen.

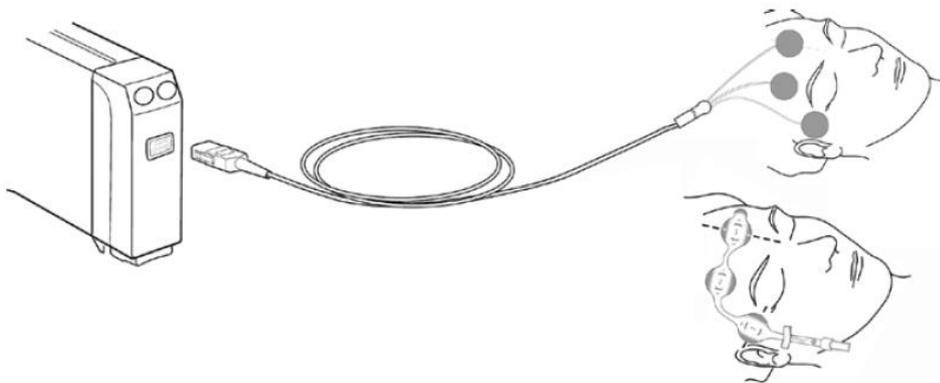


Abb. 2: Anbringung des Entropie-Sensors an Stirn und Schläfe des Patienten. Aus GE Healthcare Quick Guide Entropy (2016), mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare.

2.4 Schmerzerfassung auf einer Numeric Rating Scale

Die Nozizeption beschreibt den objektiven, neuronalen Prozess der Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervösen Verarbeitung noxischer Signale (Larsen 2006: 836). Im Gegensatz dazu handelt es sich beim Schmerz um ein subjektives Erlebnis, welches nicht objektiv messbar ist und neben der Reizstärke auch durch individuelle Faktoren (z.B. Persönlichkeitsmerkmale, Emotionen sowie soziokulturelle und ethnische Faktoren) beeinflusst wird (Larsen 2006: 838, 840ff.). Deshalb kann zur Erhebung des Schmerzniveaus auf eine Selbstevaluation des Patienten nicht verzichtet werden. Verschiedene Skalen stehen zur Verfügung, um das subjektive Schmerzerleben des Patienten objektiver zu erfassen und somit die Dokumentation und Vergleichbarkeit von Schmerzen zu erleichtern (Schulte am Esch et al. 2007:

645). Eine im klinischen Alltag häufig verwendete Skala ist die Numeric Rating Scale (NRS), bei welcher der Patient gebeten wird, auf einer elfstufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) seinem Schmerzniveau einen Zahlenwert zuzuordnen. (Schewior-Popp et al. 2012: 1172) In der vorliegenden Studie wurde anhand der NRS das Schmerzniveau der Patienten im Aufwachraum erhoben.

2.5 Studiendesign

Die vorliegende, prospektiv beobachtende Studie wurde von August bis Dezember 2015 an zwei Krankenhäusern im Raum Perth (Royal Perth Hospital & Armadale Health Service) in Australien durchgeführt. Nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission (South Metropolitan Health Service) wurden insgesamt 70 für nicht-Notfall-Operationen gelistete Patienten rekrutiert. Notwendige Kriterien waren hierbei eine Sevofluran-Narkose sowie der Einsatz eines Endotrachealtubus oder einer Larynxmaske. Zu den Ausschlusskriterien zählten Minderjährigkeit, die Unfähigkeit zur Einverständniserklärung, schwere kardiale oder periphere Neuropathien, relevante kardiale Arrhythmie (Vorhofflimmern oder AV-Block 2. bis 3. Grades), ein Herzschrittmacher, die Anwendung vasoaktiver Substanzen während des Messintervalls sowie jegliche intraoperative Anwendung von β -Blockern oder -Agonisten, Clonidin, Ketamin oder jeglicher Substanz, die im Verdacht steht mit dem sympathovagalen Gleichgewicht zu interagieren. Ausgeschlossen wurden zudem Patienten, die eine neuroaxiale Blockade erhielten oder deren Operation den Einsatz einer Blutsperremanschette (innerhalb des Messintervalls) erforderlich machte, da es sich hierbei um einen bedeutsamen nozizeptiven Stimulus handelt, der somit zu falsch hohen SPI-Werten führen würde.

2.6 Studiendurchführung

Abbildung 3 bietet eine schematische Übersicht über den Ablauf der Studie. Alle Patienten wurden vor der Operation über die Studie aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis wurde eingeholt. Zudem wurden sie mit der Numeric Rating Scale (NRS) vertraut gemacht. An den geplanten Operations- und Anästhesieverfahren wurden keine Änderungen vorgenommen. Zusätzlich zum regulären intraoperativen

Monitoring wurden auf der Stirn der Patienten die Entropy-Elektroden gemäß der Herstellerangaben angebracht und an den Anästhesiemonitor (GE Datex-Ohmeda S5™; GE Healthcare, Helsinki, Finnland) angeschlossen. Nach der Narkoseeinleitung (Midazolam, Propofol & Fentanyl), aber mindestens 15 Minuten vor dem erwarteten Operationsende, wurde mit der kontinuierlichen Aufzeichnung des SPI, der SE und der Herzfrequenz (HR) begonnen. Die Messung des nichtinvasiven Blutdruckes (NIBP) erfolgte in 3 Minuten-Intervallen. Alle vier Messwerte wurden im Zehn-Sekunden-Takt durch die Software S/5 Collect (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) vom Anästhesiemonitor auf einen externen Laptop übertragen und gespeichert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch Sevofluran mit einem SE-Zielintervall von 40 bis 60. Intraoperative Opioidgaben (Fentanyl) erfolgten gemäß der klinischen Notwendigkeit (Einschätzung durch den betreuenden Anästhesisten) und wurden nicht anhand der gemessenen SPI-Werte angepasst. Die Messungen wurden bis zur Extubation der Patienten (bzw. Entfernung der Larynxmaske) fortgesetzt. Zur Datenanalyse wurden die Mittelwerte von SPI, HR und des mittleren arteriellen Drucks (MAP) der letzten 10 Minuten vor dem Operationsende (letzter Nahtstich durch den Chirurgen) verwendet. SPI-Werte, die mit einer SE über 60 oder einer (Anti-)Trendelenburg-Position von mehr als 10° einhergingen, wurden dabei nicht verwendet. In der Aufwachphase (Operationsende bis Extubation) wurden SE-Werte über 60 toleriert. Anhand der Messwerte dieser Phase wurde die Auswirkung der zunehmenden kortikalen Aktivität auf den SPI untersucht. Nach der Extubation wurden alle Messungen beendet und die Patienten in den Aufwachraum verlegt. Ab dem Zeitpunkt der ersten Ansprechbarkeit wurden sie in den darauffolgenden 15 Minuten insgesamt sechsmal in 3-Minuten-Intervallen gebeten, ihr Schmerzniveau anhand der NRS von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) in körperlicher Ruhe zu benennen. Der maximale NRS-Score wurde für die Analyse verwendet, ein NRS-Score>3 wurde hierbei als Vorliegen akuter postoperativer Schmerzen definiert. Die postoperative Opioidgabe erfolgte gemäß dem Standardprotokoll des Aufwachraumes (20 µg Fentanyl, wenn NRS>3 bis maximal 100µg, dann anästhesiologische Überprüfung) und wurde in keiner Weise durch die Studie beeinflusst.

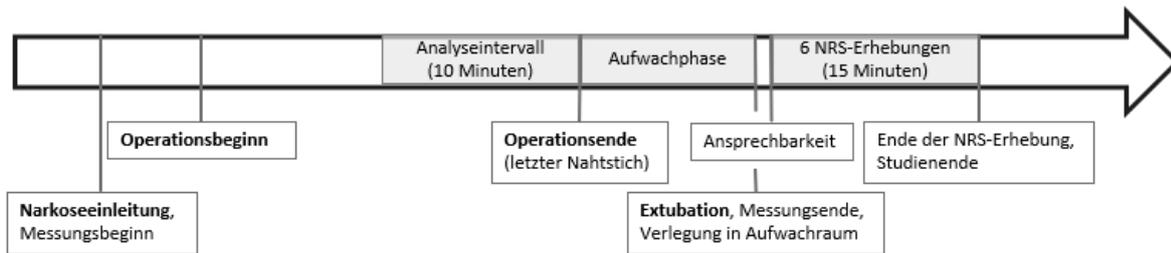


Abb. 3: Schematische Darstellung der Studiendurchführung.

