

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CCM/CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Analgesie unter Allgemeinanästhesie auf postoperative
Schmerzen und Monitoring der Analgesie unter Allgemeinanästhesie
anhand nozizeptiver Reflexe

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Axel Jakuscheit

aus Berlin

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abstrakt.....	1
Abstract.....	2
1. Einleitung	
1.1. Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A).....	3
1.2. Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B).....	4
1.3. Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Beatmung (Studie C).....	5
2. Material und Methodik	
2.1. Elektrophysiologische Methodik.....	6
2.1.1. Bestimmung der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes.....	6
2.1.2. Bestimmung der Reizschwelle des Pupillendilatationsreflexes.....	7
2.2. Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A) sowie Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Beatmung (Studie C).....	8
2.3. Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B).....	10
3. Ergebnisse	
3.1. Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A).....	11
3.2. Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B).....	12
3.3. Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Beatmung (Studie C).....	13
4. Diskussion	
4.1. Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A).....	14
4.2. Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B).....	16
4.3. Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Beatmung (Studie C).....	17
4.4. Fazit.....	18
5. Literaturverzeichnis.....	19
Eidesstattliche Versicherung.....	21
Anteil an den erfolgten Publikationen.....	22
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	
Studie A (<i>Dincklage et al. European Journal of Pain 2017</i>).....	23
Studie B (<i>Jakuscheit et al. Somatosensory and Motor Research 2017</i>).....	32
Studie C (<i>Jakuscheit et al. European Journal of Anaesthesiology 2017</i>).....	38
Lebenslauf.....	47
Komplette Publikationsliste.....	49
Danksagung.....	50

Abstrakt (Deutsch)

Einleitung: Es wird angenommen, dass akute postoperative Schmerzen durch Mechanismen einer zentralen Sensitivierung die Entstehung chronischer Schmerzen fördern. Unklar ist, ob diese Mechanismen nur postoperativ im wachen Patienten oder auch bereits intraoperativ im narkotisierten Patienten stattfinden. Daher untersuchten wir in Studie A, ob es zwischen der intraoperativen Schmerzmitteldosis und dem Auftreten von chronischen Schmerzen einen Zusammenhang gibt. Um eine mögliche intraoperative Entstehung von chronischen Schmerzen verhindern zu können, untersuchten wir des Weiteren die Eignung nozizeptiver Reflexe für das intraoperative Monitoring der Schmerzmittelwirkung. In Studie B untersuchten wir, ob mittels des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFR) eine Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Allgemeinanästhesie möglich ist und in Studie C, ob eine Vorhersage akuter postoperativen Schmerzen und verlängerter Sedierung anhand des NFR und des Pupillendilatationsreflexes (PDR) kurz vor Erwachen aus einer Allgemeinanästhesie möglich ist.

Methodik: In Studie A erfassten wir bei 122 orthopädischen Patienten die intraoperativen Schmerzmittelmengen und untersuchten deren Korrelation mit der Schmerzintensität und Schmerzmitteleinnahme 6 Monate nach der Operation. In Studie B untersuchten wir bei 140 herzchirurgischen Patienten unter propofolbasierter Allgemeinanästhesie die Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen anhand der Reizschwelle des NFR im Vergleich zu klinischen Prädiktoren und dem Bispektralindex, einem Elektroenzephalogramm-basierten Narkosetiefe-Monitor. In Studie C bestimmten wir bei 110 orthopädischen Patienten die Vorhersagbarkeit der Intensität akuter postoperativen Schmerzen sowie der Dauer bis zur Extubation anhand der Reizschwellen des NFR und des PDR kurz vor dem Ende der Allgemeinanästhesie.

Ergebnisse: In Studie A korrelierte die chronische Schmerzintensität sowie die Schmerzmitteleinnahme signifikant mit der intraoperativen Schmerzmittelmenge. In Studie B erlaubte die Reizschwelle des NFR zwar eine Vorhersage von Bewegungsreaktionen, aber die Vorhersage anhand des Bispektralindex war signifikant besser. In Studie C korrelierte die Reizschwelle des PDR sowohl mit den postoperativen Schmerzen als auch mit der Dauer bis zur Extubation, die Reizschwelle des NFR lediglich mit der Dauer bis zur Extubation.

Schlussfolgerung: Eine unzureichende intraoperative Analgesie scheint zur Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen beizutragen. Da nozizeptive Reflexe in der Lage sind, eine unzureichende und eine übermäßige intraoperative Analgesie abzubilden, könnten sie ein Instrument darstellen, die Folgen einer inadäquaten Analgesie zu vermeiden. Die Genauigkeit der Verfahren scheint jedoch aktuell noch nicht für die klinische Anwendung auszureichen.

Abstract (English)

Introduction: Acute postoperative pain is supposed to promote the development of chronic pain by means of a central sensitization process. It is not known whether this process already starts while the patient is still anaesthetized due to a lack of intraoperative analgesia. Therefore we investigated the correlation of intraoperative doses of analgesics and chronic pain (study A). Furthermore, to provide tools to prevent intraoperative sensitization, we investigated the utility of nociceptive reflexes to monitor the depth of analgesia under general anaesthesia. In study B we assessed the predictability of movement reactions to nociceptive stimuli under general anaesthesia using the nociceptive flexion reflex (NFR) and in study C we assessed the predictability of acute postoperative pain and prolonged postoperative sedation using the NFR and the pupil dilation reflex (PDR).

Methods: In study A we recorded the intraoperative analgesics of 122 orthopaedic surgery patients and calculated the correlation between the doses of analgesics and the pain intensity and intake of analgesics 6 months after surgery. In study B we investigated 140 cardiac surgery patients during a propofol based anaesthesia and calculated the predictability of movement reactions using different predictors including the NFR threshold and the bispectral index (BIS), an electroencephalogram-based anesthetic depth monitoring device. In study C we investigated 110 orthopaedic surgery patients and calculated the predictability of the acute postoperative pain and the time interval until the extubation based on reflex measurements of the NFR threshold and the PDR threshold at the end of a general anaesthesia.

Results: In study A higher doses of intraoperative analgesics were associated with less pain intensity and analgesic intake 6 months after surgery. Study B showed that the NFR threshold allows to predict movement reactions to painful stimuli under a propofol based anaesthesia, even though the BIS provided a higher probability of correct predictions. In study C the PDR threshold correlated with the pain intensity and even stronger with the time interval until the extubation whereas the NFR threshold correlated only with the time interval significantly.

Conclusion: Analgesic underdosing during a general anaesthesia may be a risk factor for chronic pain by triggering a central sensitization process. To prevent analgesic underdosing the depth of analgesia must be monitored, for which the here investigated nociceptive reflexes might be useful, since they seem to reflect analgesic underdosing as well as analgesic overdosing. However, the use of nociceptive reflexes cannot be recommended for the clinical routine, since the precision of analgesia monitoring is still limited.

1. Einführung

1.1. Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A)

Mehr als die Hälfte aller operierten Patienten leidet in den ersten 24 Stunden nach der Operation an mäßigen oder starken Schmerzen.¹ Die Häufigkeit und Intensität der akuten Schmerzen hängt dabei sowohl von der Art der Operation als auch von patientenbezogenen Faktoren wie dem Alter oder psychischen Eigenschaften ab.^{1,2} Vermutlich spielen diese patientenbezogenen Faktoren, die einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben, auch bei der Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen eine Rolle, d.h. wenn der Schmerz mehr als 3-6 Monate nach der Operation bestehen bleibt.³ Aber auch die Intensität des akuten postoperativen Schmerzes sowie die Intensität des vor der Operation bestehenden Schmerzes scheinen einen Einfluss auf die Entwicklung chronischer Schmerzen zu besitzen.³ Beispielsweise habe ein Drittel der Patienten, denen eine Hüfttotalendoprothese implantiert wurde, noch ein Jahr nach der Operation sie beeinträchtigende Schmerzen, wofür der frühe postoperative Schmerz als wichtigster Risikofaktor identifiziert wurde.⁴

Als Mechanismus der Entstehung chronischer Schmerzen aus akuten postoperativen Schmerzen wird eine zentrale Sensibilisierung angenommen, die aus einer erhöhten Erregbarkeit der an der Schmerzverarbeitung beteiligten somatosensorischen Nervenzellen resultiert, welche durch den übermäßigen akuten Schmerzreiz ausgelöst wird und dauerhaft fortbestehen kann.⁵ Dadurch lässt sich erklären, dass Patienten, die starke akute postoperative Schmerzen erleiden, einem höheren Risiko zur Ausbildung chronischer Schmerzen ausgesetzt sind.

