

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Untersuchung zur Wertigkeit des Analgesia Nociception Index (ANI)
bei Hysterektomien im Hinblick auf den intraoperativen
und postoperativen Analgetikabedarf**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

vorgelegt von

Anna Maria Kunst (geb. Müller)
aus Frankfurt am Main

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 11.06.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

Korreferent: Prof. Dr. med. J. Kyvernitakis

Meinen Eltern

Inhalt

1. Einleitung	3
1.1 Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption (Analgesie)	3
1.2 Aktueller Stand der Forschung	5
1.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit	11
2. Material und Methoden	12
2.1 Methodische Grundlagen	12
2.1.1 Schmerz Wahrnehmung und Nozizeption	12
2.1.2 Herzfrequenzvariabilität und Analgesia Nocizeition Index	14
2.1.3 Praktische Anwendung des ANI-Monitors	21
2.1.4 Der bispektrale Index	23
2.1.5 Die Numerische Rating Skala (NRS)	24
2.2 Studiendesign	26
2.3 Patientenselektion	27
2.4 Narkoseplanung und Durchführung	29
2.4.1 Intraoperativer Verlauf	29
2.4.2 Postoperativer Verlauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
2.4.3 Medikamente	32
2.5 Statistik	32
2.5.1 Bestimmung der Fallzahl	32
2.5.2 Endpunkte	33
2.5.2.1 Primärer Endpunkt	33
2.5.2.2 Sekundäre Endpunkte	33
2.5.3 Statistische Methoden	34
2.5.4 Datenerfassung und Auswertung	35
2.5.4.1 Primärer Endpunkt	35
2.5.4.2 Sekundäre Endpunkte	37
3. Ergebnisse	39
3.1 Patientendemographie	39
3.2 Primärer Endpunkt	40
3.2.1 Intraoperativer Opioidverbrauch	40
3.2.2 ANI-Mittelwert und Zeit ANI<50	42
3.2.3 Naloxongabe und intraoperative Patientenbewegungen (Movement)	43
3.2.4 Fentanylverbrauch adjustiert an Gewicht, Alter und OP-Dauer	44
3.3 Sekundäre Endpunkte	45

3.3.1	Numerische Rating Skala (NRS) postoperativ und Verweildauer	45
3.3.2	Nebenwirkungen im Aufwachraum	46
3.3.3	Opioid Verbrauch im Aufwachraum	47
3.3.4	Rücklaufquote der Patientenfragebögen	48
3.3.5	Patientenzufriedenheit am 3. postoperativen Tag	49
3.3.6	Nebenwirkungsprofil auf Station	50
4.	Diskussion	52
4.1	Interpretation der primären und sekundären Endpunkte	52
4.1.1	Fentanylverbrauch intraoperativ (Primärer Endpunkt)	52
4.1.2	Sekundäre Endpunkte	56
4.1.2.1	NRS, Opioidverbrauch und Nebenwirkungen im Aufwachraum	56
4.1.2.2	Patientenzufriedenheit am 3. postoperativen Tag	58
4.1.2.3	Nebenwirkungsprofil auf Station	60
4.2	ANI und andere Nozizeption-Monitore	61
4.3	Limitierungen der Studie	65
4.3.1	Studiendesign	65
4.3.2	ANI-Monitor	69
5.	Zusammenfassung	71
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse	71
5.2	Perspektiven für die Zukunft	74
6.	Literaturverzeichnis	77
7.	Abkürzungsverzeichnis	83
8.	Abbildungsverzeichnis	84
9.	Tabellenverzeichnis	85
10.	Danksagung	86
11.	Lebenslauf	87
12.	Anhang	89
12.1	Patientenfragebogen Aufwachraum	89
12.2	Patientenfragebogen Station	90
12.3	Liste sonstige Nebenwirkungen im Aufwachraum	91
12.4	Mosaic-Plots NRS im Aufwachraum	92

1. Einleitung

1.1 Balance zwischen Nozizeption und Antinozizeption (Analgesie)

Die Allgemeinanästhesie führt in Abhängigkeit der eingesetzten Medikamente zu verschiedenen Effekten. Allen Formen der Allgemeinanästhesie ist gemein, dass es zur Ausschaltung des Bewusstseins (Hypnose) und damit einhergehend des Erinnerungsvermögens (Amnesie) kommt. Weitere Effekte, die wahlweise in Abhängigkeit von dem Eingriff, für den die Allgemeinanästhesie erforderlich ist, bewirkt werden, umfassen die Analgesie, die Muskelrelaxierung und die vegetative Dämpfung. Dementsprechend kommen in Abhängigkeit des Eingriffs in der Regel mehrere Medikamente zum Einsatz, die relativ selektiv die zuvor genannten Effekte bewirken.

Während zur klinischen Überwachung und Kontrolle von Hypnose und Muskelrelaxation validierte Methoden im Anästhesiealltag existieren (z.B. BIS=Bispectralindex zur Erfassung der Narkosetiefe und Relaxometrie zur Überwachung der Muskelrelaxation), basiert die Einschätzung der Analgesie immer noch überwiegend auf der Interpretation klinischer Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Transpiration oder intraoperative Bewegungen (Movement) des Patienten (Jeanne et al., 2009).

Ein Anstieg dieser Parameter ist ein indirektes Zeichen einer Stressreaktion des Patienten, und spiegelt eine gesteigerte sympathische Aktivität des Autonomen Nervensystems (ANS) wider. Sie sind jedoch weder sehr sensitiv noch spezifisch, da auch andere Ursachen, wie Hypovolämie, geringe Narkosetiefe und bestimmte Medikamente, zu einer Veränderung dieser Parameter führen können.

Eine Fehleinschätzung der vorhandenen intraoperativen Analgesie kann zu einer Über-, aber auch Unterdosierung von Analgetika mit entsprechenden Nebenwirkungen führen. Im Falle einer Überdosierung wären hier unter anderem hämodynamische Instabilität, postoperativer Opioidüberhang mit Atemdepression und Vigilanzminderung (ggf. mit Folge einer Aspiration), opioidinduzierte Hyperalgesie sowie postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) zu nennen. Diese könnten zu einer verlängerten Beatmungszeit, einem verlängerten Aufenthalt im Aufwachraum oder einer Verlegung auf die Intensivstation und folglich zu einer Steigerung von Morbidität und Mortalität der Patienten führen.

Eine Unterdosierung mit Analgetika hingegen könnte eine intraoperative Wachheit begünstigen oder zu hämodynamischen Reaktionen und gesteigerten postoperativen Schmerzen führen. Ebenso könnte die Entwicklung von chronischen Schmerzen gefördert und die Patien-

tenzufriedenheit reduziert werden (Abdullayev et al., 2019).