2.7 Statistische Verfahren

Die Fallzahlplanung erfolgte mit dem Ziel, eine Korrelation zwischen dem intraoperativ gemessenen SPI sowie der postoperativen Schmerzintensität nachzuweisen (G*Power, Faul et al. 2009). Diese ergab ein Kollektiv von 59 Patienten bei einem Signifikanzniveau von 5%, einer Power von 80% sowie einer geschätzten minimalen Korrelation zwischen SPI und der postoperativen Schmerzintensität von $r=0,35$ (angenommen als kleinste Korrelation mit klinischer Relevanz). Letztlich wurde die Gruppengröße auf 70 erhöht, um einen geschätzten Ausfall in Höhe von 10-15% aufgrund technischer Probleme oder Verletzungen des Versuchsprotokolls auszugleichen. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (Version 23, IBM Australia, St. Leonards, Australien), sowie, zur Berechnung und Darstellung der SPI-Werte in Abhängigkeit von der SE in der Aufwachphase, mit Excel (Version 15, Microsoft, Redmond, USA). Alle Datensätze wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Für die Analyse nominaler Daten wurde, je nach Anwendbarkeit, der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) oder Fischers Exakter Test verwendet. Hingegen wurde für den Vergleich stetiger Merkmale (Mittelwerte von SPI, HR & dem mittleren arterieller Blutdruck = MAP) Varianzanalysen durchgeführt. Die *idealen* Schwellenwerte für SPI, HR und MAP zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen wurde (im Falle einer signifikanten Korrelation) anhand einer ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristics) ermittelt. Diese berechnet die Sensitivität und Spezifität für verschiedene hypothetische Schwellenwerte jedes Parameters. Als *idealer* Schwellenwert wurde hierbei der Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität definiert. Die Angabe aller Daten im Ergebnisteil erfolgt als Mittelwert (Standardabweichung) und ggf. 95% Konfidenzintervall (KI).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von den rekrutierten 70 Patienten wurden 5 wegen Verletzung des Versuchsprotokolls oder technischer Probleme ausgeschlossen. Die Daten der verbleibenden 65 Patienten wurden zur Analyse verwendet. Das Patientenkollektiv (siehe Tab. 1) bestand aus 46 Frauen und 19 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 43,5 (15,4) Jahren. 45 Patienten wurden endotracheal intubiert, bei 20 Patienten wurde eine Larynxmaske verwendet. Bei den durchgeführten Operationen handelte es sich um 48 allgemein chirurgische, 5 plastische, 2 orthopädische sowie 10 sonstige Eingriffe. Durchschnittlich vergingen 6,9 (4,0) Minuten zwischen Extubation und erster NRS-Erhebung (Ansprechbarkeit).

	<i>Gewicht (kg)</i>	<i>Größe (cm)</i>	<i>Alter bei Operation (Jahre)</i>	<i>Anästhesie- dauer (min)</i>	<i>Operationsdauer (min)</i>	<i>Zeit Extubation bis NRS- Erhebung (min)</i>
<i>MW</i>	77,4	168,9	43,5	72,1	64,4	6,9
<i>SD</i>	18,5	10,2	15,4	58,9	54,9	4
<i>Min</i>	48	150	19	25	10	0
<i>Max</i>	130	191	83	368	312	19

Tab. 1: Übersicht über das Patientenkollektiv. Gewicht in kg, Größe in cm, Alter bei Operation in Jahren, Anästhesiedauer (Intubation bis Extubation) in Minuten, Operationsdauer (Erster Schnitt bis letzter Nahtstich) in Minuten, Zeit Extubation (Ende der Anästhesie) bis NRS-Erhebung (erste Ansprechbarkeit) in Minuten. Angaben als Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max).

3.2 NRS-Erhebung

Im Durchschnitt betrug der erste erfasste NRS-Wert 3,0 (2,8), der Mittelwert aller sechs Erhebungen 3,6 (2,3) und der höchste NRS-Wert 4,7 (2,8) (siehe Tab. 2). Anhand des höchsten erhobenen Schmerzniveaus wurden die Patienten unterteilt in die Gruppen „keine Schmerzen“ (NRS 0: n=8), „leichte Schmerzen“ (NRS 1-3: n=13),

„mäßige Schmerzen“ (NRS 4-5: n=17) und „starke Schmerzen“ [NRS 6-10: n=27 (NRS 6: n=8; NRS 7: n=7; NRS 8: n=9 und NRS 10: n=3)]. Somit lagen bei 44 Patienten akute postoperative Schmerzen (NRS>3) vor.

	<i>Erster NRS-Score</i>	<i>Durchschnittlicher NRS-Score</i>	<i>Maximaler NRS-Score</i>
<i>MW</i>	3	3,6	4,7
<i>SD</i>	2,8	2,3	2,8
<i>Min</i>	0	0	0
<i>Max</i>	10	9	10

Tab. 2: Übersicht über die NRS-Erhebungen aller 65 Patienten in den ersten 15 Minuten (6 NRS-Erhebungen) ab Ansprechbarkeit im Aufwachraum. Erster NRS-Score, Durchschnitt aller 6 NRS-Erhebungen jedes Patienten, Maximaler NRS-Score jedes Patienten. Angaben als Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max).

3.3 Intraoperative Unterschiede zwischen den Schmerzniveau-Gruppen

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem intraoperativ gemessenen SPI und den postoperativen NRS-Werten *per se*. Bei der Unterteilung in Schmerzniveau-Gruppen hingegen wiesen Patienten mit akuten postoperativen Schmerzen (maximaler NRS>3), wie Tab. 3 zu entnehmen ist, signifikant höhere SPI-Mittelwerte [33,23 (12,52); 29,38-37,09] in den letzten 10 Minuten der Operation auf, als Patienten ohne akute postoperative Schmerzen (maximaler NRS≤3) [25,54 (10,77); 20,64-30,45] (P=0,019). Demgegenüber konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der HR oder des MAP festgestellt werden (siehe Tab. 4 & 5).

	n	SPI MW	SPI SD	SPI 95% KI untere Grenze	SPI 95% KI obere Grenze	SPI Min	SPI Max	p
NRS≤3	21	25,54	10,77	20,64	30,45	12,1	53,3	0,019
NRS>3	44	33,23	12,52	29,38	37,09	9,4	65,1	

Tab. 3: Die SPI-Mittelwerte der letzten 10 Minuten der Operation wiesen signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit (NRS>3) und ohne (NRS≤3) akuten postoperativen Schmerzen im Aufwachraum auf (p=0,019). Anzahl (n), SPI-Mittelwert (MW), -Standardabweichung (SD), -95% Konfidenzintervall (95% KI; untere und obere Grenze), -Minimum (Min) und -Maximum (Max).

	n	HR MW	HR SD	HR 95% KI untere Grenze	HR 95% KI obere Grenze	HR Min	HR Max	p
NRS≤3	21	66,31	10,63	61,47	71,15	47,8	96	nicht signifikant
NRS>3	44	68,96	12,95	64,97	72,94	43,5	105,8	

Tab. 4: Zwischen den Patientengruppen mit (NRS>3) und ohne (NRS≤3) akuten postoperativen Schmerzen im Aufwachraum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der durchschnittlichen Herzfrequenz in den letzten 10 Minuten der Operation. Anzahl (n), Herzfrequenz (HR, jeweils Schläge/Minute) -Mittelwert (MW), -Standardabweichung (SD), -95% Konfidenzintervall (95% KI; untere und obere Grenze), -Minimum (Min) und -Maximum (Max).

	n	MAP MW	MAP SD	MAP 95% KI untere Grenze	MAP 95% KI obere Grenze	MAP Min	MAP Max	p
NRS≤3	21	76,93	11,80	71,56	82,31	55,8	100,8	nicht signifikant
NRS>3	44	82,29	12,84	78,34	86,24	56,1	109,3	

Tab. 5: Der mittlere arterielle Blutdruck, gemessen in den letzten 10 Minuten der Operation, unterschied sich nicht signifikant bei Patienten mit (NRS>3) bzw. ohne (NRS≤3) akuten postoperativen Schmerzen im Aufwachraum. Anzahl (n), MAP (mittlerer arterieller Blutdruck, jeweils mmHg)-Mittelwert (MW), -Standardabweichung (SD), -95% Konfidenzintervall (95% KI; untere und obere Grenze), -Minimum (Min) und -Maximum (Max).

Zusätzlich wurden die Mittelwerte von SPI, HR und MAP der letzten 10 Minuten der Operation der Gruppen NRS ≤ 3 (keine bzw. leichte Schmerzen) und NRS 6-10 (starke Schmerzen) direkt miteinander verglichen. Hierbei ergaben sich ebenfalls nur für den SPI signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen [25,54 (10,77); 20,64-30,45 für NRS ≤ 3 vs. 32,16 (11,35): 27,67-36,65 für NRS 6-10] ($P=0,046$) (siehe Tab. 6-8). Die entsprechende ROC-Kurven-Analyse des SPI (siehe Abb. 4) ergab eine signifikante Fläche unter der Kurve von 0,702 ($p=0,017$), die jedoch kleiner ausfiel als beim Vergleich zwischen NRS 0-3 und NRS 4-10 (0,711; siehe Abb. 5).