Unklar ist hierbei, ob die bewusste Schmerzwahrnehmung für die zentrale Sensibilisierung erforderlich ist. Da die sensorische Reizverarbeitung von Schmerzreizen, welche als Nozizeption bezeichnet wird, nicht von einer bewussten Schmerzwahrnehmung abhängig ist,⁶ könnte auch bereits in bewusstlosen Patienten unter Allgemeinanästhesie eine zentrale Sensibilisierung ausgelöst werden, wenn der Schmerzreiz der Operation nicht durch eine ausreichende Schmerzmittelgabe unterdrückt wird. Deshalb untersuchten wir in Studie A anhand der folgenden Fragestellungen, ob eine geringere intraoperative Schmerzmittelgabe mit der verstärkten Ausbildung dauerhafter Schmerzen nach einer Operation in Zusammenhang steht:

1. *„Korreliert die Dosis der intraoperativ unter Allgemeinanästhesie gegebenen Schmerzmittel mit der Intensität der Schmerzen 6 Monate nach der Operation?“*
2. *„Korreliert die Dosis der intraoperativ unter Allgemeinanästhesie gegebenen Schmerzmittel mit der Schmerzmitteleinnahme 6 Monate nach der Operation?“*

1.2 Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B)

Neben den möglichen langfristigen Folgen einer unzureichenden Analgesie können auch unmittelbare Reaktionen wie Bewegungen, Veränderungen der Kreislaufparameter, Schweißproduktion oder Elektroenzephalogramm-Veränderungen als Anzeichen einer vermehrten Nozizeption beobachtet werden.⁷ Diese messbaren Veränderungen können genutzt werden, um die intraoperative Nozizeption abzuschätzen und die Schmerzmittelmenge unter Allgemeinanästhesie anzupassen.⁷ Problematisch ist dabei, dass auch andere Faktoren wie eine Hypovolämie oder verschiedene Medikamente die klinischen Zeichen der Nozizeption beeinflussen. Lediglich der Wegziehreflex auf einen Schmerzreiz gilt als relativ nozizeptionsspezifisch.⁸

Dieses Prinzip wird im klinischen Alltag genutzt, wenn der Patient auf den Hautschnitt oder einen anderen manuellen Schmerzreiz mit einer Bewegung reagiert, und daraufhin die Schmerzmittelgabe erhöht wird. Eine auf demselben Prinzip der motorischen Reaktion auf einen Schmerzreiz basierende alternative Methode zur genaueren Einschätzung der Nozizeption unter Allgemeinanästhesie könnte die Bestimmung der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) sein.⁸ Hierfür wird ein Stromreiz via Oberflächenelektroden über einem sensiblen Nerv appliziert, und die reflektorische Reaktion des korrespondierenden Muskels mittels Elektromyogramm erfasst und ausgewertet.⁹ In mehreren experimentellen Studien konnte an narkotisierten Probanden gezeigt werden, dass die NFRT die Vorhersage von Bewegungen auf Schmerzreize ermöglicht.^{8,10,11} Unter klinischen Bedingungen wurde die Vorhersagekraft der NFRT bisher nur in einer Studie untersucht, in welcher die Patienten mittels einer relativ hohen Opiatdosis und relativ geringen Propofoldosis narkotisiert waren.¹²

Unklar ist, ob die NFRT auch unter einer Narkose mit höheren Propofoldosierungen eine Einschätzung der Nozizeption und damit die Vorhersage von Bewegungsreaktionen ermöglicht oder ob die unterdrückende Wirkung von Propofol auf die motoneurale Erregbarkeit die Vorhersagegenauigkeit des Reflexes einschränkt.¹³ Dies untersuchten wir in Studie B, indem wir die Vorhersagegenauigkeit der NFRT mit der des Bispektralindex (BIS) verglichen, welcher als Goldstandard für das Monitoring der zerebralen Wirkung des Propofols gilt.¹⁴ Entsprechend formulierten wir die folgenden Fragestellungen:

- 1. „Kann mit Hilfe der Reizschwelle des NFR eine Bewegungsreaktion auf einen Schmerzreiz unter propofolbasierter Allgemeinanästhesie vorhergesagt werden?“*
- 2. „Ist die Vorhersagegenauigkeit größer als die, die mit dem BIS oder durch klinische Einschätzungen erreicht werden kann?“*

1.3 Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Sedierung (Studie C)

Ähnlich wie in Studie B, konnte für den nozizeptiven Flexorenreflex (NFR) in mehreren experimentellen und klinischen Studien gezeigt werden, dass er im narkotisierten Patienten mit den Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize korreliert.¹⁰⁻¹²

Gleiches gilt für den Pupillendilatationsreflex (PDR),^{15,16} auch wenn dieser als weniger nozizeptionsspezifisch gilt.⁸ Daraus folgern wir, dass die den Reflex auslösende Nozizeption mit der Nozizeption korreliert, die zur Bewegungsreaktion führt. Da die Reflexschwellen dabei mit standardisierten und quantifizierbaren Schmerzreizen bestimmt werden, lässt sich anhand der Reflexe nicht nur das Maß der Nozizeption vorhersagen, sondern auch die vorherrschende Analgesietiefe quantifizieren, wodurch ein intraoperatives Analgesiamonitoring ermöglicht wird.⁸

Daraus folgt, dass anhand der Reflexe kurz vor Ende einer Narkose eine Vorhersage der Schmerzen nach dem Erwachen möglich sein könnte. Voraussetzung dafür ist, dass sich die Intensität des Schmerzreizes und die Analgesietiefe nach dem Ende der chirurgischen Maßnahmen kurz vor Ende der Narkose bis nach dem Erwachen nicht mehr relevant ändern. Sollte eine solche Vorhersage der postoperativen Schmerzen möglich sein, könnte noch während der Narkose die Schmerzmittelmenge angepasst werden. Dadurch könnte der akute Schmerz nach dem Aufwachen verringert werden, wodurch auch die möglichen Folgen des akuten Schmerzes wie eine Kreislaufbelastung, schlechtere periphere Durchblutung und chronische Schmerzen verringert werden könnten.⁸

Um zu untersuchen, ob die nozizeptiven Reflexe NFR und PDR die Vorhersage von Schmerzen direkt nach dem Aufwachen ermöglichen, führten wir die dritte in dieser Dissertation zusammengefasste Studie durch. Des Weiteren untersuchten wir in dieser Studie, ob auch eine übermäßige Schmerzmittelwirkung anhand der Reflexe erkannt werden kann und wie stark der Schmerz direkt nach dem Aufwachen aus der Narkose von den demographischen, klinischen und psychometrischen Eigenschaften der Patienten beeinflusst wird. Entsprechend formulierten wir für die Studie C die folgenden Fragestellungen:

1. *„Korrelieren die kurz vor Ende der Narkose gemessenen Reizschwellen des NFR und PDR mit der Intensität der Schmerzen bei Ankunft im Aufwachraum?“*
2. *„Korrelieren die kurz vor Ende der Narkose gemessenen NFR und PDR mit dem Zeitintervall zwischen Beginn der Reflexmessungen und dem Zeitpunkt der Extubation?“*
3. *„Wie stark ist der Einfluss der gemessenen Reflexe auf die Zielvariablen im Verhältnis zu demographischen, klinischen und psychometrischen Daten?“*

2. Material und Methodik

2.1. Elektrophysiologische Methodik

2.1.1. Bestimmung der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes

Im Rahmen der Studien B und C wurde die Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) bestimmt. Dafür wurde der Reflex durch einen elektrischen Schmerzreiz ausgelöst und im Elektromyogramm des korrespondierenden Muskels detektiert.