Betrachtet man all diese Aspekte der Patientensicherheit und Patientenzufriedenheit – ausgelöst beispielsweise durch einen nebenwirkungsbedingt verursachten verlängerten Krankenhausaufenthalt, oder eine durch inadäquate Schmerztherapie ausgelöste Entwicklung chronischer Schmerzen – so wird klar, dass eine adäquate intraoperative Analgesie auch für den weiteren postoperativen Aufenthalt im Aufwachraum (AWR) und auf Station bedeutsam ist.

Ein für die Nozizeption objektives und kontinuierliches Messverfahren zu besitzen, würde eine bedarfsgerechtere intraoperative Analgetikadosierung ermöglichen und die genannten Komplikationen vermeiden helfen. Patienten mit einem erhöhten Risiko für starken postoperativen Schmerz könnten identifiziert und präventiv behandelt werden.

Ein solches non-invasives und leicht anzuwendendes Messverfahren verspricht der „Analgesia Nociception Index“ (ANI), angegeben durch einen dimensionslosen Wert zwischen 0 und 100. Hierbei wird durch Analyse des EKG-Signals die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ermittelt, welche Rückschlüsse auf die Aktivität des Autonomen Nervensystems (ANS) – genauer auf die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus – zulässt. Dies ermöglicht eine Aussage über den aktuellen Stresslevel des Patienten und damit (indirekt) über seine Nozizeption. Für die klinische Anwendung bedeutet dies: je höher der gemessene Indexwert, desto größer die parasympathische Aktivität und desto geringer die Nozizeption. Im Gegensatz zur subjektiven „Schmerzempfindung“ stellt der Begriff der „Nozizeption“ die neuronale Verarbeitung eines schmerzhaften Stimulus und die darauffolgende Reaktion des autonomen Nervensystems dar. Diese Nozizeption zu messen, ist und bleibt eine (medizinische) Herausforderung mit dem Ziel, postoperativen Schmerz zu reduzieren und eine möglichst bedarfsgerechte Analgesie zu gewährleisten.

Im Falle des ANI macht die Ableitung des EKG-Signals über Klebeelektroden dieses Verfahren non-invasiv für den Patienten und unkompliziert in der Anwendung. Dies sind ideale Voraussetzungen für ein Monitorverfahren zur Anwendung im klinischen Alltag.

1.2 Aktueller Stand der Forschung

Die Effektivität des ANI-Monitors wurde sowohl an wachen als auch an bewusstlosen/narkotisierten Patienten sowohl im Erwachsenenalter als auch im Kindesalter untersucht.

Dabei wurde die Wirksamkeit des ANI anhand verschiedener Zielgrößen bzw. Fragestellungen überprüft. Hierzu zählen die Detektion von Schmerzreizen, die Vorhersagbarkeit von hämodynamischen Ereignissen sowie die Vermeidung, bzw. Reduzierung von opioidinduzierten Nebenwirkungen. Die Wirksamkeit des ANI bezüglich dieser Zielgrößen wurde dabei oft im Vergleich zu anderen Methoden und Verfahren zur Beurteilung der Nozizeption untersucht.

Eine frühere Studie an wachen erwachsenen Patienten zur Untersuchung der Korrelation von ANI und postoperativem Schmerzscore zeigte nur eine geringe oder keine Korrelation (Issa et al., 2014).

Eine ebenfalls an wachen Erwachsenen durchgeführte Studie von Jess G. et al. beschäftigte sich mit der Differenzierbarkeit von schmerzhaften, nicht-schmerzhaften oder vorgetäuschten Stimuli durch den ANI-Monitor, und der Quantifizierung der Schmerzintensität. Eine Differenzierung war hierbei nicht möglich (Jess et al., 2016: S. 124, Abs. 4).

Zu einer ähnlichen Aussage kommt auch die Studie von Chanques G et al. aus dem Jahr 2017, welche den Einsatz des ANI an kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation (ITS) testete. Hier gab es nur einen schwachen Zusammenhang zwischen schmerzhaftem Stimulus und einer Veränderung im ANI bei nicht komatösen oder nicht beatmeten Patienten. Allerdings fand sich ein starker negativer Vorhersagewert (NPV; negative predictive values) eines ANI >43 für die Abwesenheit von extrem starken Schmerzen, d.h. das Vorhandensein von extrem starken Schmerzen konnte durch Messung eines ANI >43 mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden (Chanques et al., 2017) (Zur Interpretation des Indexwertes siehe auch Kapitel 2.1.3).

Dagegen konnte eine Studie mit wachen Kindern eine Korrelation zwischen ANI und postoperativ erhobenem Behavioral Observation Scale (The Face, Leg, Activity, Cry, Consolability Scale; FLACC) zeigen. Die Studie untersuchte dabei die Effektivität des ANI bei wachen Kindern postoperativ im Aufwachraum einen FLACC >4 vorherzusagen und kam zu dem Schluss, dass der ANI zur objektiven Einschätzung der Schmerzintensität bei jungen oder kognitiv beeinträchtigten Kindern dienen kann (Gall et al., 2015).

Die aktuelle Studienlage lässt sich dahingehend zusammenfassen, dass sich bei wachen, erwachsenen Patienten das Schmerzempfinden nur eingeschränkt durch den ANI abbilden

lässt, extreme Schmerzzustände jedoch gut detektiert werden können. Bei wachen Kindern scheint die Korrelation von Schmerzscore und ANI deutlicher zu sein.

Umfangreicher ist die Studienlage bei narkotisierten Patienten. Einige Studien vergleichen den ANI mit anderen Nozizeptionsmonitoren (siehe Tabelle 10) oder Vitalparametern wie Herzfrequenz und Blutdruck. Während die einen einen leichten Vorteil des ANI gegenüber Vitalparametern bezüglich der Reaktion auf nozizeptive Stimuli ergaben, sahen andere Studien diesen als nur „mindestens so gut wie Herzfrequenz und Blutdruck“ (Ledowski T. 2019:S. 315, Abs.1; Kommula et al., 2017).

Eine Untersuchung der Wirksamkeit des ANI zur Detektion von schmerzhaften Stimuli unter Narkose bei Erwachsenen von Kamath Sriganesh et al. von 2019 ergab eine signifikante Reduzierung des beobachteten ANI-Wertes während Einleitung und Intubation, d.h. der ANI detektierte diese Ereignisse als schmerzhaft stimuli. Es zeigte sich daher ein negativer linearer Zusammenhang zwischen ANI und HF sowie ANI und MBP. Eine Überlegenheit des ANI gegenüber der Analyse von Vitalparametern konnte dadurch jedoch nicht nachgewiesen werden (Sriganesh et al., 2019).

Anders in einer Studie von Susano et al., welche den Effekt standardisierter Schmerzreize bei unterschiedlichen Remifentanilkonzentrationen auf den ANI während einer Allgemeinanästhesie mit Propofol untersuchte. Hierbei kam man zu dem Ergebnis, dass der ANI zuverlässig schmerzhaft stimuli detektiert und dabei der Analyse von Vitalparametern überlegen ist (Susano et al., 2020).