	<i>n</i>	<i>SPI</i> <i>MW</i>	<i>SPI</i> <i>SD</i>	<i>SPI</i> 95% <i>KI</i> <i>untere</i> <i>Grenze</i>	<i>SPI</i> 95% <i>KI</i> <i>obere</i> <i>Grenze</i>	<i>SPI</i> <i>Min</i>	<i>SPI</i> <i>Max</i>	<i>p</i>
<i>NRS</i> ≤ 3	21	25,54	10,77	20,64	30,45	12,1	53,3	0,046
<i>NRS</i> 6-10	27	32,16	11,35	27,66	36,65	16	61,5	

Tab. 6: Die Unterscheidung zwischen Patienten mit $NRS \leq 3$ (keine bzw. leichte Schmerzen) und NRS 6-10 (starke Schmerzen) im Aufwachraum ergab zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede der durchschnittlichen SPI-Werte der letzten 10 Minuten der Operation ($p=0,046$). Anzahl (*n*), SPI-Mittelwert (*MW*), -Standardabweichung (*SD*), -95% Konfidenzintervall (95% *KI*; *untere* und *obere* Grenze), -Minimum (*Min*) und -Maximum (*Max*).

	<i>n</i>	<i>HR</i> <i>MW</i>	<i>HR</i> <i>SD</i>	<i>HR</i> 95% <i>KI</i> <i>untere</i> <i>Grenze</i>	<i>HR</i> 95% <i>KI</i> <i>obere</i> <i>Grenze</i>	<i>HR</i> <i>Min</i>	<i>HR</i> <i>Max</i>	<i>p</i>
<i>NRS</i> ≤ 3	21	66,31	10,63	61,47	71,15	47,8	96	nicht signifikant
<i>NRS</i> 6-10	27	71,45	11,45	66,92	75,98	55,2	104,5	

Tab. 7: Im direkten Vergleich der Patienten mit maximal leichten ($NRS \leq 3$) und starken (NRS 6-10) Schmerzen im Aufwachraum ließ sich kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Herzfrequenz in den letzten 10 Minuten der Operation feststellen. Anzahl (*n*), Herzfrequenz (*HR*, jeweils Schläge/Minute) -Mittelwert (*MW*), -Standardabweichung (*SD*), -95% Konfidenzintervall (95% *KI*; *untere* und *obere* Grenze), -Minimum (*Min*) und -Maximum (*Max*).

	<i>n</i>	MAP MW	MAP SD	MAP 95% KI untere Grenze	MAP 95% KI obere Grenze	MAP Min	MAP Max	<i>p</i>
NRS≤3	21	76,93	11,80	71,56	82,31	55,8	100,8	nicht signifikant
NRS 6-10	27	83,33	12,27	78,49	88,16	60	109,3	

Tab. 8: Der mittlere arterielle Blutdruck in den letzten 10 Minuten der Operation unterschied sich nicht signifikant bei Patienten mit maximal leichten Schmerzen im Aufwachraum (NRS≤3) und Patienten mit starken Schmerzen (NRS 6-10). Anzahl (*n*), MAP (mittlerer arterieller Blutdruck, jeweils mmHg)-Mittelwert (MW) -Standardabweichung (SD), -95% Konfidenzintervall (95% KI; untere und obere Grenze), -Minimum (Min) und -Maximum (Max).

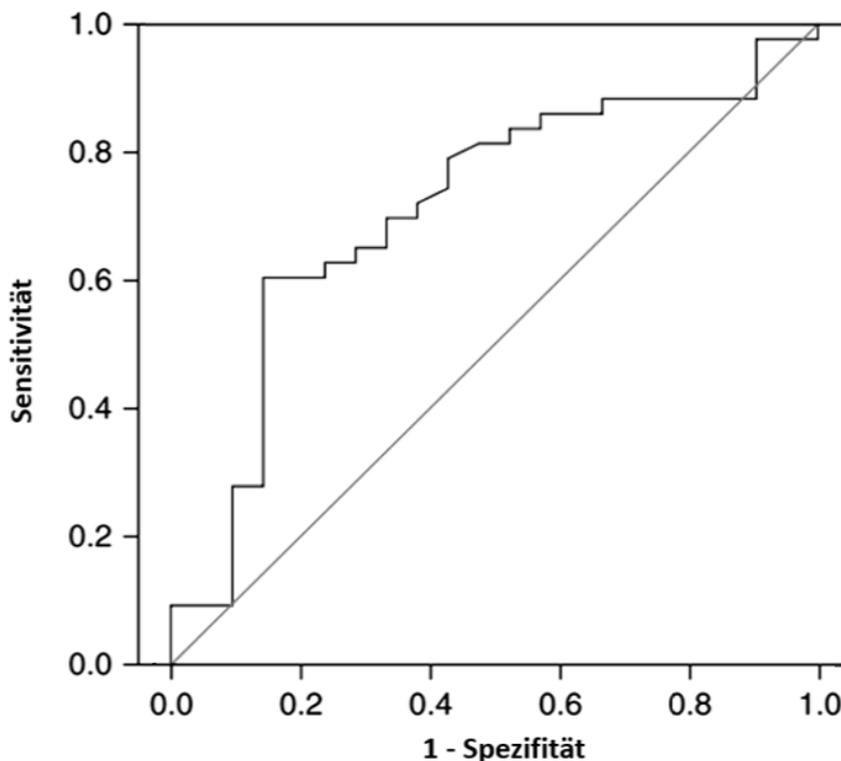


Abb. 4: ROC-Kurve für den Surgical Pleth Index (Mittelwerte der letzten 10 Minuten der Operation) zur Unterscheidung von Patienten mit maximal leichten (NRS≤3) und starken Schmerzen (NRS 6-10) im Aufwachraum. AUC=0,702, *p*=0,017.

3.4 Der ideale SPI-Schwellenwert

Eine ROC-Kurven-Analyse von SPI, HR und MAP (jeweils Mittelwerte der letzten 10 Minuten der Operation) zur Unterscheidung zwischen NRS≤3 und NRS>3 im

Aufwachraum (siehe Abb. 5) zeigte nur für den SPI ein signifikantes Ergebnis (area under the curve 0,711; $P=0,006$). Für den SPI wurde ein *idealer* Schwellenwert gesucht, um mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität zwischen den Patientengruppen ohne ($NRS \leq 3$) bzw. mit ($NRS > 3$) akuten postoperative Schmerzen im Aufwachraum unterscheiden zu können. Die Analyse der ROC-Kurve ergab hierfür einen idealen SPI-Schwellenwert von 30 mit höchster kombinierter Sensitivität (59%) und Spezifität (85,7%). Dies entspricht einem negativ prädiktiven Wert (NPW) von 50% für den Ausschluss akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum und einem positiv prädiktiven Wert (PPW) von 89,7% für deren Vorhersage. Eine Übersicht über die Verteilung der maximalen NRS-Werte im Bezug zu diesem Grenzwert bietet Abb. 6. Für einen SPI-Schwellenwert von 50, welcher von den Entwicklern des SPI vorgeschlagen wurde (vgl. Huiku et al. 2007), zeigten sich lediglich ein PPW von 66,7% und ein NPW von 67,8%.