Die Schmerzreize wurden über Oberflächenelektroden im Verlauf des N. suralis mittels eines elektrischen Stimulators (DS5&DS7, Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, GB) appliziert. Jeder einzelne Reiz bestand aus 5 rechteckigen Einzelimpulsen, die in einer Frequenz von 200 Hz abgegeben wurden. Der Abstand zwischen den Reizen wurde randomisiert, um Habituationseffekte zu vermeiden. Intraoperativ war der Abstand relativ kurz gewählt (2.4 bis 3.6 s), um eine rasche Schwellenbestimmung zu ermöglichen, und für die präoperative NFRT-Bestimmung an wachen Patienten relativ lang (8 bis 12 s), um den Patienten genügend Zeit zu geben, die Intensität des Reizes zu bewerten. Die Bewertung der Reizintensität erfolgte mittels der numerischen Ratingskala für Schmerzintensität (NRS 0-10). Für die Erkennung des Reflexes wurde das Elektromyogramm des gleichseitigen M. biceps femoris über Oberflächenelektroden abgeleitet. Das abgeleitete Signal wurde 10000fach verstärkt und zwischen Hoch- (10 kHz) und Tiefpassfilter (2Hz) gefiltert (g.BSamp Biosignal Amplifier, g.tec, Schiedlberg, Österreich). Anschließend wurde das Signal digitalisiert (Mikro 1401 mk II, CED Ltd, Cambridge, England) und mit der Software Signal 3.10. (CED Ltd, Cambridge, England) analysiert. Als Reflex definiert wurde ein Ausschlag der Spannung, der in Bezug zur Grundlinie mindestens das 6.085 fache der Standardabweichung des Rauschsignals betrug und innerhalb des Reflexzeitfensters 90 bis 150 ms nach Beginn des Stimulus auftrat.^{17,18}

In der Studie C wurden intra- und präoperativ 20 Reize zur Bestimmung der NFRT appliziert, in der Studie B erfolgte eine kontinuierliche Stimulation und EMG-Ableitung. Für die Steuerung der Reizstärke und Berechnung der NFRT wurde ein automatisierter Algorithmus angewandt. Auf Basis der Reizstärke und Reflexantwort der zurückliegenden 6 Stimulationen wurde dabei nach jeder Stimulation mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells die Reizstärke berechnet, die in 50% der Fälle zu einer Reflexantwort führt.

Diese Reizstärke entspricht per Definition der aktuellen NFRT und wurde als nächste Reizintensität eingesetzt, um mit Hilfe der folgenden Stimulationen einer zunehmend genauere Einschätzung der tatsächlichen Reizschwelle zu ermöglichen.^{9,17}

2.1.2. Bestimmung der Reizschwelle des Pupillendilatationsreflexes

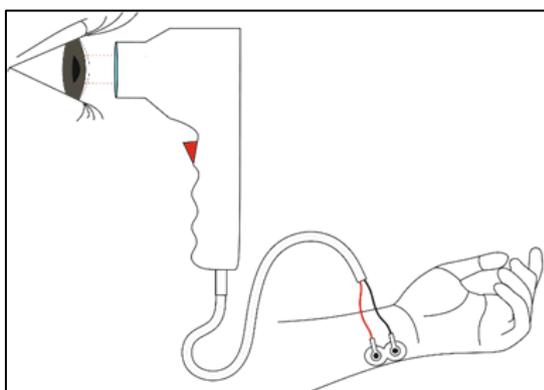
Für die Studie C wurde neben der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) auch die Reizschwelle des Pupillendilatationsreflexes (PDRT) bestimmt.

Für die PDRT-Bestimmung wurde ein 5 Sekunden dauernder elektrischer Reiz am distalen Unterarm des Patienten im Bereich des N. ulnaris über Oberflächenelektroden appliziert. Jeder Reiz bestand dabei aus Einzelimpulsen mit einer Frequenz von 100 Hz. Bei jeder Reizapplikation wurde die Pupillengröße für 13 Sekunden mit einer Frequenz von 67 Hz aufgezeichnet, wobei der elektrische Reiz 3 Sekunden nach Beginn der Aufzeichnung einsetzte. Die Reizabgabe sowie die Aufzeichnung der Pupillengröße erfolgten mit einem kommerziell erhältlichen tragbaren Infrarot-Pupillometer (AlgiScan, IDmed, Marseille, Frankreich).

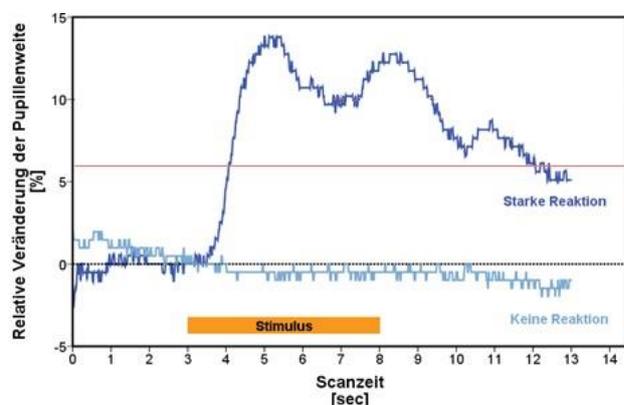
Das Umgebungslicht wurde durch eine Blende minimiert, das kontralaterale Auge wurde abgedeckt. Der elektrische Reiz wurde mit ansteigender Intensität (20, 40 und 60 mA) appliziert und die geringste Stromstärke die zu einer Pupillendilatation von mindestens 6 % führte, wurde als PDRT definiert.¹⁹

Abb. 2. Schematische Darstellung der Messung der Pupillenweite und Reizapplikation über Oberflächenelektroden im Verlauf des N. ulnaris anhand des Infrarot-Pupillometers (a) sowie graphische Darstellung der Aufzeichnung der Pupillenweite während der Reizapplikation für die Bestimmung der Reizschwelle des Pupillendilatationsreflexes (b) (Abb. aus Posterpräsentation von Jakuscheit et al. auf dem Hauptstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivtherapie 2014)

a.



b.



2.2. Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A) sowie Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Sedierung (Studie C)

Um die Vorhersagbarkeit von postoperativen Schmerzen und verlängerter Sedierung mit Hilfe nozizeptiver Reflexe zu untersuchen, führten wir diese prospektive Beobachtungsstudie an 110 orthopädischen Patienten durch, denen unter Allgemeinanästhesie eine Hüfttotalendoprothese implantiert wurde (Studie C). Um außerdem den Zusammenhang zwischen der Dosis intraoperativ applizierter Schmerzmittel und der Intensität anhaltender Schmerzen nach der Operation zu untersuchen, führten wir eine sekundäre Analyse der Daten der 110 Patienten aus Studie C sowie weiterer 12 Patienten durch, welche für die primäre Fragestellung von Studie C ausgeschlossen wurden.

Nach Erhalt des positiven Ethikvotum (Antragsnr. EA1/033/13) und Registrierung der Studie im Deutschen Register Klinischer Studien (Nr. 00000665) screeneten wir alle Patienten, die im klinischen Routinebetrieb eine primäre Hüfttotalendoprothese erhalten sollten. Nach Einholen der schriftlichen Einwilligung (Informed Consent) und Einschluss in die Studie wurden in diesem präoperativen Setting jene Eigenschaften erfasst, für die ein Zusammenhang mit akuten oder chronischen Schmerzen in früheren Studien gezeigt oder vermutet wurde. Diese Daten umfassten demographische (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht), anamnestische (Schmerzintensität, Schmerzqualität, Schmerzmitteleinnahme, Funktionseinschränkungen aufgrund der Hüftbeschwerden, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum) und psychometrische (Angst, Depression, Schmerzsensitivität, Schmerzkatastrophisierung, erwartete postoperative Schmerzintensität) Eigenschaften der Patienten. Für die Erfassung der psychometrischen Eigenschaften nutzten wir validierte Fragebögen (State-Trait-Anxiety-Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, Pain Catastrophizing Scale, Pain Sensitivity Questionnaire), ebenso zur Erfassung der hüftbedingten Beschwerden (Oxford Hip Score) und der neuropathischen Schmerzqualität (Douleur Neuropathique-4). Des Weiteren wurde im präoperativen Setting die Anwendung der NRS Skala von 0 bis 10 den Patienten erklärt und bei den Patienten der Studie C die Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) bestimmt (siehe Abschnitt 2.1.1.)