Auch die Studienlage bezüglich der Wirksamkeit des ANI-Monitors als Messinstrument für den Analgetikabedarf zeigt unterschiedliche Ergebnisse.

So konnte eine Studie an 50 Patienten, welche sich einer Diskektomie und Laminektomie unter Narkose mit Sevofluran und Fentanyl unterzogen, zeigen, dass die Patienten in der ANI-Gruppe im Vergleich zu denen der Vergleichsgruppe, doppelt so viele Fentanylboli erhielten, die Bolusgröße jedoch nur halb so groß war. Im Aufwachraum zeigte sich eine Reduzierung der Schmerzintensität mit einem folglich geringeren Schmerzmittelbedarf. Zudem traten weniger Übelkeit und Shivering (unwillkürliches Muskelzittern nach Narkose) auf. Bezüglich Erbrechen und anderer Nebenwirkungen im Aufwachraum, wie auch der Gesamtmenge an intraoperativ verabreichtem Fentanyl, gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Aufgrund dieser Ergebnisse schließen die Autoren auf die Möglichkeit einer bedarfsgerechteren Fentanyl dosierung (Bolusgröße und Zeitpunkt der Gabe) durch Anwendung des ANI-Monitors (Upton et al., 2017).

Demgegenüber konnte eine andere Studie zeigen, dass der postoperative Schmerz nach

laparoskopischer Cholezystektomie nicht reduziert war, wenn die Opioiddosierung (in diesem Fall Morphin) unter ANI-Monitoring stattfand (Szentel et al., 2014: S. 644, Abs. 5).

Bisherige Untersuchungen zur Vorhersagbarkeit von hämodynamischen Ereignissen durch den ANI-Monitor (z.B. relevante Blutdruck- und/oder Herzfrequenzanstiege) führten auch hier zu unterschiedlichen Ergebnissen. So bescheinigt eine Studie von Boselli et al. von 2015 über die Vorhersagbarkeit von hämodynamischen Ereignissen durch ANI-Monitoring diesem eine Überlegenheit gegenüber dem BIS-Monitoring, während eine andere Studie von Ledowski et al. 2013 nur eine geringe Vorhersagbarkeit für das Eintreten von hämodynamischen Ereignissen ergab (Boselli et al., 2015: S. 296, Abs. 2; Ledowski et al., 2013). Auch die Studie von Jeanne M. et al. von 2014 ergab wiederum eine gute Wirksamkeit bei der Vorhersage hämodynamischer Ereignisse (Jeanne et al., 2014).

Bei Studien mit narkotisierten Kindern finden sich einheitlichere Ergebnisse.

Die Gruppe um Weber F. et al. publizierte im Jahr 2018, dass der ANI einen besseren Vorhersagewert für unzureichende Analgesie bei der Narkose von Kindern darstellt als die Herzfrequenz (Weber et al., 2018: S. 1605, Abs.1).

Auch die Studie von Julien-Marsollier et al. zum Monitoring der Analgesie mittels ANI bei Kindern stellt fest, dass es eine deutliche Korrelation zwischen operativen Stimuli und ANI gibt, während hämodynamische Reaktionen nur schlecht in der Lage sind, schmerzhaft stimuli zu detektieren (Julien-Marsollier et al., 2018).

Ebenso bescheinigt eine ältere Studie aus dem Jahr 2013 von Migeon et al. dem ANI, wie auch der Pupillometrie, eine gute Effektivität bei der Detektion von schmerzhaften Stimuli bei Kindern. In dieser Studie werden die genannten Nozizeptionsmessverfahren dahingehend untersucht, inwieweit sie in der Lage sind, eine ineffektive Regionalanästhesie bei bestehender Sevofluran-Narkose zu identifizieren (Migeon et al., 2013).

Aus der Studienlage für narkotisierte Patienten lässt sich schließen, dass bezüglich der Detektierbarkeit von schmerzhaften Ereignissen und der Vorhersagbarkeit von hämodynamischen Ereignissen das ANI evtl. einen gewissen Vorteil bietet, bzw. bisherigen Maßnahmen (wie Analyse der Vitalparameter) nicht unterlegen ist. Bezüglich des intraoperativen Analgetikabedarfs, den postoperativen Schmerzen und opioidinduzierter Nebenwirkungen finden sich widersprüchliche Ergebnisse.

Insgesamt bleibt die aktuelle Studienlage sowohl bei wachen als auch bei narkotisierten Patienten widersprüchlich und bezüglich der klinischen Relevanz und des Patientenoutcomes unklar (Ledowski T., 2019).

Was den Einsatz des ANI bei Hysterektomien unter Allgemeinanästhesie mit Sevofluran und

Fentanyl und dessen Auswirkung auf den Opioidverbrauch und den postoperativen Schmerz betrifft, sind in der Literatur bisher keine Angaben zu finden. Eine Studie von Bollag et al. aus dem Jahr 2015 befasst sich zwar ebenfalls mit dem Einsatz des ANI unter Sevofluran/Fentanyl bei Hysterektomien, jedoch unter dem Aspekt des Einflusses von Ketamin auf die ANI-Messung. Ein solcher Einfluss konnte hierbei nicht nachgewiesen werden (Bollag et al., 2015).

Ebenso gibt es bisher keine Studie zum Thema Patientenzufriedenheit und Nebenwirkungen 3 Tage postoperativ. Diesem Themenbereich widmet sich die vorliegende Arbeit.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über eine Auswahl aktueller klinischer Studien mit ANI bei Erwachsenen und Kindern (Tabelle1).