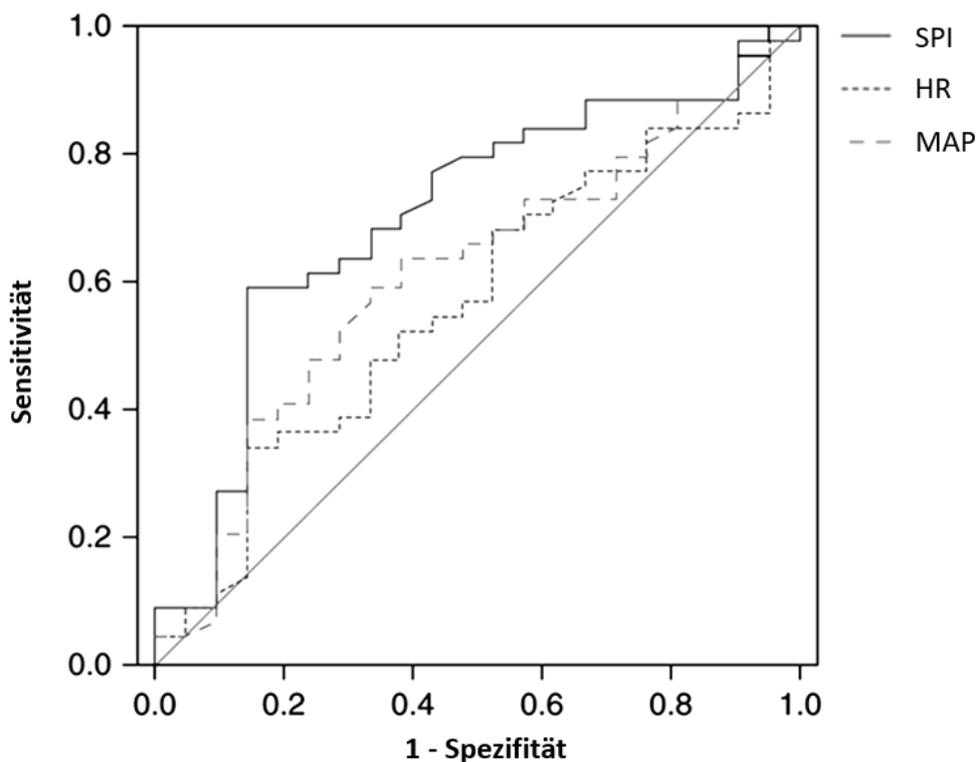


Abb. 5: ROC-Kurven für den Surgical Pleth Index (SPI), Herzfrequenz (HR) und mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP), jeweils Mittelwerte der letzten 10 Minuten der Operation, zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum (maximaler $NRS > 3$). Für SPI: $AUC=0,711$; $p=0,006$. HR und MAP nicht signifikant.

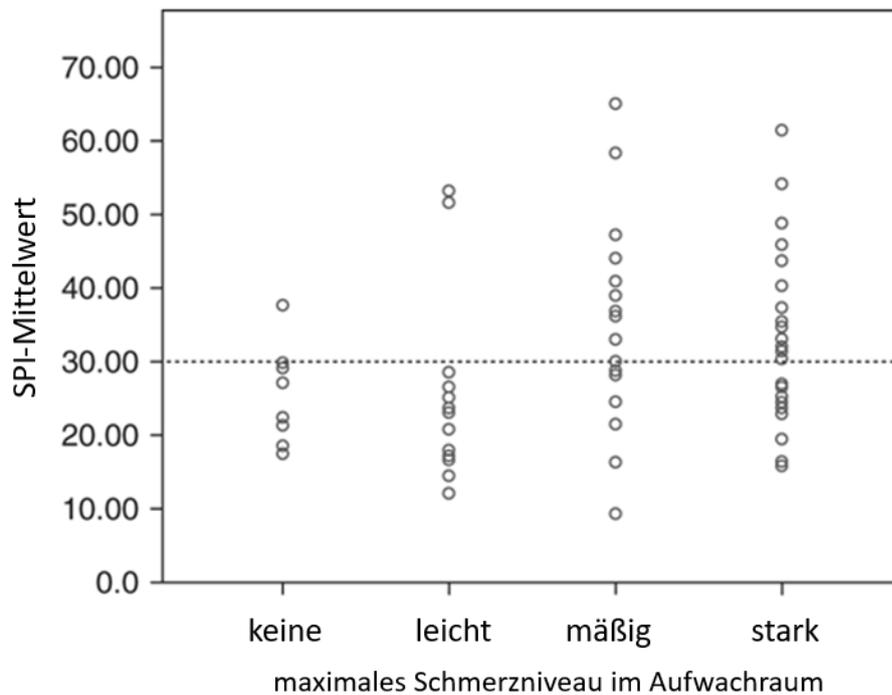


Abb. 6: Streudiagramm des SPI-Mittelwertes der letzten 10 Minuten der Operation jedes Patienten und dessen maximalen Schmerzniveaus der ersten 15 Minuten ab dem Moment der Ansprechbarkeit im Aufwachraum, erhoben durch die Numeric Rating Scale, unterteilt in keine Schmerzen (NRS 0), leichter Schmerz (NRS 1-3), mäßiger Schmerz (NRS 4-5) und starker Schmerz (NRS 6-10). Die gepunktete Linie zeigt den errechneten idealen SPI-Schwellenwert (30) zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum (NRS>3).

3.5 Auswirkung einer theoretischen präventiven Opioidgabe am Operationsende

Eine mögliche Anwendung des SPI als intraoperativer Parameter zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum bestünde in einer präventiven Opioidgabe am Operationsende beim Überschreiten eines SPI-Schwellenwertes, um postoperative Schmerzen frühzeitig zu therapieren. Da der ermittelte ideale SPI-Schwellenwert einen hohen PPW (89,7%) aufwies, wurde untersucht, welche Auswirkung eine theoretische präventive Opioidgabe am Operationsende im Falle eines SPI-Mittelwertes >30 in den letzten 10 Minuten der Operation für das Patientenkollektiv gehabt hätte (siehe Tab. 9). Von den untersuchten 65 Patienten wiesen 29 Patienten am Ende der Operation einen SPI-Mittelwert >30 auf. Im Falle einer präventiven Opioidgabe bei diesen 29 Patienten wären somit 3 Patienten unnötigerweise therapiert worden (maximaler NRS im Aufwachraum ≤3; keine akuten

postoperativen Schmerzen), während 26 Patienten (=40% aller untersuchten Patienten) eine bessere Therapie ihrer akuten postoperativen Schmerzen im Aufwachraum (maximaler NRS>3) erfahren hätten.

	Keine akuten postoperativen Schmerzen (NRS≤3)	Akute postoperative Schmerzen (NRS>3)	gesamt
SPI negativ (SPI≤30)	18 richtig negativ	18 falsch negativ	36
SPI positiv (SPI>30), theoretische Opioidgabe	3 falsch positiv (unnötige Opioidgabe)	26 richtig positiv (adäquate Opioidgabe)	29
gesamt	21	44	65

Tab. 9: Vierfeldertafel zur Auswirkung einer theoretischen Opioidgabe am Operationsende (zur Prävention akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum) im Falle eines SPI-Mittelwertes>30 in den letzten 10 Minuten der Operation. Während 3 Patienten unnötigerweise therapiert worden wären (SPI>30 bei NRS≤3), hätten 26 Patienten von einer angemesseneren Analgesie profitiert (SPI>30 bei NRS>3).

3.6 Entwicklung des SPI in der Aufwachphase

Um die Auswirkung der kortikalen Aktivität auf den SPI zu überprüfen, wurden alle in der Aufwachphase (Operationsende bis Extubation) gemessenen SPI-Werte, die mit einer State Entropy (SE) >60 einher gingen, in einer Punktwolke in Abhängigkeit von der SE als Indikator für die kortikale Aktivität aufgetragen (siehe Abb. 7). Insgesamt wurden 1675 SPI-Werte analysiert. Hieraus ergab sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von $r=0,36$ ($p=0,01$). Im Gegensatz zur intraoperativen SPI-Messung (letzte 10 Minuten der Operation, $SE \leq 60$) ließ sich in der Aufwachphase keine signifikante Korrelation zwischen dem SPI und den Schmerzniveau-Gruppen im Aufwachraum (weder $NRS \leq 3$ vs. $NRS > 3$ noch $NRS \leq 3$ vs. $NRS 6-10$) feststellen. Für die Messungen von HR und NIBP in der Aufwachphase waren, wie bereits bei den intraoperativen Messungen, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schmerzniveau-Gruppen nachweisbar.