Am Tag der Operation erfassten wir die Zeitpunkte der operativen und anästhesiologischen Maßnahmen sowie die exakten Dosierungen der applizierten Medikamente. Sämtliche klinische Entscheidungen einschließlich der Wahl der Dosierungen und Zeitpunkte der Medikamentengaben sowie der Entscheidung über den Zeitpunkt der Extubation erfolgte durch das von der Studie unabhängige klinische Routinepersonal. Kurz vor dem Aufwachen aus der

Narkose direkt nach Ende der Hautnaht bestimmten wie die NFRT sowie die Reizschwelle des Pupillendilatationsreflexes (PDRT). Die Reihenfolge der Messungen wurde bei Studieneinschluss randomisiert. Die Bestimmung der NFRT und PDRT wird im Abschnitt 2.1. beschrieben. Im Anschluss an die Operation wurde die Schmerzintensität bei Ankunft im Aufwachraum sowie eine Stunde nach der Operation vom Pflegepersonal des Aufwachraums erfragt, das zur NFRT- und PDRT-Messung verblindet war. Darüber hinaus wurde der postoperative kumulative Schmerzmittelkonsum erfasst. An den Folgetagen wurde bis zum 7. postoperativen Tag die Schmerzintensität erfragt sowie die Art und Menge der eingenommenen Schmerzmittel in den CRF (Case Report File) jedes Patienten übertragen. 6 Monate nach der Operation erfragten wir mittels per Post zugesandtem Fragebogen nochmals die Schmerzintensität und Schmerzmitteleinnahme. Während der gesamten Studie war die orthopädische und anästhesiologische Behandlung der Patienten unabhängig von unserer Studie.

Primäre Zielvariable der Studie C war die Schmerzintensität (NRS 0-10) bei Ankunft im Aufwachraum. Sekundäre Zielvariable war die Dauer von Beginn der intraoperativen Reflexmessungen bis zur Extubation.

Die statistische Auswertung umfasste primär die Berechnung der Korrelation zwischen den intraoperativen Reflexschwellen und dem akuten postoperativen Schmerz. Dafür wurde eine Fallzahl von 102 Patienten errechnet. Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen den Reflexschwellen und der Zeitdauer zwischen den Messungen und der Extubation untersucht. Die Korrelationen wurden nicht-parametrisch nach Spearman berechnet. Um den Informationsgehalt für die Vorhersage der Endpunkte mit dem der klinischen, demographischen und psychometrischen Daten zu vergleichen, berechneten wir zudem multivariable lineare Regressionsmodelle für beide Zielvariablen.

Für die statistische Analyse der Studie A definierten wir zwei Zielvariablen, die dauerhafte postoperative Beschwerden widerspiegeln: die Schmerzintensität (NRS 0-10) und die Schmerzmitteleinnahme (ja/nein) jeweils sechs Monate nach der Operation. Um mögliche Einflussfaktoren auf die Zielvariablen zu erkennen berechneten wir Spearmans Korrelationskoeffizient für die prä-, intra- und postoperativ erhobenen Daten, wobei die mittlere Remifentanilrate und die Piritramidmenge die Maße der intraoperativen Analgetikagabe darstellten. Um die Unabhängigkeit der Einflussfaktoren auf die Zielvariablen zu untersuchen, berechneten wir ein multivariablen logistisches Regressionsmodell für die binäre Zielvariable – Schmerzmittel ja/nein- und ein multivariablen lineares Regressionsmodell für die Schmerzintensität nach 6 Monaten.

2.3 Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B)

Um die Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen unter einer propofolbasierten Allgemeinanästhesie zu untersuchen, führten wir diese prospektive Beobachtungsstudie an 140 herzchirurgischen Patienten durch, die im Anschluss an die Operation auf einer Intensivstation sediert und beatmet wurden, wobei die Sedierung durch eine kontinuierliche Infusion von Propofol sowie Gabe einzelner Piritramid-Boli erfolgte.

Nach Erhalt des positiven Ethikvotums (Antragsnr. EA2/118/09) und Registrierung der Studie (DRKS Nr. 00003062) wurde damit begonnen, die Patienten im Rahmen der präoperativen Aufklärung zu screenen, über die Studie zu informieren und nach Erhalt der schriftlichen Einwilligung in die Studie einzuschließen. Auf der Intensivstation wurden zwei unterschiedliche Reize appliziert, um Bewegungsreaktionen zu provozieren. Zum einen das tracheale Absaugen durch das Klinikpersonal und zum anderen ein elektrischer Schmerzreiz, der über Oberflächenelektroden ulnarseitig am distalen Unterarm mit 70mA für 30s oder bis zum Auftreten einer Bewegungsreaktion angewandt wurde. Während der Applikation der Schmerzreize wurden die Patienten vom Studienpersonal beobachtet, um Bewegungen des Körpers oder Änderungen der Beatmungswiderstände zu erfassen, die als positive Bewegungsreaktionen bewertet wurden. Die gesamte Behandlung einschließlich der Propofoldosierung wurde unabhängig von der Studie durch das Klinikpersonal durchgeführt.

Um die Vorhersagbarkeit der Bewegungsreaktionen zu berechnen, wurden direkt vor Applikation der Schmerzreize fünf Prädiktoren erhoben; die zwei klinischen Scores Behavioral Pain Scale (BPS) und Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS), die aktuelle Propofolinfusionsrate sowie die apparativ bestimmte Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) und der Bispektralindex (BIS). Die Bestimmung der NFRT wird im Abschnitt 2.1.1. beschrieben. Der BIS wurde über bilaterale frontale Elektroden mit dem BIS Vista System aufgezeichnet.

Um die Vorhersagegenauigkeiten anhand der verschiedenen Prädiktoren zu vergleichen, wurden die Wahrscheinlichkeiten der korrekten Vorhersage (P_k -Werte) berechnet, welche bei einer dichotomen Zielvariable wie in diesem Fall der Fläche unter der Receiver Operating Characteristics-Kurve entsprechen. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe SPSS 22 (IBM, Armonk, NY, USA) und des PKDMACRO spreadsheet Makros.²⁰

3. Ergebnisse

3.1. Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A)

Von den 122 primär eingeschlossenen Patienten konnten 105 Patienten statistisch ausgewertet werden. 6 Monate nach der Operation gaben 32 % der Patienten an, regelmäßig Schmerzmittel zu nehmen und eine mittlere Schmerzstärke von 4 (NRS 0-10) zu erleiden.

Die univariate Korrelationsanalyse für die Zielvariablen Schmerz und Analgetikaeinnahme nach 6 Monaten zeigte, dass eine höhere intraoperative Remifentanilrate und höhere intraoperative Piritramiddosis mit einer geringeren Schmerzintensität (Remifentanil: Spearman's $\rho=-0.21$, $p<0.033$ / Piritramid: Spearman's $\rho=-0.32$, $p<0.001$) und Schmerzmitteleinnahme (Remifentanil: Spearman's $\rho=-0.34$, $p<0.001$ / Piritramid: Spearman's $\rho=-0.26$, $p<0.008$) nach 6 Monaten einhergehen.