	Fragestellung	n	Ergebnisse	Referenz
Wache Erwachsene	Korrelation von ANI und NRS bei standardisierten (elektrischen) Schmerzreizen zunehmender Intensität	23	Lediglich geringe Korrelation von ANI und NRS im AWR (p=0.089)	Issa et al. CanAnesthSociety 2017
	Differenzierbarkeit von schmerzhaften, nicht-schmerzhaften oder vorgetäuschten Stimuli durch den ANI und die Quantifizierung der Schmerzintensität NRS im Vergleich	20	Eine Differenzierung der unterschiedlichen Stimuli durch den ANI ist nicht möglich. NRS deutlich höher bei erwartetem Schmerz im Vergleich zu unerwartetem Schmerz (p=0.008). Keine Korrelation von ANI und NRS	Jess et al. ESA, 2016
	Bei Gebärenden ANI und NRS während und zwischen Uteruskontraktionen	45	Negativer linearer Zusammenhang zwischen ANI und NRS (p=0.18)	Le Guen M. et al. Int J Obstet Anesth., 2012
	Detektion von Schmerzen bei kritisch Kranken auf ITS	110	geringe Korrelation von ANI und schmerzhaften Stimuli. Jedoch hoher NPV für die Abwesenheit extremer Schmerzen bei ANI>43 (90%)	Changues T. et al. Br J Anaesth. 2017
	ANI und NRS im AWR nach Allgemeinanästhesie Effektivität des ANI postoperativen Schmerz (NRS>6) zu detektieren	120	Schwacher negativer linearer Zusammenhang zwischen ANI und NRS (p=0.075). Geringe Effektivität zur Schmerzdetection im AWR	Ledowski T et al., Br J Anaesth., 2013
	ANI und NRS im AWR nach Allgemeinanästhesie Effektivität des ANI postoperativen Schmerz (NRS>3) zu detektieren	200	Negativer linearer Zusammenhang zwischen ANI und NRS. Große Effektivität zur Schmerzdetection im AWR bei ANI≤57: Se=78% Sp=80%	Boselli et al. Br J Anaesth. 2013
Wache Kinder	Korrelation von ANI und FLACC bei Kindern nach OP und ohne OP	32	Kinder nach OP stärkere Schmerzen (FLACC>4) und niedrigeren ANI als Kontrollgruppe ohne OP (p<0.001)	Gall et al. Br J Anaesth. 2015
Narkotisierte Erwachsene	I.v.-Anästhesie mit Propofol und Sufentanil-Boli bei Knie-Arthroplastien. Effektivität des ANI zur Vorhersagbarkeit von intraoperativen hämodynamischen Reaktionen (Veränderung von min. 20% zum Ausgangswert bei RR/HF) und der Detektion von postoperativen Schmerzen	27	Gute Wirksamkeit bei der Vorhersagbarkeit hämodynamischer Ereignisse (AUC ROC=0.92) ANI≤63 Se=80% Sp=88% Schlechte Leistung bei der Detektion von postoperativen Schmerzen (AUC ROC=0.65)	Jeanne M et al., Clin J Pain, 2014.

	TIVA mit Propofol und Remifentanyl Effektivität des ANI bei der Vorhersage von hämodynamischen Ereignissen und Sedierung bei Laryngeoskopien	50	Gute Effektivität bezüglich hämodynamischer Reaktionen (AUC ROC=0.88), ANI<55 Se=88%, Sp=83% Schlechte Effektivität beim postoperativen Schmerz (AUC ROC<0.65)	Boselli et al. Minerva Anesthesiol, 2015.
	ANI-gesteuerte Remifentanylgabe während Gefäßoperationen, keine Kontrollgruppe TIVA, Endpunkte: hämodynamische Reaktionen ($\geq 20\%$ über Ausgangswert), Movement, Opioidverbrauch, NRS	180	Niedriger Remifentanalverbrauch, wenig postoperative Schmerzen und wenig zusätzliche Analgesie (im Vergleich zu ?!)	Daccache et al. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine 2017
	Vergleich Effektivität zur Detektion von standardisierten elektrischen Schmerzreizen bei unterschiedlichen Remifentanilkonzentrationen, ANI vs BIS vs Vitalparameter, Propofolnarkose	16	ANI korreliert als einzige Variable positiv mit den unterschiedlichen Remifentanilkonzentrationen (R = 0.959, P = 0.01), ANI fällt signifikant nach schmerzhaften Stimuli, nicht so BIS und Vitalparameter	Susano et al. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2020
	Lumbale Disektomie and Laminektomie, Sevofluran und Fentanyl, Vergleich ANI vs klinischer Standard zur intraoperativen Analgetikatherapie	50	NRS im AWR in ANI-Gruppe niedriger (p0.01), (64%) weniger Schmerzmittelbedarf, Übelkeit und Shivering.	Upton H. et al., Anaesthesia and Analgesia, 2017
	Cholezytektomie, intraoperative Analgesie via ANI vs klinischer Standard, Postoperative Schmerzen und Morphinverbrauch	120	Verwendung von ANI führte nicht zu weniger Schmerzen im AWR (p 0.58) oder weniger Notfallanalgesie	Szentel, Br J Anesth, 2015
	Neurochirurgische Patienten Allgemeinanästhesie, Vergleich von ANI, HF und RR während Einleitung und Intubation; Sekundäranalyse einer zuvor veröffentlichten Studie	60	Linearer negativer Zusammenhang von ANI und HR (p<0.001) sowie ANI und MAP (p 0.001),	Sriganesh et al. Indian J Anesth. 2019
	Intracranielle Operationen, Messung und Vergleich von ANI, HR, RR und RE	21	Negative Korrelation von ANI und Vitalparametern. Detektion von schmerzhaften Stimuli durch ANI mindestens so gut wie HF/RR. ANI ist dem RE dabei deutlich überlegen	Kommula, Journal of Neurosurgical Anesthesiology 2017

Narkotisierte Kinder	Vergleich des Vorhersagewertes von ANI und HR bei der Entscheidung zur intraop. Opioidgabe. Anästhesist ist gegenüber ANI verblindet und trifft Entscheidung anhand HF	131	ANI sinkt 60s vor der Entscheidung des Anästhesisten, Opiode nachzugeben. ANI effizienter in der Vorhersage unzureichender Analgesie als die Analyse der HF.	Weber et al. Eur J Pain, 2018
	Korrelation von ANI und intraoperativen Schmerzreizen bei Kindern	49	Starke Korrelation zwischen ANI und schmerzhaften Stimuli (AUROC >0,75) Detektion von Abwesenheit von nozizeptiven Ereignissen Sp=90%	Julien-Marsolier et al. Br J Anaesth, 2018
	Pupillometrie und ANI zur Überprüfung der Effektivität einer RA unter Sevofluran-Narkose	58	Schnelle Änderung der Werte bei Pupillometrie und ANI nach Hautschnitt im Falle einer fehlerhaften RA ($p < 0,01$ und $p < 0,05$)	Migeon et al. Pediatric Anesthesia, 2013

Tabelle 1 Übersicht zu klinischen Studien mit ANI bei wachen und narkotisierten Erwachsenen und Kindern
n= Anzahl Probanden, NPV= negativer Vorhersagewert (negativ predictive value), FLACC= The Face, Leg, Activity, Cry, Consolability Scale, AUC=Area under the Curve, ROC: Receiver-Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve), HF=Herzfrequenz, RR=Blutdruck, RE= response entropy (Form des EEG Monitorings), MAP=mittlerer arterielle Druck, RA=Regionalanästhesie, Se=Sensitivität, Sp=Spezifität, ANI=Analgesia Nociception Index, NRS=Numerische Rating Skala, TIVA=Totale Intravenöse Anästhesie

1.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Angesichts der dargestellten divergierenden Ergebnisse von Studien zum Thema der intraoperativen Opioiddosierung und des Gesamtverbrauchs sowie zur postoperativen Schmerztherapie ergab sich folgende Fragestellung:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit, bei der es sich um eine prospektiv randomisierte, einfach verblindete Single-Center-Studie handelt, soll untersucht werden, ob – unter Verwendung des Analgesia Nociception Index (ANI) unter Allgemeinanästhesie – eine Optimierung der intra- und perioperativen Schmerztherapie möglich ist. Optimierung wird dahingehend definiert, dass es durch eine individualisierte intraoperative Analgetikatherapie zu einer Reduzierung von Schmerzen intra- und postoperativ, einem geringeren Auftreten von opioidbedingten Nebenwirkungen und letztendlich einer höheren Zufriedenheit der Patienten kommt. Dazu wird als primärer Endpunkt der intraoperative Fentanylverbrauch und als sekundäre Endpunkte werden die Schmerzintensität und der Schmerzmittelbedarf im AWR sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie am 3. post-operativen Tag auf Station untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Methodische Grundlagen