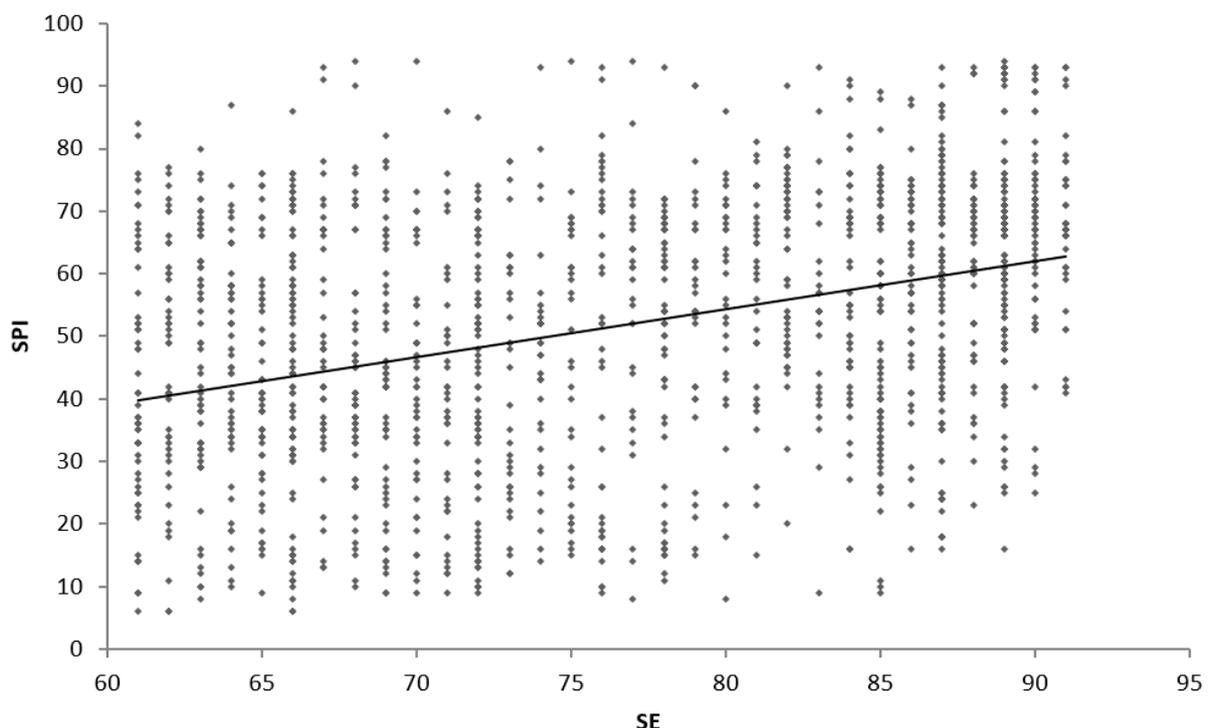


Abb. 7: Punktwolken-Diagramm zur Entwicklung des SPI bei zunehmendem Bewusstsein in der Aufwachphase. Alle in der Aufwachphase gemessenen SPI-Werte (bei $SE > 60$) in Abhängigkeit von der State Entropy (SE) aufgetragen. Pearson-Korrelationskoeffizient $r=0,36$ ($p=0,01$).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anwendbarkeit des intraoperativ gemessenen SPI zur Vorhersage bzw. zum Ausschluss akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum untersucht sowie mit den klinisch gängigen Parametern (Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck) verglichen. Des Weiteren wurde der Einfluss des Bewusstseins auf den SPI untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Korrelation zwischen den in den letzten 10 Minuten der Operation gemessenen SPI-Mittelwerten und dem Auftreten akuter postoperativer Schmerzen in den ersten 15 Minuten ab dem Moment der ersten Ansprechbarkeit im Aufwachraum. Sowohl für die Herzfrequenz als auch für den Blutdruck konnte eine solche Korrelation hingegen nicht nachgewiesen werden. Per ROC-Kurven-Analyse wurde ein idealer SPI-Schwellenwert von 30 festgelegt, was einem positiv prädiktiven Wert von 89,7% und einem negativ prädiktiven Wert von 50% für das Auftreten mäßiger bis starker postoperativer Schmerzen entspricht. Demnach würde sich der SPI nicht zum Ausschluss, jedoch sehr gut zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum eignen. Somit könnte der SPI einen *Warnindikator* darstellen, welcher bei Überschreitung des Schwellenwertes mit hoher Wahrscheinlichkeit mit akuten postoperativen Schmerzen einhergeht. Im Falle einer präventiven Opioidgabe beim Überschreiten dieses Schwellenwertes wären somit lediglich 3 Patienten unnötigerweise therapiert worden, wohingegen 26 Patienten (=40% aller untersuchten Patienten) von einer besseren Analgesie und vermutlich einem erträglicheren Schmerzniveau beim Erwachen aus der Narkose profitiert hätten. Somit könnte der SPI zukünftig, aufgrund seines hohen positiv prädiktiven Wertes in Verbindung mit seinem geringen messtechnischen Aufwand, als Warnindikator für das Auftreten akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum eine sinnvolle Ergänzung des intraoperativen Monitorings darstellen. Die Verwendung von absoluten Schwellenwerten der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdrucks sollte in diesem Kontext hingegen kritisch hinterfragt werden.

4.1 SPI-Schwellenwert

Huiku et al. (2007) definierten bei der Entwicklung des SPI einen Wert von 50 als durchschnittliches Stressniveau. Folglich wurde dieser Wert in verschiedenen Studien als Schwellenwert für eine adäquate intraoperative Analgesie verwendet, ohne dass dessen Anwendbarkeit für diesen Zweck im Vorfeld überprüft wurde. Park et al. (2015) untersuchten die Anwendbarkeit des SPI zur intraoperativen Opioidsteuerung bei Kindern. Dabei wurde für die SPI-Gruppe zwar ein niedrigerer intraoperativer Fentanylverbrauch, allerdings auch ein schlechteres postoperatives Outcome in Form von stärkeren Schmerzen, einem höheren Fentanylverbrauch im Aufwachraum sowie häufigerem Auftreten von Agitationen festgestellt. Die Autoren begründeten dies mit Unterschieden in der Physiologie von Kindern und Erwachsenen, wodurch sich der SPI nicht zur Anwendung bei Kindern eigne. Zwar kann diese Aussage von der vorliegenden Arbeit nicht entkräftet werden, allerdings liegt der im Ergebnisteil beschriebene ideale SPI-Schwellenwert von 30 deutlich unter dem bis dahin angenommenen Schwellenwert von 50. Dies deutet darauf hin, dass der von Park et al. gewählte SPI-Schwellenwert zu hoch war und somit zahlreiche Patienten falsch negativ für das Vorliegen einer inadäquaten intraoperativen Analgesie diagnostiziert wurden. Ein niedrigerer SPI-Schwellenwert hätte womöglich zu einem besseren Outcome der SPI-Gruppe geführt.

Studien zur intraoperativen Opioidsteuerung anhand des SPI-Schwellenwertes von 50 bei Erwachsenen zeigten ein besseres (Bergmann et al. 2013) (Chen et al. 2010) (Won et al. 2016) bzw. ein ebenbürtiges (Gruenewald et al. 2014) Outcome der SPI-Gruppen im Vergleich zum normalen klinischen Vorgehen. Hier besteht die Möglichkeit, dass ein niedrigerer SPI-Schwellenwert das Outcome der SPI-Gruppen weiter verbessert hätte. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Festlegung des SPI-Schwellenwertes in der vorliegenden Arbeit im Nachhinein erfolgte und dessen Anwendbarkeit zur intraoperativen Opioidsteuerung noch überprüft werden muss. Zudem erfolgte die Festlegung des Schwellenwertes ausschließlich unter Sevofluran-Narkose. Für andere Anästhesieverfahren, wie etwa die TIVA, könnte eine Anpassung des Schwellenwertes notwendig sein, da diese im Vergleich zur balancierten Anästhesie zu einer schwächer ausgeprägten sympathischen Reaktion führen kann (Ledowski et al. 2005).

Nach Veröffentlichung der vorliegenden Untersuchung wurden weitere Studien publiziert, welche sich mit einem SPI-Schwellenwert zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum befassten. Ledowski et al. (2019) führten eine Validierungsstudie mit einem Design ähnlich dem der vorliegenden Arbeit an einem größeren Patientenkollektiv (n=196) durch. Der hierbei identifizierte SPI-Schwellenwert entsprach mit 29 nahezu dem der vorliegenden Arbeit (30). Umso überraschender ist, dass bei ähnlichem NPW (58% vs. 50%) der hohe PPW der vorliegenden Arbeit (89,7%) nicht reproduziert werden konnte (60%). Diesbezüglich muss angemerkt werden, dass die Festlegung der Fallzahl der vorliegenden Arbeit sich primär an dem Nachweis einer Korrelation zwischen SPI und NRS orientierte, wohingegen Ledowski et al. ihre Untersuchung zwecks Validierung gezielt auf eine ROC-Kurvenanalyse ausrichteten. Somit besteht zumindest die Möglichkeit, dass der PPW der vorliegenden Arbeit wegen einer Unterschreitung der dafür erforderlichen Fallzahl nicht reproduziert werden konnte. In einer weiteren Untersuchung wurde auf Grundlage der vorliegenden Studie eine beobachtende Untersuchung bei Kindern (2-16 Jahre) zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen anhand des SPI durchgeführt (Ledowski et al. 2017), wobei ein Schwellenwert von 40 ermittelt wurde. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit ging dieser Schwellenwert mit einem niedrigen PPW (42%), jedoch einem hohem NPW (87,5%) einher. Somit könnte der SPI zukünftig, entgegen der Studie von Park et al. (2015), eine Möglichkeit zur Einschätzung der intraoperativen Nozizeption bei Kindern bieten.