Die multivariate Regressionsanalyse zeigte zudem, dass die intraoperative Remifentanilrate die Vorhersagegenauigkeit der Schmerzmitteleinnahme 6 Monate nach der Operation signifikant verbessert (Tabelle 1) und die intraoperative Piritramiddosis die Vorhersagegenauigkeit der Schmerzintensität nach sechs Monaten (Tabelle 2) signifikant verbessert.

Tabelle 1. Multivariates logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage der regelmäßigen Schmerzmitteleinnahme 6 Monate nach der Operation.

Einflussfaktoren der Schmerzmitteleinnahme 6 Monate nach der Operation	<i>p</i>	Vorhersagegenauigkeit des Modells (%)
1 Baseline Intercept (Konstante)	0.015	64.8
2 Präoperative Schmerzmitteleinnahme	<0.001	64.8
3 Intraoperative Remifentanilrate	<0.001	70.5
4 Schmerzkatastrophisierung (PCS)	0.002	74.3
5 Schmerzstärke 1 h p.o.	0.006	75.2
6 Depression (HADS)	0.025	75.2

PCS = Pain Catastrophizing Scale, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

Tabelle 2. Multivariates lineares Regressionsmodell zur Vorhersage der Schmerzintensität des operierten Hüftgelenks 6 Monate nach der Operation.

Einflussfaktoren der Schmerzintensität 6 Monate nach der Operation	<i>p</i>	Gesamt R
1 Baseline Intercept (Konstante)	0.331	
2 Präoperative Schmerzintensität	0.037	0.30
3 Allgemeine Ängstlichkeit (STAI)	0.003	0.37
4 Intraoperative Piritramiddosis	0.015	0.41
5 Depression (HADS)	0.036	0.45

STAI = State-Trait-Anxiety-Inventory, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, R = Korrelationskoeffizient zwischen Vorhersage und Zielparameter

3.2. Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B)

Von den 140 primär eingeschlossenen Patienten wurden 16 sekundär ausgeschlossen, so dass die Daten von 124 Patienten in die statistische Auswertung einbezogen wurden.

Im Anschluss an einen herzchirurgischen Eingriff (50% Bypass-Operation, 41% Herzklappen-Operation, 9% Bypass- und Herzklappen-Operation) wurden die Patienten auf einer Intensivstation sediert und beatmet. Unter der Sedierung mit kontinuierlicher Propofolinfusion (Median 3.2 mg/kg/h) und Piritramid-Boliapplikation (Median 0.02 mg/kg/h) wurden die Patienten 403 mal mit einem elektrischen Schmerzreiz stimuliert, woraufhin 122 mal eine Bewegungsreaktion beobachtet wurde, und 322 mal mit trachealer Absaugung stimuliert, woraufhin 165 mal eine Bewegungsreaktion beobachtet wurde.

Die klinischen und neurophysiologischen Prädiktoren wurden direkt vor Applikation des Reizes bestimmt, wodurch die Wahrscheinlichkeit der korrekten Vorhersage der aufgezeichneten Reaktionen (P_k -Wert) anhand der Prädiktoren berechnet werden konnte (Tabelle 3).

Demnach war lediglich die Vorhersage anhand des BPS-Scores nicht genauer als eine zufällige Vorhersage mit 50 % Trefferwahrscheinlichkeit, da das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) des P_k -Wertes den Wert 0.5 umfasst. Mit Hilfe des anderen klinischen Scores (RASS) war eine signifikant genauere Vorhersage möglich und deutlich besser waren die Vorhersagen anhand der NFRT und der Propofolinfusionsrate, welche nochmals signifikant von der Vorhersage anhand des BIS übertroffen wurden (Tabelle 3).

Tabelle 3. P_k -Werte der Vorhersage von Bewegungsreaktionen anhand der neurophysiologischen und klinischen Prädiktoren und deren 95%-Konfidenzintervall.

	Genauigkeit der Vorhersage von Bewegungsreaktion nach		
	elektrischem Reiz P_k (95% KI)	endotrachealem Absaugen P_k (95% KI)	beiden Reizarten P_k (95% KI)
BIS	0.67 (0.61-0.73)	0.69 (0.64-0.75)	0.69 (0.65-0.73)
NFRT	0.62 (0.57-0.68)	0.65 (0.59-0.71)	0.63 (0.59-0.67)
Propofolinfusionsrate	0.67 (0.61-0.73)	0.60 (0.54-0.66)	0.63 (0.58-0.67)
RASS Punktwert	0.58 (0.52-0.65)	0.56 (0.50-0.63)	0.57 (0.53-0.62)
BPS Punktwert	0.52 (0.46-0.58)	0.52 (0.46-0.58)	0.52 (0.48-0.56)

P_k = Wahrscheinlichkeit der korrekten Vorhersage, KI = Konfidenzintervall, BIS = Bispektralindex, NFRT = nociceptive flexion reflex threshold, RASS = Richmond Agitation and Sedation Scale, BPS = Behavioral Pain Scale

3.3. Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Sedierung (Studie C)

110 Patienten wurden primär in die Studie eingeschlossen, wovon 102 Patienten in die statistische Analyse eingingen. Signifikante Korrelationen bestanden sowohl für die NFRT als auch die PDRT mit dem Zeitraum zwischen Reflexschwellenmessung und der Extubation der Patienten (NFRT: Spearman's rho=0.26, p<0.01 / PDRT: Spearman's rho=0.33, p<0.01). Mit dem unmittelbaren postoperativen Schmerz korrelierte hingegen nur die PDRT signifikant (NFRT: Spearman's rho=-0.19, p=0.06 / PDRT: Spearman's rho=-0.28, p<0.01)

Die multivariablen linearen Regressionsmodelle, in die neben den Reflexschwellen und den klinischen Daten auch eine Vielzahl anamnestischer und psychometrischer Daten aufgenommen wurden, zeigten, dass die Reflexschwellenmessungen eine zusätzliche Information bieten und eine wesentliche Verbesserung der Vorhersage des unmittelbaren postoperativen Schmerzes sowie des Zeitintervalls bis zur Extubation der Patienten ermöglichen (Tabelle 4)

Tabelle 4. Multivariable lineare Regressionsmodelle für den unmittelbaren postoperativen Schmerz und die Dauer von der Reizschwellenmessung bis zur Extubation.

Zielparameter (abhängige Variable)	Unabhängige Variable	R	R ²	Sig
Unmittelbarer postoperativer Schmerz	1 Präoperative NFRT	0.30	0.09	p < 0.01
	2 Intraoperative PDRT	0.42	0.17	p < 0.01
	3 Diabetes mellitus	0.46	0.21	p = 0.05
	4 Intraoperative Metamizoldosis	0.50	0.25	p = 0.04
	5 Alter	0.53	0.28	p = 0.06
	6 Intraoperative Piritramiddosis	0.54	0.29	p = 0.19
	7 Pain Sensitivity Questionnaire	0.55	0.31	p = 0.20
	8 STAI-T	0.57	0.32	p = 0.20
	9 HADS Depression	0.58	0.34	p = 0.15
	10 Geschlecht	0.59	0.35	p = 0.19
	11 ASA Status	0.61	0.37	p = 0.16
	12 Intraoperative Propofoldosierung	0.62	0.38	p = 0.20
Dauer von der Reizschwellenmessung bis zur Extubation	1 Alter	0.35	0.12	p < 0.01
	2 Intraoperative PDRT	0.47	0.22	p < 0.01
	3 Präoperativer Oxford Hip Score	0.50	0.25	p = 0.05
	4 PCS Hilflosigkeit	0.53	0.28	p = 0.07
	5 Pain Sensitivity Questionnaire	0.56	0.31	p = 0.04
	6 Nikotinabhängigkeit	0.59	0.35	p = 0.04
	7 Intraoperative Piritramiddosis	0.61	0.38	p = 0.07
	8 Diabetes mellitus	0.63	0.40	p = 0.09
	9 Intraoperative NFRT	0.64	0.42	p = 0.12
	10 HADS Depression	0.66	0.43	p = 0.14
	11 HADS gesamt	0.67	0.44	p = 0.23

R² = Determinationskoeffizient; Sig = Signifikanz der Modellverbesserung; STAI-T = State-Trait-Anxiety-Inventory, trait anxiety; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; ASA = American Society of Anesthesiologists; PCS = Pain Catastrophizing Scale

4. Diskussion

Für die vorliegende Dissertationsschrift wurden drei Studien zusammengefasst, deren Ziel die Untersuchung des Analgesiamonitorings unter Allgemeinanästhesie anhand nozizeptiver Reflexe und die Untersuchung des Einflusses der Analgesie unter Allgemeinanästhesie auf die Ausbildung unmittelbarer und chronischer postoperativer Schmerzen war.