2.1.1 Schmerzwahrnehmung und Nozizeption

Der Messung und Therapie von Schmerzen kommen im klinischen Alltag eine zunehmend entscheidende Bedeutung zu. Dies betrifft, neben vielen anderen medizinischen Fachbereichen, vor allem die Anästhesie und Schmerztherapie. Die „International Association for the Study of Pain (IASP)“ definiert „Schmerz“ als „Eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschäden verbunden ist oder in Bezug auf solche Schäden beschrieben wird.“ („an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage“). Da jeder Mensch die Bedeutung des Wortes „Schmerz“ durch Erfahrungen im Zusammenhang mit Verletzungen in den frühen Lebensjahren erlernt, ist Schmerz immer ein subjektives Erlebnis. Der empfundene Schmerz stellt dabei nicht nur eine körperliche, sondern stets eine als negativ bewertete emotionale Erfahrung dar (IASP, 2020).

Die Definition beinhaltet auch, dass der Begriff „Schmerz“ nicht untrennbar mit einem nozizeptiven Stimulus verbunden sein muss (z.B. Phantomschmerz, psychosomatischer Schmerz, chronifizierte Schmerzen) und stark von Emotionen und Erwartungen beeinflusst wird.

Trotz hoher wissenschaftlicher Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Nozizeption und obwohl das Wissen über Pathophysiologie und die Behandlung von Schmerzen stetig steigt, ist die Inzidenz von moderaten bis starken postoperativen Schmerzen im klinischen Alltag seit Jahrzehnten gleichgeblieben. In der internationalen Literatur wird hierfür eine Inzidenz zwischen 20-80% angegeben (Ledowski, 2019: S.312, Abs.1; Pogatzki-Zahn et al., 2017: S.1, Abs.1; Buvanendran et al., 2015: S. 2277).

Eine validierte Methode für die Erhebung von Schmerzen beim wachen, kooperativen Patienten ist die Anwendung von sogenannten „Schmerzskalen“. Hierbei wählt der Patient zum Beispiel einen Zahlenwert aus einer Skala zwischen 0 bis 10 (NRS; Numerische Rating Scala). Je höher hierbei der Zahlenwert ist, desto höher die angegebene Schmerzintensität (doccheck, 2020). Bei dieser Art der Messung handelt es sich definitionsgemäß um eine rein subjektive Selbsteinschätzung des Patienten, die maßgeblich auch durch umliegende Faktoren wie Angst, Unwohlsein oder der individuell erlernten Schmerzbeurteilung beeinflusst wird (Pschyrembel Anästhesiologie, 2014: S.467, Abs. 2).

Ist der Patient nicht in der Lage, seine Schmerzwahrnehmung selbst zu äußern (z.B. be-

wusstlose oder demente Patienten, Kleinkinder und Säuglinge), so kommt der klinischen Einschätzung des betreuenden Pflegepersonals eine entscheidende Bedeutung zu. So schätzen diese u.a. mit Hilfe einer sog. „Behavioural observation scale“ die Schmerzintensität des Patienten anhand ihres Verhaltens objektiv ein. Hierzu zählen u.a. die „Behavior Pain scale (BPS)“, ein Punktebewertungssystem zur Quantifizierung der (iatrogenen) Analgesie, bei welcher anhand der Kriterien „Gesichtsausdruck“, „Bewegung der oberen Extremität“ und „Tolerierung der Beatmung“ Bewertungspunkte vergeben werden. Je nach erreichter Punktzahl kommt es hierbei zur Intervention (Pschyrembel Anästhesiologie: 2014, S. 138, Abs.3). Bei Neugeborenen kommt die sog. Neonatal Pain Agitation Scale (N-PASS), ein Score zur Beurteilung von Sedierungstiefe und postoperativen (oder chronischen) Schmerzen, zum Einsatz. Auch hier wird anhand von insgesamt 5 Kriterien (Schreien, Verhalten, Mimik, Extremitätentonus, Vitalzeichen) eine Punktebewertung durch das Pflegepersonal durchgeführt (Pschyrembel Anästhesiologie, 2014: S. 466, Abs.7).

Eine neuere Methode zur Schmerzerfassung stellen Monitorsysteme dar, die eine objektive Messung der Nozizeption ermöglichen sollen. Sie versprechen einen sichereren Weg für eine intraoperative Analgetika Dosierung gegenüber der subjektiven Einschätzung anhand von Surrogat-Parametern.

Technisch nutzen sie unterschiedliche Parameter, wie die Hautleitfähigkeit, die Pupillometrie, die Messung des Muskeltonus, die Enzephalographie, den peripheren Gefäßmuskeltonus oder die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (Ledowski, 2019: S. 2, Abs.3). Diese sogenannten Nozizeptions-Monitore unterscheiden sich untereinander nicht nur in der Auswahl der verwendeten Parameter, sondern auch in der Anzahl dieser Parameter und Variablen. Ein weiterer Unterschied sind die verwendeten Algorithmen, welche in einen praktisch anwendbaren Schmerzindex resultieren (Meijer et al., 2019: S. 745, Abs.1).

Das Nozizeptions-Monitoring bleibt eine indirekte Messung, da nicht der nozizeptive Stimulus selbst, sondern die körperliche Reaktion darauf zur Überwachung herangezogen wird. Analysiert werden Zeichen der Aktivität des autonomen Nervensystems (ANS). Stress (z.B. in Form eines operativen schmerzhaften Stimulus) verschiebt diese Balance in Richtung sympathischer Stressantwort, wodurch der parasympathische Tonus abfällt. Klinische Merkmale hierfür sind ein Anstieg der Herzfrequenz (HF), gesteigerte periphere Vasokonstriktion, Erweiterung der Pupillen und erhöhte Hautleitfähigkeit. Neben diesen genannten, von außen sichtbaren Veränderungen, hat Stress auch einen Einfluss u.a. auf elektroenzephalographische und elektromyographische Muster, die Reizschwelle peripherer Reflexe oder auf die Herzfrequenzvariabilität (Ledowski T., 2019: S. 312, Abs.2). Alle diese Parameter lassen sich

vom Prinzip her messen und analysieren.

Aufgrund der vielen vorliegenden Untersuchungen, welche die Messung und Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschreiben – insbesondere den Rückschluss auf die Parasympathikusaktivität und die starke Beeinflussung durch Analgetika – erschien uns diese am aussagekräftigsten für unsere Fragestellung, weswegen wir uns in unserer Studie für die Verwendung des ANI-Monitors entschieden haben.