Während die zuvor genannten Untersuchungen den Nutzen eines niedrigeren SPI-Schwellenwertes (<50) zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum prinzipiell bestätigten, kamen Park et al. (2020) zu einem gegenteiligen Ergebnis. Die Autoren ermittelten einen SPI-Schwellenwert von 60 (PPW 92%; NPW 63%), welcher deutlich über dem der vorliegenden Arbeit liegt (30). Dieser hohe Schwellenwert lässt sich maximal in Teilen durch eine abweichende Einteilung des Schmerzniveaus (NRS≤5 vs. NRS>5) erklären (siehe 4.2 Limitationen des SPI zur Schmerzniveau-Vorhersage), insbesondere, da für das von Park et al. verwendete Narkosegas (Isofluran) zuvor geringere SPI-Werte im Vergleich zur Sevofluran-Narkose beschrieben wurden (Mustola et al. 2010). Somit kann in Zusammenschau der oben genannten Untersuchungen resümiert werden, dass der

SPI das Potenzial einer zukünftigen Nutzung zur Vorhersage postoperativer Schmerzen bietet. Die teils erheblichen Unterschiede in den bisher veröffentlichten Untersuchungen bezüglich des Schwellenwertes und der prädiktiven Werte verdeutlichen jedoch, dass auf dem Weg zur Etablierung einer klinischen Anwendung weitere Forschung notwendig ist.

4.2 Limitationen des SPI zur Schmerzniveau-Vorhersage

In der vorliegenden Arbeit konnte dargelegt werden, dass ein intraoperativ gemessener SPI-Mittelwert >30 signifikant mit dem Auftreten akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum korrelierte. Allerdings eignete sich ein intraoperativer SPI-Mittelwert ≤ 30 nicht zum Ausschluss dieser. Deshalb sollte ein niedriger SPI-Wert am Operationsende keinesfalls als Garantie einer relativen Schmerzfreiheit beim Erwachen aus der Narkose missverstanden werden. In diesem Kontext darf nicht auf eine sorgfältige klinische Einschätzung des Patienten und dessen operativen Analgetikabedarfs verzichtet werden. Des Weiteren bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem SPI und konkreten NRS-Werten im Aufwachraum. Dies ließe sich dadurch erklären, dass der SPI kein direktes Maß für das subjektive Schmerzerleben eines Patienten darstellt. Vielmehr handelt es sich beim SPI um einen Surrogatmarker für die Nozizeption, welche das Schmerzerleben eines Patienten (neben anderen Faktoren) maßgeblich beeinflusst. Diese fehlende Korrelation macht sich zudem darin bemerkbar, dass die SPI-Unterschiede zwischen den Schmerzniveau-Gruppen $\text{NRS} \leq 3$ vs. $\text{NRS} 6-10$ geringer ausfielen als bei $\text{NRS} \leq 3$ vs. $\text{NRS} > 3$. In Anbetracht der Tatsache, dass (bei erstgenannter Einteilung) Patienten mit maximal leichten Schmerzen und Patienten mit starken Schmerzen direkt miteinander verglichen wurden, wären zunächst noch größere Unterschiede bezüglich der intraoperativen SPI-Mittelwerte zu erwarten gewesen.

4.3 Vergleich mit dem Analgesia Nociception Index

Boselli et al. (2014) führten ebenfalls eine Studie zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen anhand eines im Operationssaal messbaren Parameters durch. Bei 200 Patienten, die sich Operationen unter Vollnarkose (Sevofluran bzw. Desfluran und Remifentanyl) unterzogen, wurde der Analgesia Nociception Index

(ANI) unmittelbar vor der Extubation gemessen und auf seine Korrelation mit dem postoperativen Schmerzniveau in den ersten 10 Minuten nach Eintreffen im Aufwachraum überprüft. Dabei wurde, wie in der vorliegenden Arbeit, zwischen den Gruppen $NRS \leq 3$ und $NRS > 3$ unterschieden. Beim ANI handelt es sich um einen Index, welcher aus der parasympathisch gesteuerten Herzfrequenzvariabilität abgeleitet wird und auf einer Skala von 0 (maximale Nozizeption) bis 100 (maximale Analgesie) eine Einschätzung des noizeptiven/antinoizeptiven Gleichgewichtes erlaubt. Somit wird, wie auch beim SPI, die Reaktion des autonomen Nervensystems genutzt, um die Noizeption bzw. den Analgetikabedarf des Patienten messbar zu machen.

Für die Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen ($NRS > 3$) beschrieben Boselli et al. bei einem ANI-Schwellenwert von 50 einen positiv prädiktiven Wert von 77% sowie einen negativ prädiktiven Wert von 92%. In der vorliegenden Arbeit scheint der SPI (PPW: 89,7%; NPW: 50%) dem ANI beim Ausschluss akuter postoperativer Schmerzen unterlegen, bei der Vorhersage jedoch zumindest ebenbürtig oder sogar überlegen zu sein. Da beide Indizes ein vielversprechendes Potenzial zur frühzeitigen Erkennung akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum bieten, wäre zukünftig eine klinische Überprüfung der Möglichkeit einer SPI- bzw. ANI-gesteuerten Opioidgabe vor dem Erwachen aus der Narkose wünschenswert, idealerweise im direkten Vergleich der beiden Methoden.

4.4 Der Einfluss der kortikalen Aktivität auf den SPI

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals der direkte Einfluss der kortikalen Aktivität (gemessen durch die SE) auf den SPI in der Aufwachphase untersucht. Ledowski et al. (2009) und Thee et al. (2015) beschrieben für SPI-Messungen im Aufwachraum an nicht länger vollnarkotisierten Patienten lediglich eine mäßige Korrelation mit dem postoperativen Schmerzniveau. Es wurde vermutet, dass sich der SPI nicht zur Anwendung bei wachen Patienten eignet, da das Bewusstsein der Patienten einen störenden Einfluss auf den SPI hat. Bei anästhesierten Patienten sei die Nozizeption der dominierende Faktor für den Sympathikotonus, wohingegen mit zunehmendem Bewusstsein Änderungen des SPI stärker durch äußere Einflüsse, also mentalen Stress, als durch schmerzhafte Stimuli verursacht werden. (Thee et al. 2015) Die

Analyse der SPI-Werte in der Aufwachphase ergab einen signifikanten Anstieg des SPI in Abhängigkeit von der kortikalen Aktivität ($r=0,36$; $p=0,01$). Im Gegensatz zur Vollnarkose ließen die SPI-Werte der Aufwachphase keine Vorhersage des postoperativen Schmerzniveaus zu. Dieses Ergebnis bestätigt den vermuteten Einfluss des Bewusstseins auf den SPI. Demnach sollten SPI-Messungen nur bei vollnarkotisierten Patienten durchgeführt werden, idealerweise in Verbindung mit einer Messung der kortikalen Aktivität zur Sicherstellung der Narkosetiefe.

4.5 Bedeutung der Schmerztherapie für das Patienten-Outcome

Die intraoperative SPI-Messung könnte zu einer verbesserten Therapie postoperativer Schmerzen führen, welche, wie in der Einleitung beschrieben, mit Komplikationen und einem schlechteren Outcome einhergehen. Umso überraschender ist jedoch der geringe Effekt, welcher in der Literatur für die postoperative Schmerztherapie *per se* auf das Patienten-Outcome beschrieben wurde. Lediglich im Bezug auf pulmonale Komplikationen und die Patientenzufriedenheit ließ sich eine Besserung nachweisen (Werner et al. 2002). Als Ausnahme hiervon sind rückenmarksnahe Analgesieverfahren zu nennen. Für diese wurden beispielsweise Besserungen im Bezug auf die Mortalität und schwere kardiopulmonale Zwischenfälle (Rodgers et al. 2000) sowie Nahrungsaufnahme, Darmtätigkeit und Mobilisation (Carli et al. 2002) beschrieben. Der ansonsten überraschend geringe Effekt der Schmerztherapie *per se* lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass das Outcome von zahlreichen Faktoren abhängig ist und sich wohl kaum durch einen einzelnen Faktor allein bedeutsam beeinflussen lässt. Vielmehr ist ein multimodaler Ansatz notwendig, welcher unter anderem auf eine rasche Mobilisation und eine frühe enterale Ernährung abzielt. (Kehlet, Holte 2001) Interessanterweise sind derartige Maßnahmen nur in Verbindung mit einer adäquaten Schmerztherapie möglich (Bonnet, Marret 2005). Daher liegt die Vermutung nahe, dass bisherige Untersuchungen zum Effekt der postoperativen Schmerztherapie auf das Outcome die sich aus der relativen Schmerzfreiheit der Patienten ergebenden Möglichkeiten zur Besserung der Morbidität und Mortalität nicht ausschöpften (Rosenberg, Kehlet 1993).