4.1 Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A)

Um den Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen postoperativen Schmerzen zu untersuchen, wurde die Korrelation zwischen der Dosis der intraoperativ gegebenen Schmerzmittel und der Intensität der Schmerzen 6 Monate nach der Operation berechnet. Dabei zeigen unsere Ergebnisse eine signifikante Korrelation der Schmerzintensität sowohl mit der durchschnittlichen Rate der Remifantilinfusion als auch mit der Menge des intraoperativ applizierten Piritramids. Als weiteren möglichen Parameter für chronische Schmerzen wählten wir eine regelmäßige Schmerzmitteleinnahme 6 Monate nach der Operation, welcher ebenfalls mit den intraoperativen Dosierungen der Schmerzmittel korrelierte. Davon ausgehend, dass die Menge der intraoperativ gegebenen Schmerzmittel ein Maß der Analgesie während der Narkose darstellt und die Schmerzangabe und der Schmerzmittelkonsum 6 Monate nach der Operation ein Maß für chronische postoperative Schmerzen darstellen, schlussfolgern wir, dass die Analgesie unter Allgemeinanästhesie einen Einfluss auf die Intensität chronischer Schmerzen hat. Diese Ergebnisse müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die Studie primär für eine andere Fragestellung designt wurde (Studie C) und eine Vielzahl von Korrelationsberechnungen durchgeführt wurden, weswegen der aufgezeigte Zusammenhang auch zufällig sein könnte. Dennoch nehmen wir an, dass es tatsächlich einen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Schmerzmittelmenge und den chronischen Schmerzen gibt, da die Korrelationen für beide Schmerzmittelvariablen und beide Schmerzvariablen gleichläufig und deutlich sind. Hinzu kommen die Ergebnisse der multivariablen Analysen, die zeigen, dass der Zusammenhang zwischen den intraoperativen Schmerzmitteln und den chronischen Schmerzen von anderen Einflussfaktoren unabhängig zu sein scheint.

Unsere Ergebnisse legen daher nahe, dass nicht nur der prä- und postoperative Schmerz, sondern auch die intraoperative Nozizeption bei der Entwicklung persistierender Schmerzen eine Rolle spielt. Zwar wurde bereits in einigen Studien der Zusammenhang zwischen akuten und chronischen postoperativen Schmerzen untersucht und wiederholt aufgezeigt,³ aber keine Studie hat bislang den möglichen Einfluss der intraoperativen Nozizeption auf die Ausbildung chronischer Schmerzen untersucht. Eventuell führt auch hierbei die übermäßige intraoperative

Nozizeption zu einer reaktiven neuronalen Hyperplastizität und Hypererregbarkeit, wie sie im Konzept der zentralen Sensibilisierung postuliert wird.⁵

Wie bereits beschrieben, ist jedoch die Aussagekraft unserer Ergebnisse eingeschränkt. Auch kann keine Generalisierung der Ergebnisse für alle chirurgischen Patienten erfolgen, da die Ergebnisse primär für Patienten gelten, die eine Hüftprothese erhalten. Bei anderen chirurgischen Eingriffen mit vermehrter iatrogener Nervenläsion könnte die neuropathische Komponente in der Entwicklung chronischer Schmerzen eine größere Rolle spielen. Nichtsdestotrotz vermuten wir, dass bei allen chirurgischen Patienten der Mechanismus der zentralen Sensibilisierung einen mehr oder weniger starken Einfluss hat. Unklar bleibt, ob eine höhere intraoperative Analgetikadosis tatsächlich zu geringeren Schmerzen führen würde oder, ob beispielsweise die erhöhte Opiatdosis eine postoperative Hyperalgesie induzieren könnte.

Im Weiteren bestätigen unsere Daten den Einfluss von psychischen Faktoren wie Schmerzkatastrophisierung und Ängstlichkeit auf die Entwicklung chronischer Schmerzen, wobei auch hier gilt, dass die Studie nicht primär konzipiert wurde, um die Genese chronischer Schmerzen zu untersuchen. Entsprechend ist die Aussagekraft eingeschränkt, zumal auch die Möglichkeit eines Selektions-Bias besteht, da die Zielvariablen mittels Fragebogen erfasst wurden, was jedoch bei einer Rückläufferrate von 90% keinen allzu starken Einfluss haben sollte. Trotz vorsichtiger Interpretation unserer Ergebnisse und Berücksichtigung der Limitationen unserer Untersuchung gehen wir davon aus, dass eine übermäßige intraoperative Nozizeption zur Ausbildung persistierender postoperativer Schmerzen beitragen könnte. Zukünftige prospektive Interventionsstudien müssen zeigen, ob eine Verringerung der Nozizeption eine Verringerung der chronischen Schmerzen bewirken kann.

4.2. Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B)

In dieser klinischen Studie untersuchten wir die Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize anhand der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) während einer propofolbasierten Narkose.

Dabei zeigen unsere Ergebnisse, dass die Vorhersage von Bewegungsreaktionen anhand der NFRT zwar besser als eine zufällige Vorhersage ist, aber die Präzision der Vorhersage mit 63% korrekten Vorhersagen nicht die Vorhersagegenauigkeit anhand der laufenden Propofolinfusionsrate übertrifft. Das bedeutet, dass die Ergebnisse einer früheren experimentellen Studie bestätigt werden konnten und die NFRT auch den bewegungshemmenden Effekt von Propofol widerzuspiegeln scheint.¹⁰ Dabei wurde jedoch nicht die Vorhersagegenauigkeit erreicht wie unter einer primär mit Remifantil geführten

Narkose.¹² Das könnte durch die unterschiedlichen Mechanismen der Bewegungshemmung bedingt sein. Remifentanyl setzt nahezu ausschließlich am afferenten Schenkel des Reflexkreises im Hinterhorn des Rückenmarks an und inhibiert diesen, wohingegen Propofol sowohl die Afferenz als auch die Efferenz im Vorderhorn durch Herabsetzen der motoneuronalen Erregbarkeit inhibiert.¹⁴ Diese Wirkung am Vorderhorn kann sowohl bei der NFRT als auch bei der klinischen Auswertung von Bewegungen auf Schmerzreize, die über den gleichen Reflexweg laufen,²¹ dazu führen, dass der Reflex durch Propofol abgeschwächt wird, und somit die Analgesietiefe verzerrt abgebildet wird.

Eine signifikant bessere Vorhersage der Bewegungsreaktionen mit 69% korrekten Vorhersagen konnte anhand des Bispektralindex (BIS) erreicht werden, obwohl der BIS primär für das Monitoring des zerebralen Effektes des Propofols entwickelt wurde. Zumindest unter einer primär propofolbasierten Narkose wie in unserer Studie scheint die Korrelation zwischen zerebraler und spinaler Wirkung des Propofols eine relativ präzise Vorhersage von Bewegungsreaktionen anhand des BIS zu erlauben.