2.1.2 Herzfrequenzvariabilität und Analgesia Nocizeition Index

Bei der Nozizeptionsmessung handelt es sich um eine Methode, die darauf abzielt, die Aktivität des autonomen Nervensystems, bestehend aus einem sympathischen und einem parasympathischen Anteil, abzubilden und so einen Eindruck über den Stresslevel des Patienten zu erlangen. Dies lässt wiederum einen Rückschluss auf die Nozizeption/Antinozizeptions-Balance zu, da es während einer stabilen Allgemeinanästhesie keinen größeren Stressor gibt als den operativen Schmerzreiz.

Der sympathische Anteil des Autonomen (oder vegetativen) Nervensystems (ANS) ist während stressigen Phasen aktiv, wobei er den Körper auf eine Kampf- oder Fluchtsituation vorbereitet. Klinisch messbar ist dies an einer steigenden Herzfrequenz, einem zum Ausgangswert erhöhten Blutdruck, Schweißbildung oder einer Erweiterung der Pupillen. In der Regel werden vom Anästhesisten während einer Vollnarkose diese äußeren klinischen Parameter genutzt, um die Effektivität der Narkose und der Analgesie (Schmerztherapie) abzuschätzen und ggf. anzupassen.

Der parasympathische Anteil hingegen spiegelt den Zustand des ANS in ruhigen Phasen wider. Man könnte auch sagen, die Aktivität des Parasympathikus ist ein Maß für das Wohlbefinden des Patienten. Klinisch sichtbare Anzeichen hierbei sind eine Pupillenkontraktion und eine Verlangsamung der Herzfrequenz. Das ANS hat jedoch auch weniger sichtbare Einflüsse, z.B. auf die Bronchien (Sympathikus führt zur Dilatation, Parasympathikus zur Konstriktion), den Muskeltonus oder auf die Herzfrequenzvariabilität.

Wie bereits beschrieben, verwendet der Analgesia Nozizeption Index (ANI) die Herzfrequenzvariabilität (eng.: Heart rate variability, HRV) um das Verhältnis zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität darzustellen und dadurch ein Maß für das „Wohlbefinden“ des Patienten und indirekt einen Rückschluss auf die Nozizeption/Analgesie-Balance zu liefern (Upton et al.,2017: S.82).

Als HRV bezeichnet man die physiologische Variation der Zeit zwischen zwei aufeinander-

folgenden R-Zacken in einem EKG über einen definierten Messzeitraum (Regelprozess). Ein gesunder Organismus ist in der Lage, die HF den körperlichen und mentalen Anforderungen je nach Bedarf anzupassen und zeigt daher im Allgemeinen ein hohes Maß an HRV. Je variabler die HF desto gesünder der Organismus. Gesteuert wird diese Anpassung der HF über das Autonome Nervensystem. Dieses beeinflusst über einen sympathischen und einen parasympathischen Ast den Sinusknoten und damit den Rhythmusgeber des Herzens. Der parasympathische Einfluss über den Nervus Vagus erfolgt dabei deutlich schneller als eine sympathische Stimulation. Die Einheit der HRV bei Verwendung der Spektralanalyse der RR-Intervalle (s.u.) ist Hertz [1/S].

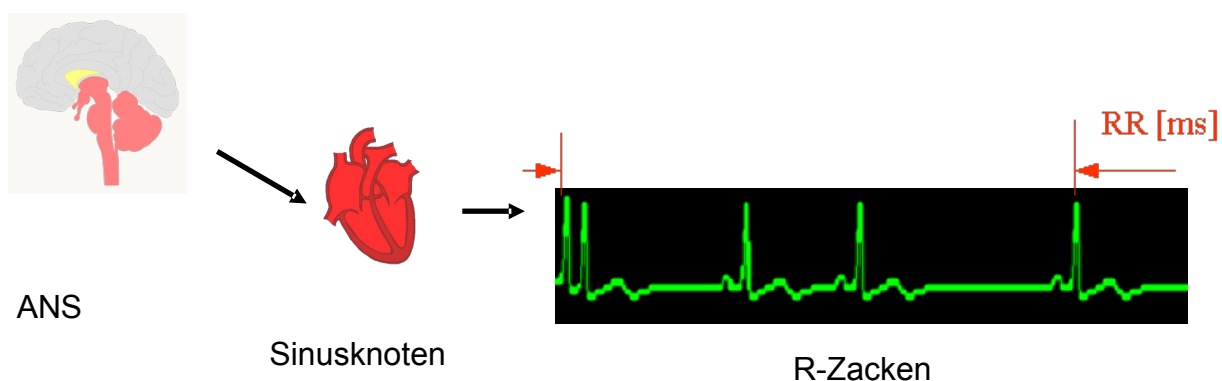


Abbildung 1: Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenz

Links: schematische Darstellung des Gehirns (Lage des ANS), mitte: Herz (Lage Sinusknoten), rechts: R-Zacken in einer EKG-Ableitung mit unterschiedlich großen RR-Intervallen in millisekunden [ms], ANS= autonomes Nervensystem

Quelle: Präsentation von Dr. M. Jeanne, Lille mit Genehmigung des Autors

Am besten sichtbar ist diese Variabilität anhand der physiologischen atemabhängigen Sinusarrhythmie. Hierbei handelt es sich um eine Reflexschleife von bronchialen Dehnungsrezeptoren über das ANS bis zum Sinusknoten. Während der Einatmung kommt es zu einer Dehnung der bronchialen Rezeptoren und zu einem Abfall des Parasympathikustonus und dadurch zu einer Steigerung der Herzfrequenz. Bei der Ausatmung hingegen sinkt die Herzfrequenz wieder (Daccache et al., 2016).

Die Atmung nimmt somit unmittelbaren Einfluss auf die HRV. Je entspannter dabei der Mensch, desto stärker ist dieser Effekt nachweisbar (Hottenrott, 2002).

Während einer stabilen Allgemeinanästhesie werden die RR-Muster nur durch die atemabhängige Sinusarrhythmie beeinflusst und ergeben ein gleichförmiges reguläres Muster. Diese Muster werden jedoch irregulär und chaotisch, sobald äußere Einflüsse (z.B. chirurgischer Schmerzreiz) die Narkose stören (siehe Abb.2) (Jess et al., 2017: S. 119, Abs.6; Logier

et al., 2010: S. 1194, Abs.5).

Der durch den ANI ausgewiesene Index verwendet somit die raschen Schwankungen der Herzfrequenz, die durch jeden (gewollten oder spontanen) Atemzyklus eingeleitet werden, um die Herzfrequenzvariabilität zu analysieren und den parasympathischen Tonus zu quantifizieren (mdoloris, 2020).