4.6 Methodenkritik

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen gewisse Einschränkungen beachtet werden. So erfolgte die Festlegung des idealen SPI-Schwellenwertes auf 30 im Nachhinein. Er wurde in der vorliegenden Arbeit weder prospektiv getestet, noch auf seine Fähigkeit zur SPI-gesteuerten Opioidgabe überprüft. Zudem konnten Patienten mit bestimmten Erkrankungen und/oder Medikationen nicht für die Rekrutierung des Patientenkollektivs verwendet werden. Somit könnte für solche Patientengruppen der SPI zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen nur eingeschränkt nutzbar sein. Bezüglich des Patientenkollektivs stellt die Fallzahlplanung einen weiteren zu diskutierenden Faktor dar. Im Kontext der vorliegenden Arbeit hätte es sich als vorteilhaft erweisen können, diese primär auf eine ROC-Kurven-Analyse auszurichten. Des Weiteren entsprachen die durchgeführten Eingriffe nicht dem klinischen Durchschnitt (z.B. lediglich zwei orthopädische Eingriffe). Als Grund hierfür ist unter anderem zu nennen, dass Patienten, deren Operation den Einsatz einer Blutsperrmanschette notwendig machte, wegen einer möglichen Beeinflussung des SPI (nozizeptiver Reiz) nicht rekrutiert werden konnten. Da jedoch die SPI-Messung gegen Ende der Operation (zum Zeitpunkt der Hautnaht) erfolgte, könnte dies die Auswirkung der unterschiedlichen Operationsverfahren auf den SPI reduzieren und die Vergleichbarkeit erhöhen. Zudem liegt in dieser Phase vermutlich häufiger eine neutrale Lagerungsposition und seltener ein Einfluss vasoaktiver Medikamente vor, was sich positiv auf die Beurteilbarkeit des SPI auswirkt.

In der Fachliteratur wird häufig eine Erhebung des Schmerzniveaus ausschließlich in körperlicher Ruhe ohne körperliche Aktivität (wie in der vorliegenden Arbeit) kritisiert (Wickström Ene 2008). Jedoch liegt im Aufwachraum, anders als im Alltag, das Ziel der postoperativen Schmerztherapie nicht in der Ermöglichung körperlicher Aktivität, sondern einer relativen Schmerzfreiheit in körperlicher Ruhe, weshalb diese Form der Schmerzniveauerhebung als geeigneter befunden wurde. Das Ziel der relativen Schmerzfreiheit ist auch der Grund, weshalb das Vorliegen akuter postoperativer Schmerzen als $NRS > 3$ definiert wurde. Diese Einteilung deckt sich sowohl mit vorherigen Studien (vgl. Boselli et al. 2014), als auch mit dem Standardvorgehen zur Therapie postoperativer Schmerzen im Aufwachraum der Krankenhäuser, an denen die Studie durchgeführt wurde.

4.7 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte ein idealer SPI-Schwellenwert von 30 für die Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen im Aufwachraum identifiziert werden. In Anbetracht der Validierungsstudie (Ledowski et al. 2019), welche diesen Schwellenwert prinzipiell bestätigte, hierbei jedoch einen abweichenden PPW aufwies, wird deutlich, dass weitere Forschung notwendig ist, um den SPI zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen klinisch nutzbar zu machen. Insbesondere wäre eine randomisierte Studie zur präventiven Opioidgabe am Operationsende anhand dieses Schwellenwertes von Interesse. Bei dieser Untersuchung wäre zudem ein direkter Vergleich zwischen dem SPI und dem ANI, welcher ebenfalls ein vielversprechendes Potenzial zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen bietet, wünschenswert. Da der SPI-Schwellenwert vom verwendeten Anästhetikum abhängig sein könnte, sollte dieser für andere Narkoseverfahren (z.B. TIVA) überprüft werden. Eine weitere Fragestellung stellt die Anwendbarkeit dieses Schwellenwertes zur intraoperativen Analgesiesteuerung dar. Für einen höheren Schwellenwert (50) wurden diesbezüglich bereits einige Erfolge beschrieben. Der neu ermittelte Schwellenwert könnte sich positiv auf das Outcome der SPI-Gruppen auswirken. Zudem scheint der SPI bei Kindern, entgegen der Hinweise früher Studien, unter Zuhilfenahme eines adäquaten Schwellenwertes (z.B. 40) prinzipiell doch zur Einschätzung des sympathovagalen Gleichgewichts geeignet zu sein. Somit wären auch in dieser Patientengruppe weitere Untersuchungen über den SPI wünschenswert. Insbesondere bei einer prospektiven Untersuchung zur intraoperativen Analgesiesteuerung bei Kindern könnte ein niedrigerer Schwellenwert als der bisher Verwendete (50) einen Vorteil darstellen.

5 Zusammenfassung

Postoperative Schmerzen stellen einen bedeutsamen Faktor für das Outcome und die Zufriedenheit der Patienten dar. Allerdings erfahren noch immer zahlreiche Patienten keine zufriedenstellende postoperative Schmerztherapie. Ein Grund hierfür dürfte in der Schwierigkeit liegen, das postoperative Schmerzniveau vor dem Erwachen aus der Narkose abzuschätzen. Deshalb wäre ein intraoperativ messbarer Parameter wünschenswert, anhand dessen sich akute postoperative Schmerzen zuverlässig vorhersagen und somit frühzeitig therapieren ließen. Zu diesem Zweck wurde in der vorliegenden Arbeit der Surgical Pleth Index (SPI) am Ende der Operation gemessen und auf eine Korrelation mit dem Schmerzniveau nach dem Eintreffen im Aufwachraum überprüft. Beim SPI handelt es sich um einen Parameter, welcher auf einer Skala von 0 bis 100 die sympathische Stressreaktion auf nozizeptive Stimuli messbar macht, wobei ein hoher SPI mit einem starken Sympathikotonus einhergeht. Gemessen wird der SPI nicht-invasiv über das Pulsoxymeter. Die Berechnung erfolgt anhand der normalisierten Pulswellenamplitude (70%) sowie des normalisierten Herzschlagintervalls (30%).

Bei 65 Patienten wurde der SPI in den letzten 10 Minuten der Operation gemessen. Eine adäquate Narkosetiefe wurde per Entropy-Messung sichergestellt, um eine Beeinflussung des Sympathikotonus durch mentalen Stress auszuschließen. Anschließend wurde in den ersten 15 Minuten ab Ansprechbarkeit im Aufwachraum das Schmerzniveau der Patienten mit Hilfe der Numeric Rating Scale (NRS) auf einer Skala von 0 bis 10 erfasst. Dabei fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem SPI und dem Vorliegen akuter postoperativer Schmerzen ($NRS > 3$). Als idealer SPI-Schwellenwert wurde 30 mit einem PPW von 89,7% und einem NPW von 50% ermittelt. Dieser Schwellenwert liegt deutlich unter dem SPI-Schwellenwert von 50, welcher in früheren Studien als idealer Schwellenwert angenommen und zur intraoperativen Opioidsteuerung verwendet wurde.

Zudem wurde während des Erwachens aus der Narkose der Einfluss der kortikalen Aktivität (gemessen durch die State Entropy) auf den SPI untersucht. Hierbei stieg der SPI signifikant in Abhängigkeit vom zunehmenden Bewusstsein. Die SPI-Werte der Aufwachphase wiesen keine signifikante Korrelation mit dem postoperativen

Schmerzniveau auf. Dies unterstreicht den Einfluss des mentalen Stresses auf den SPI und bestätigt frühere Studien, laut derer sich der SPI nicht zur Anwendung bei wachen Patienten eignet.

Zukünftig sind weitere Untersuchungen erforderlich, um den SPI zur Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen klinisch nutzbar zu machen. Von Interesse wären insbesondere eine randomisierte Studie zur postoperativen NRS-Senkung durch eine an dem beschriebenen Schwellenwert orientierten präventiven Opioidgabe vor dem Erwachen aus der Narkose, sowie zur intraoperativen Opioidsteuerung anhand dieses Wertes.

6 Literaturverzeichnis

Anderson RE, Jakobsson JG.

Entropy of eeg during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent.

Br J Anaesth 2004; 92(2): 167-170

Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E.

Physiologie. 1. Auflage

Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2010

Bein B.

Entropy.

Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20(1): 101-109

Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, Bauer M, Hinz JM.

Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia.

Br J Anaesth 2013; 110(4): 622-628

Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P.

Comparison of the surgical plethTM index with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia.

Br J Anaesth 2011; 106(1): 101-111

Bonnet F, Marret E.

Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery.

Br J Anaesth 2005; 95(1): 52-58

Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, Rahali N, Zadam A, Allaouchiche B.

Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/noiception index: a prospective observational study.

Br J Anaesth 2014; 112(4): 715-721

Carli F, Mayo N, Klubien K, Schricker T, Trudel J, Belliveau P.

Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial.

Anesthesiology 2002; 97(3): 540-549

Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B.

Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anaesthesia: a pilot study.