Eventuell kann aber dennoch die NFRT, insbesondere bei Kombinationsnarkosen mit einer höheren Analgetikadosierung, dabei helfen, die kombinierte Wirkung von Hypnotika und Analgetika auf die Schmerzreizverarbeitung genauer einzuschätzen, da sowohl der bewegungshemmende Effekt von primär analgetischen Substanzen wie Remifentanyl als auch von primär hypnotisch wirksamen Substanzen wie Propofol abgebildet wird. Dadurch könnte die Schmerzmitteldosierung an die individuelle Wirkung des Schmerzmittels angepasst werden, ohne das Risiko für eine Analgetikaüberdosierung zu erhöhen. Weitere Studien müssen zeigen, ob nozizeptive Reflexe wie der NFR oder auch Methoden, die die Veränderungen der Hämodynamik, des EEGs oder des Hautwiderstands nutzen, zu einer Reduktion der intraoperativen Nozizeption beitragen können.

4.3 Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Sedierung (Studie C)

In der dritten Studie untersuchten wir primär, ob anhand der Reflexschwelle des PDR und NFR kurz vor dem Aufwachen aus der Narkose die Intensität von Schmerzen nach dem Aufwachen vorhergesagt werden kann.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Reizschwelle des Pupillendilatationsreflex (PDRT) am Ende der Allgemeinnarkose mit der Intensität des akuten postoperativen Schmerzes korreliert, wohingegen die Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes nicht signifikant mit der Intensität des akuten postoperativen Schmerzes korreliert, obwohl der Pupillendilatationsreflex als der weniger schmerzspezifische Reflex gilt.⁸ Zu erklären ist dies möglicherweise durch die

weiter fortgeschrittene Entwicklung der PDRT-Bestimmung, welche mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen und leicht bedienbaren Pupillometers erfolgte. Die NFRT-Bestimmung, die sich noch im experimentellen Stadium befindet, erfolgte hingegen mit Hilfe einer komplexen Messapparatur aus verschiedenen Komponenten. Dadurch ist eine höhere Variabilität der gemessenen NFRT wahrscheinlich, die für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der NFRT und der Schmerzintensität vermutlich eine größere Fallzahl der Studie erfordert hätte.

Neben der Korrelation mit der Schmerzintensität untersuchten wir die Korrelation der Reflexschwellen mit der Dauer zwischen der Bestimmung der Reflexschwellen und dem Zeitpunkt der Extubation des Patienten. Hierbei zeigte sich, dass beide Reflexschwellen signifikant mit der Dauer bis zur Extubation korrelieren. Davon ausgehend, dass die verlängerte Dauer bis zur Extubation durch eine übermäßige Analgetikagabe bedingt ist, folgern wir, dass mit Hilfe der nozizeptiven Reflexe auch eine Schmerzmittelüberdosierung mit eingeschränkter Präzision vorhergesagt werden kann. Unterstützt wird diese Annahme durch frühere Studienergebnisse, die die Abhängigkeit der Reflexantwort vom Schmerzmittelspiegel im Probanden zeigten,^{11,15,22} wobei zumindest für den NFR gezeigt wurde, dass auch weit oberhalb der klinisch üblichen Dosierung noch eine Dosiserhöhung zu einer Schwellenerhöhung des Reflexes führt. Dennoch sind weitere Studien notwendig, um die Genauigkeit und Verlässlichkeit dieser Vorhersage einer Überdosierung zu untersuchen, zumal es in unserer Studie mehrere Störgrößen gab und das Zeitintervall bis zur Extubation kein hoch analgesiespezifischer Parameter ist. Insbesondere das Alter der Patienten, welches in der multivariablen Analyse als wichtigste Einflussgröße erscheint, aber auch die Propofolwirkung und der Body Mass Index können als Störgrößen angesehen werden, die zwar mit dem Zeitintervall bis zur Extubation, aber nicht mit der Analgetikadosierung in Zusammenhang stehen.

Eine Weiterentwicklung der Methoden zur Nutzung der nozizeptiven Reflexe könnte die Präzision der Vorhersage verbessern und dadurch einen sinnvollen Einsatz in der klinischen Routine ermöglichen, um sowohl eine Unter- als auch Überdosierung von Schmerzmitteln während einer Narkose zu vermeiden. Dass dies potentiell möglich ist, lassen auch die Ergebnisse unserer multivariablen Analyse vermuten, die zeigen, dass die nozizeptiven Reflexe am stärksten mit dem akuten postoperativen Schmerz korrelieren und somit von allen untersuchten Prädiktoren die beste Vorhersage ermöglichen. Psychische Einflussfaktoren wie Depressivität und Ängstlichkeit korrelieren zwar mit dem akuten postoperativen Schmerz, besitzen aber für die Vorhersage des Schmerzes einen deutlich geringeren Einfluss als die

nozizeptiven Reflexe. Ebenso scheint die Dosis der intraoperativ gegebenen Schmerzmittel nur im geringeren Maße als die nozizeptiven Reflexe eine Vorhersage der akuten Schmerzen zu ermöglichen.

Bisherige Studien zeigten bereits, dass anhand nozizeptiver Reflexe die Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose und postoperative schmerzassoziierte Bewegungen bei Kindern vorhersagbar sind.^{10-12,16,23} Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass die Reflexschwellen nicht nur mit einem wahrscheinlichen Surrogat für Schmerzreizverarbeitung wie den Bewegungsreaktionen, sondern auch mit dem tatsächlichen postoperativen Schmerz korrelieren. Weitere Studien müssen zeigen, ob ein intraoperatives Analgesiamonitoring anhand der nozizeptiven Reflexe sowohl eine übermäßige Nozizeption als auch eine übermäßige Analgesie verhindern kann, wodurch postoperative Schmerzen verringert werden könnten ohne das Risiko für eine Schmerzmittelüberdosierung zu erhöhen.

4.4. Fazit

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen (Studie A) erbrachte Hinweise, dass eine zu geringe Schmerzmittelgabe unter Allgemeinanästhesie zur Ausbildung persistierender postoperativer Schmerzen beitragen könnte. Die zu geringe Schmerzmitteldosierung könnte eventuell durch ein intraoperatives Monitoring der Schmerzmittelwirkung vermieden werden. Eine Möglichkeit für ein Monitoring der Schmerzmittelwirkung könnte die Nutzung nozizeptiver Reflexe sein. Diese scheinen nicht nur die Wirkung von Schmerzmitteln, sondern auch die Wirkung von Propofol auf die Schmerzreizverarbeitung widerzuspiegeln, wie die Ergebnisse der Untersuchung der Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unter Narkose (Studie B) am Beispiel der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes zeigen. Anhand der Studie zur Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Sedierung (Studie C) konnten wir aufzeigen, dass die Reflexschwellen nozizeptiver Reflexe nicht nur eine Schmerzmittelunterdosierung sondern auch eine Überdosierung zum Ende der Narkose abbilden können, wodurch die Vorhersage von akuten postoperativen Schmerzen und die Vorhersage einer verlängerten Beatmung möglich war.

Die Ergebnisse bestätigen die nozizeptiven Reflexe als potentiell nützliches Instrument zur Einschätzung der Analgesietiefe, wobei die derzeitige Präzision dieser Einschätzung noch eingeschränkt ist. Weitere Studien müssen zeigen, ob in Zukunft die nozizeptiven Reflexe dazu beitragen können, die intraoperative Analgesie individuell anzupassen, und ob dadurch eine unnötig lange Sedierung sowie akute und chronische Schmerzen verringert werden können.

Literaturverzeichnis

1. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-944.
2. Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin A. Prediction of postoperative pain: a systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology*. 2010;112(6):1494-1502.
3. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1123-1133.
4. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(4):495-500.
5. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-1769.
6. Woller SA, Eddinger KA, Corr M, Yaksh TL. An overview of pathways encoding nociception. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):40-46.
7. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception–anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(2):235-247.
8. von Dincklage F. Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia : Relevance, current scientific status, and clinical practice. *Anaesthesist*. 2015;64(10):758-764.
9. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*. 2005;77(6):353-395.
10. von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH. Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2009;102(2):244-250.
11. von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):201-208.
12. von Dincklage F, Correll C, Schneider MHN, Rehberg B, Baars JH. Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67(8):899-905.