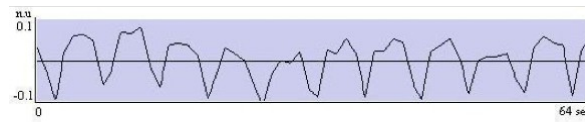


Fig. 1a: RR series in case of well stabilized anesthesia.

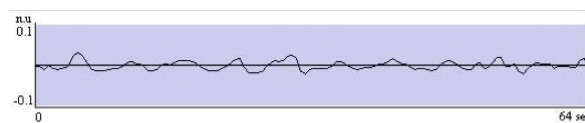


Fig. 1b: RR series in case of painful event.

Abbildung 2: Einfluss von schmerzhaften Stimuli auf die Atemmuster von RR-Serien

Oben: gleichförmiges atemabhängiges RR-Muster während stabiler Allgemeinanästhesie; unten: „chaotisches“ RR-Muster bei Schmerzreiz unter Allgemeinanästhesie, n.u.= normalized unit

Quelle: M. Jeanne et al. 2009

Für die Darstellung der HRV existieren verschiedene Messverfahren. So lassen sich die Maße der HRV als a) Zeitbereich (z.B. Standardabweichung der RR-Intervalle), als b) Frequenzbereich (z.B. Spektrum der HRV) oder c) im nichtlinearen Bereich abbilden.

Der ANI verwendet als Messverfahren die unter b) genannte Darstellung des Frequenzbereiches, da dies den zeitlichen Verlauf der HF-Schwankungen am besten darstellen kann. Die verwendete Spektralanalyse erlaubt eine Analyse der Frequenzanteile, aus denen sich die Variabilität der Herzfrequenz zusammensetzt. Das Mess-Spektrum wird in drei Frequenzbänder unterteilt: High Frequency (hf, 0.15-0.4 Hz), Low Frequency (LF, 0.04-0.15 Hz) und Very Low Frequency (VLF).

Im Bereich der High Frequency (hf) ist fast ausschließlich die parasympathische Aktivitätsänderung in Zusammenhang mit der respiratorischen Sinusarrhythmie darzustellen, die Low Frequency (LF) repräsentiert die Modulationen des sympathischen und parasympathischen Systems und die Oszillationen des Baroreflexes und der Bereich der Very Low Frequency (VLF) die peripher zentrale Thermoregulation.

Fourier Transform Power Spectrum

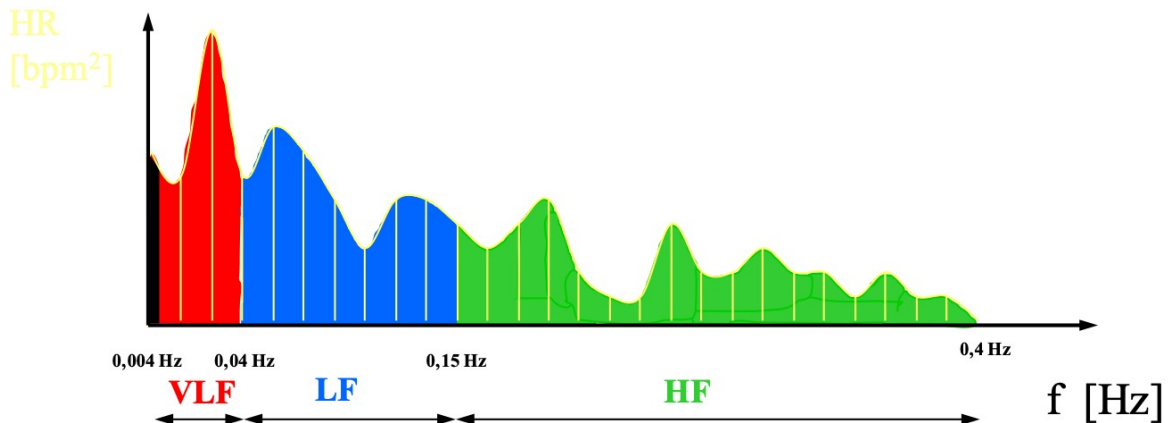


Abbildung 3: Darstellung des Frequenzspektrums der Herzfrequenzvariabilität

Fourier-Transformation=mathematische Methode, mit welcher aperiodische Signale in ein kontinuierliches Spektrum zerlegt werden; VLF=very low frequency, LF=low frequency, HF=high frequency (hf); Hz=Hertz (SI-Einheit für die Frequenz; Anzahl sich wiederholender Vorgänge pro Sekunde in einem periodischen Signal); HR=Herzschlagfrequenz (Heartrate)

Quelle: Präsentationsunterlagen zur Verfügung gestellt von MDMS (Mdoloris Medical Systems)

Im hf-Bereich ist demnach gut die HRV in Abhängigkeit von der Atmung darzustellen und zeigt in der Spektralanalyse einen eindeutigen Peak (Spitzenwert).

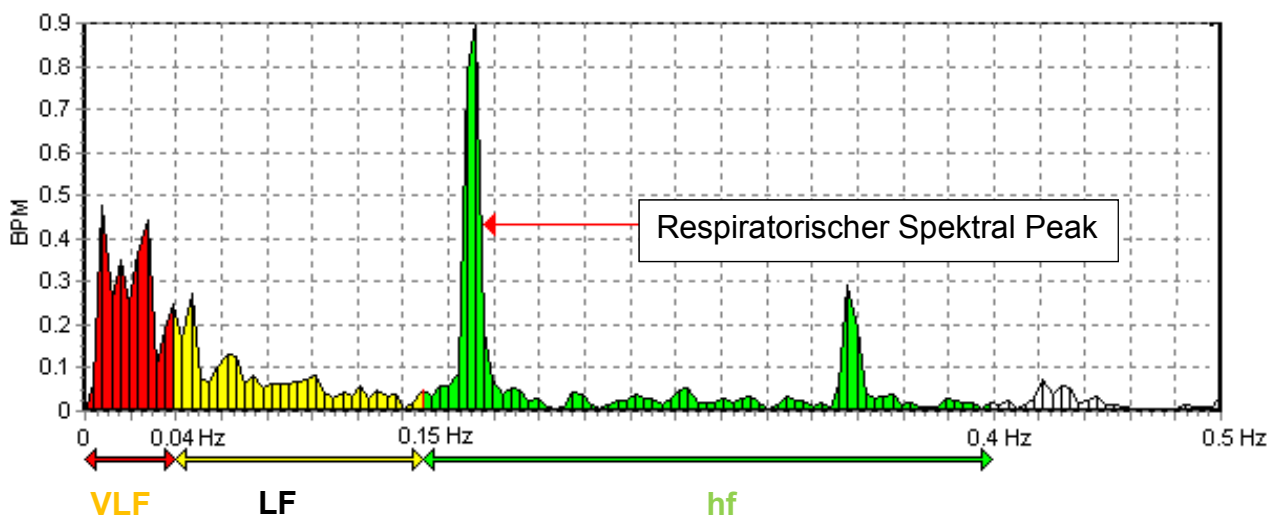


Abbildung 4: Beispiel einer Spektralanalyse während Allgemeinanesthesie

Hz=Einheit der Frequenz, VLF=very low frequency, LF=low frequency, hf=high frequency, BPM=beats per minute; der Peak im Bereich der High Frequency (hf) erklärt sich hauptsächlich durch den Einfluss der Atmung auf die RR-Intervalle. Quelle: Präsentationsunterlagen zur Verfügung gestellt von MDMS (Mdoloris Medical Systems)

Zur Messung der HRV und Umrechnung in einen Index verwendet der ANI-Monitor einen digitalisierten 1-Kanal-EKG-Streifen mit 250Hz. Ein Programm detektiert automatisch alle RR-Intervalle (Abstände zweier R-Zacken im EKG).