Anesthesiology 2010; 112(5): 1175-1183

Chung F, Mezei G.

Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery.
Anesth Analg 1999; 89(6): 1352-1359

Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG.

Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses.
Behav Res Methods 2009; 41(4): 1149-1160

GE Healthcare quick guide entropy, 2016, Herstellerinformation.

[Online im Internet] URL: <https://www.gehealthcare.com/quick-guide/entropy-monitoring-a-valuable-tool-for-guiding-delivery-of-anesthesia> (Stand: 17.03.2019)

Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, Bein B.

Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia.

Br J Anaesth 2009; 103(4): 586-593

Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B.

Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study.

Br J Anaesth 2014; 112(5): 898-905

Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V.

Comparative effects of ketamine on bispectral index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia.

Br J Anaesth 2005; 94(3): 336-340

Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V.

Effect of a fluid challenge on the surgical pleth index during stable propofol-remifentanil anaesthesia.

Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56(6): 787-796

Harju J, Kalliomäki ML, Leppikangas H, Kiviharju M, Yli-Hankala A.

Surgical pleth index in children younger than 24 months of age: a randomized double-blinded trial.

Br J Anaesth 2016; 117(3): 358-364

Höcker J, Broch O, Gräsner JT, Gruenewald M, Ilies C, Steinfath M, Bein B.

Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine.

Br J Anaesth 2010; 105(2): 150-154

Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, Thee C, Höcker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B.

Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia.

Br J Anaesth 2010; 105(4): 533-537

Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, Thee C, Hanf J, Hanss R, Steinfath M, Bein B.

The effect of posture and anaesthetic technique on surgical pleth index.

Anaesthesia 2012; 67(5): 508-513

- Katz J, Jackson M, Kavanagah BP, Sandler AN.
Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain.
Clin J Pain 1996; 12(1): 50-55
- Kallio H, Lindberg LI, Majander AS, Uutela KH, Niskanen ML, Paloheimo MP.
Measurement of surgical stress in anaesthetized children.
Br J Anaesth 2008; 101(3): 383-389
- Kehlet H, Holte K.
Effect of postoperative analgesia on surgical outcome.
Br J Anaesth 2001; 87(1): 62-72
- Klöss T.
Anästhesie – Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 1. Auflage
München, Urban & Fischer Verlag, 2004
- Larsen R.
Anästhesie. 8. Auflage
München, Urban & Fischer Verlag, 2006
- Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner PH.
Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total
intravenous versus balanced anesthesia.
Anaesth Analg 2005; 101(6): 1700-1705
- Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J.
Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs.
surgical stress index.
Anaesthesia 2009; 64(7): 727-731
- Ledowski T, Sommerfield D, Slevin L, Conrad J, von Ungern-Sternberg BS.
Surgical pleth index: prediction of postoperative pain in children?
Br J Anaesth 2017; 119(5): 979-983
- Ledowski T, Schneider M, Gruenewald M, Goyal RK, Teo SR, Hruby J.
Surgical pleth index: prospective validation of the score to predict moderate-to-
severe postoperative pain.
Br J Anaesth 2019; 123(2): 328-332
- Magerl W, Geldner G, Handwerker HO.
Pain and vascular reflexes in man elicited by prolonged noxious mechano-
stimulation.
Pain 1990; 43(2): 219-225
- McGuire L, Heffner K, Glaser R, Needleman B, Malarkey W, Dickinson S, Lemeshow
S, Cook C, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Kiecolt-Glaser JK.
Pain and wound healing in surgical patients.
Ann Behav Med 2006; 31(2): 165-172

Morrison RS, Magaziner J, McLaughlin MA, Orosz G, Silberzweig SB, Koval KJ, Siu AL.

The impact of post-operative pain on outcomes following hip fracture.

Pain 2003; 103(3): 303-311

Mustola S, Toivonen J.

Effect-site concentration of remifentanyl attenuating surgical stress index responses to intubation of the trachea.

Anaesthesia 2010; 65(6): 581-585

Mustola S, Parkkari T, Uutela K, Huiku M, Kymäläinen M, Toivonen J.

Performance of surgical stress index during sevoflurane-fentanyl and isoflurane-fentanyl anesthesia.

Anesthesiol Res Pract; doi: 10.1155/2010/810721 [Epub 06.04.2010]

Page GG, Ben-Eliyahu S.

The immune-suppressive nature of pain.

Semin Oncol Nurs 1997; 13(1): 10-15

Paloheimo MP, Sahanne S, Uutela KH.

Autonomic nervous system state: the effect of general anaesthesia and bilateral tonsillectomy after unilateral infiltration of lidocaine.

Br J Anaesth 2010; 104(5): 587-595

Park JH, Lim BG, Kim H, Lee IO, Kong MH, Kim NS.

Comparison of surgical pleth index-guided analgesia with conventional analgesia practices in children – a randomized controlled trial.

Anesthesiology 2015; 122(6): 1280-1287

Park M, Kim BJ, Kim GS.

Prediction of postoperative pain and analgesic requirements using surgical pleth index: a observational study.

J Clin Monit Comput 2020; 34(3): 583-587

Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S.

Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials.

BMJ 2000; 321(7275):1493

Rosenberg J, Kehlet H.

Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity?

Eur Surg Res 1993; 31(2): 133-137

Schewior-Popp S, Sitzmann F, Ulrich L.

Thiemes Pflege – Das Lehrbuch für Pflegende in Ausbildung. 12. Auflage

Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2012

- Schmarbeck T.
 Perioperatives Monitoring von Hautleitfähigkeit und Surgical Stress Index zur
 Einschätzung von Schmerz und Nozizeption.
 Med. Diss, Kiel, 2011
- Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C.
 Duale Reihe Anästhesie – Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 3.
 Auflage
 Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2007
- Shannon CE.
 A mathematical theory of communication.
 The Bell System Technical Journal 1948; 27(3):379-423
- Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, Gramke
 HF, Marcus MA.
 The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients.
 Eur J Anaesthesiol 2008; 25(4): 267-274
- Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyvaert NB, Mortier EP.
 Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during
 propofol-remifentanyl infusion.
 Br J Anaesth 2007; 99(3): 359-367
- Thee C, Ilies C, Gruenewald M, Kleinschmidt A, Steinfath M, Bein B.
 Reliability of the surgical pleth index for assessment of postoperative pain: a pilot
 study.
 Eur J Anaesthesiol 2015; 32(1): 44-48
- Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A.
 Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during
 general anesthesia.
 Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52(8): 1038-1045
- Werner MU, Søholm L, Rotbøll-Nielsen P, Kehlet H.
 Does an acute pain service improve postoperative outcome?
 Anesth Analg 2002; 95(5): 1361-1372
- Wickström Ene K.
 Postoperative pain management – predictors, barriers and outcome.
 Med. Diss., Göteborg (Schweden), 2008
- Won YJ, Lim BG, Lee SH, Park S, Kim H, Lee IO, Kong MH.
 Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided
 analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anesthesia: a
 randomized controlled trial.
 Medicine 2016; 95(35): e4743

Won YJ, Lim BG, Yeo GE, Lee MK, Lee DK, Kim H, Lee IO, Kong MH.
The effect of nicardipine on the surgical pleth index during thyroidectomy under
general anesthesia: a prospective double-blind randomized controlled trial.
Medicine 2017; 96(6): e6154

Zenz M, Rissing-van Saan R.
Medizinische und juristische Aspekte der Schmerztherapie - Bei jedem Patienten den
richtigen Weg einschlagen.
CME 2012; 9(8): 65-72

7 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Markus Steinfath, in dessen Institut ich promovieren durfte, sowie Herrn Prof. Dr. med. Norbert Weiler für die freundliche Betreuung als Doktorvater. Mein ausdrücklicher Dank gilt zudem meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ledowski, in dessen Arbeitsgruppe am Royal Perth Hospital in Australien ich den klinischen Teil meiner Arbeit durchführen durfte. Hierbei stand er mir, wie auch während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit, stets mit wertvollen Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite. Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern der Anästhesieabteilungen des Royal Perth Hospital und des Armadale Health Service für die freundliche Aufnahme in ihr Team, sowie die Erlaubnis, meine Untersuchungen bei ihren Patienten durchführen zu dürfen. Dies gilt insbesondere für Jan Hruby, welcher mich mit der Durchführung der Datenerhebung vertraut machte und mich zudem bei dieser unterstützte. Zudem möchte ich der Abteilung für Medizintechnik des Royal Perth Hospital für ihre Unterstützung bei der technischen Umsetzung der Studie danken. Mein abschließender Dank gilt meiner Familie, ohne deren Unterstützung mein Vorhaben nicht möglich gewesen wäre, sowie meiner Partnerin und meinen Freunden, auf deren Rückhalt und moralische Unterstützung ich mich stets verlassen konnte.