13. Baars JH, Mager R, Dankert K, Hackbarth M, von Dincklage F, Rehberg B. Effects of sevoflurane and propofol on the nociceptive withdrawal reflex and on the H reflex. *Anesthesiology*. 2009;111(1):72-81.
14. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology*. 2015;123(4):937-960.
15. Larson MD, Berry PD, May J, Bjorksten A, Sessler DI. Latency of pupillary reflex dilation during general anesthesia. *J Appl Physiol*. 2004;97(2):725-730.
16. Guglielminotti J, Grillot N, Paule M, et al. Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. *Anesthesiology*. 2015;122(5):985-993.
17. von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res*. 2009;1260:24-29.
18. Lichtner G, Hösl TM, Jakuscheit A, Jurth C, von Dincklage F. Optimizing Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Scoring Criteria by Adjusting for Noise and Reflex Properties and Sampling Rate. *Clin J Pain*. 2016;32(9):773-783.
19. Abad Torrent A, Rodríguez Bustamante V, Carrasco Fons N, Roca Tutusaus FJ, Blanco Vargas D, González García C. The use of pupillometry as monitoring of intraoperative analgesia in the consumption of analgesics during the first 12 hours after surgery. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2016;63(5):253-260.
20. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. A measure of association for assessing prediction accuracy that is a generalization of non-parametric ROC area. *Stat Med*. 1996;15(11):1199-1215.
21. Kimura S, Honda M, Tanabe M, Ono H. Noxious stimuli evoke a biphasic flexor reflex composed of A delta-fiber-mediated short-latency and C-fiber-mediated long-latency withdrawal movements in mice. *J Pharmacol Sci*. 2004;95(1):94-100.
22. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth*. 2003;91(3):347-352.
23. Ly-Liu D, Reinoso-Barbero F. Immediate postoperative pain can also be predicted by pupillary pain index in children. *Br J Anaesth*. 2015;114(2):345-346.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Axel Jakuscheit, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Analgesie unter Allgemeinanästhesie auf postoperative Schmerzen und Monitoring der Analgesie unter Allgemeinanästhesie anhand nozizeptiver Reflexe“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Axel Jakuscheit hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1 (Studie A):

von Dincklage F, Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg-Klug B: Higher doses of intraoperative analgesia are associated with lower levels of persistent pain and less analgesic consumption six months after total hip arthroplasty, *European Journal of Pain* 2018

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zur Konzeption der Studie, Durchführung der Studie und Datenerhebung, Beitrag zur Datenauswertung, Revision des Manuskripts

Publikation 2 (Studie B):

Jakuscheit A, Posch MJ, Gkaitatzis S, Neumark L, Hackbarth M, Schneider M, Lichtner G, Baars JH, von Dincklage F: Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anesthesia, *Somatosensory & Motor Research* 2017

Beitrag im Einzelnen: Leitung der Datenauswertung und statistischen Analyse, Verfassen des Manuskripts, geteilte Erstautorenschaft mit Posch MJ

Publikation 3 (Studie C):

Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg-Klug B, von Dincklage F: Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain, *European Journal of Anaesthesiology* 2017

Beitrag im Einzelnen: Beitrag zur Konzeption der Studie, Durchführung der Studie, Datenerhebung, Leitung der Datenauswertung und statistischen Analyse, Verfassen des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers,

PD Dr. Falk von Dincklage

Unterschrift des Doktoranden, Axel Jakuscheit

Originalpublikationen

Studie A: Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgesie und chronischen Schmerzen

(Seite 23-31)

von Dincklage F, Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg-Klug B. Higher doses of intraoperative analgesia are associated with lower levels of persistent pain and less analgesic consumption six months after total hip arthroplasty. *Eur J Pain Lond Engl.* 2018;22(4):691-699

<https://doi.org/10.1002/ejp.1145>

Studie B: Vorhersagbarkeit von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize

(Seite 32-37)

Jakuscheit A, Posch MJ, Gkaitatzis S, Neumark L, Hackbarth M, Schneider M, Lichtner G, Baars JH, von Dincklage F. Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia. *Somatosens Mot Res.* 2017;34(2):139-144

<https://doi.org/10.1080/08990220.2017.1343189>

Studie C: Vorhersagbarkeit akuter postoperativer Schmerzen und verlängerter Beatmung

(Seite 38-46)

Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(5):297-305

<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000597>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. Lichtner G, Hösl TM, Jakuscheit A, Jurth C, von Dincklage F. Optimizing Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Scoring Criteria by Adjusting for Noise and Reflex Properties and Sampling Rate. *Clin J Pain*. 2016;32(9):773-783. (Impact Factor 3.209)
2. Jakuscheit A, Rudert M. Two hundred years of orthopaedics in Wuerzburg-one hundred years of the Koenig-Ludwig-Haus. *Int Orthop*. 2016;40(8):1781-1785. (Impact Factor 2.377)
3. Horas K, Maier G, Jakob F, Maus U, Kurth A, Jakuscheit A, Rudert M, Holzapfel BM. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Bone Tumors. *Cancer Invest*. 2017;35(8):562-568. (Impact Factor 2.053)
4. Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(5):297-305. (Impact Factor 3.958)
5. Jakuscheit A, Posch MJ, Gkaitatzis S, Neumark L, Hackbarth M, Schneider M, Lichtner G, Baars JH, von Dincklage F. Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia. *Somatosens Mot Res*. 2017;34(2):139-144. (Impact Factor 1.185)
6. von Dincklage F, Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg-Klug B. Higher doses of intraoperative analgesia are associated with lower levels of persistent pain and less analgesic consumption six months after total hip arthroplasty. *Eur J Pain Lond Engl*. 2018;22(4):691-699. (Impact Factor 2.991)
7. Jurth C, Dörig TM, Lichtner G, Golebiewski A, Jakuscheit A, von Dincklage F. Development, validation and utility of a simulation model of the nociceptive flexion reflex threshold. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2018;129(3):572-583. (Impact Factor 3.614)
8. von Dincklage F, Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg-Klug B. Authors' reply to the comment by Kendall et al. *Eur J Pain Lond Engl*. 2018;22(4):823-824. (Impact Factor 2.991)
9. Boelch SP, Arnholdt J, Holzapfel BM, Jakuscheit A, Rudert M, Hoberg M. Revision knee arthroplasty with rotating hinge systems in patients with gross ligament instability. *Int Orthop*. May 2018. (Impact Factor 2.377)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt primär den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn PD Dr. Falk von Dincklage, der durch sein Engagement und seine herausragende fachliche Kompetenz die vorliegende Arbeit möglich gemacht hat.

Unter den weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe möchte ich in besonderem Maße Herrn Johannes Weth danken, dessen unermüdlicher Einsatz sowohl bei der Durchführung der klinischen Studie im Klinikum im Friedrichshain als auch bei der Vorbereitung und Auswertung der Studie unentbehrlich war.

Und ich möchte auch Herrn Gregor Lichtner und Herrn Carlo Jurth dafür danken, dass sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen, so dass wir eine inspirierende und konstruktive Atmosphäre in unserer Arbeitsgruppe schaffen konnten. Ebenso danke ich den ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Herrn Prof. Dr. Benno Rehberg-Klug und Herrn PD Dr. Jan Baars, die die Grundlage für die vorliegende Forschungsarbeit schafften und jederzeit bereit waren, mich mit viel persönlichem Einsatz zu unterstützen.

Des Weiteren danke ich der Klinik für Orthopädie und der Klinik für Anästhesie im Vivantes Klinikum im Friedrichshain, die uns die Durchführung der klinischen Studie ermöglicht haben.

Neben der fachlichen Unterstützung durch die Arbeitsgruppe und die Kollegen in der Klinik möchte ich aber auch die Unterstützung durch meine Familie und Freunde erwähnen.

Herausstellen möchte ich dabei die Leistung meines Vaters Herrn Jürgen Jakuscheit, der es trotz der schweren Krankheit meiner Mutter möglich gemacht hat, dass ich meine berufliche Ausbildung absolvieren und zuletzt auch die vorliegende Forschungsarbeit durchführen konnte.