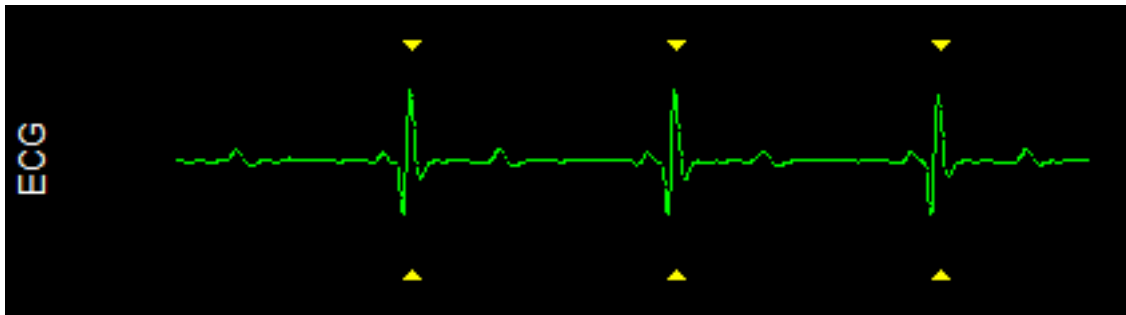


Abbildung 5: EKG-Ableitung und R-Zacken-Detektion

R-Zacken werden detektiert und die Abstände (Intervalle) zweier benachbarter R-Zacken gemessen.

ECG=EKG (Elektrokardiogramm), gelbe Dreiecke markieren die R-Zacken

Quelle: Screenshot ANI-Monitor

Ein Filteralgorithmus filtert anschließend mögliche Artefakte heraus. Aus der zeitlichen Abfolge der RR-Intervalle ergibt sich ein Tachogramm (RR-Serie), das i.d.R. aus nicht äquidistanten Messwerten besteht. Die Messwerte des Tachogramms werden daher interpoliert und mit 8Hz erneut abgetastet, um äquidistante Messwerte für die weitere Auswertung zu erhalten. Anschließend werden die Tachogramme in 64-Sekunden-Bewegungsfenstern isoliert. Um die Messung patientenunabhängig zu machen, werden die Werte um einen Mittelwert normalisiert. Die so berechneten RR-Serien werden anschließend gefiltert, sodass nur die hochfrequenten Bereiche (hf 0.15-0.4 Hz) verbleiben, da hier der größte Einfluss des Parasympathikus auf die Herzfrequenz besteht und das Verfahren auf einer Analyse der Atemmuster innerhalb der RR-Serien beruht (Jeanne et al., 2009).

Die Amplitude der normalisierten und gemittelten RR-Serien schwankt zwischen 0 und 0.2 (normalized unit, n.u). Algorithmisch wird hierzu zuerst die obere und untere Hüllkurve mit Stützpunkten auf den Maxima bzw. Minima der RR-Serie bestimmt. Nun lässt sich die Fläche zwischen den Hüllkurven bestimmen (AUC), die die parasympathische Aktivität widerspiegelt. Anschließend wird die Fläche (AUC) zwischen den oberen und unteren Hüllkurven in vier Unterfenstern von jeweils 16 Sekunden Länge berechnet (A1 –A4). Für die weitere Bestimmung des ANI wird algorithmisch nur die kleinste bestimmte Fläche verwendet (AUCmin). Der bestimmte AUCmin Wert wird nun in einen ANI Wert umgerechnet, so dass der berechnete ANI den Bruchteil der Fläche zwischen den Hüllkurven und der gesamten Fensterfläche ausdrückt (0 bis 100%) (Logier et al., 2010: S.1195). Für die Umrechnung vom AUCmin Wert auf den ANI Wert wurde folgende von Logier et al. publizierte Formel verwen-

det: $ANI = 100 * [a * AUC_{min} + b] / 12.8$

Die Werte für $a=5.1$ und $b=1.2$ entstammten hierbei laut Entwickler einer Analyse von mehr als 100 Anästhesiedatensätzen, bei denen mithilfe des Algorithmus der AUC_{min} bestimmt und anschließend von Spezialisten die Höhe des ANI eingeschätzt wurde (0-100). Durch die so gewonnenen Datenpunkte wurde eine Regressionsgerade gelegt. Die Steigung dieser Geraden ist a , der Schnittpunkt der Geraden mit der y -Achse b . Dies geschah laut Entwickler, um die Kohärenz zwischen dem sichtbaren Einfluss der Atmung auf die RR-Muster und der quantitativen Messung des ANI zu bewahren.

Das ANI-Verfahren wurde somit (anhand nicht veröffentlichter Daten) „kalibriert“. Rein mathematisch ergibt sich der Wertebereich des ANI von 0-100 nicht. Nur durch die Verwendung der empirisch ermittelten Regressionskoeffizienten bleibt der ANI Wert im Wertebereich von 0-100. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die zugrundeliegenden Regressionskoeffizienten in einem definierten Anästhesiedatensatz bestimmt wurden, und genau genommen nur für diese Population gelten.

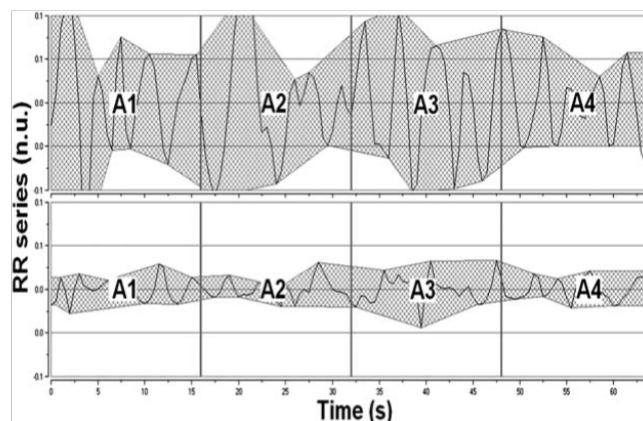


Abbildung 6 Messung normalisierter, mittelzentrierter und bandpassgefilterter RR-Reihen in 2 verschiedenen Zuständen der Antinozizeption/Nozizeption während einer Vollnarkose mit kontrollierter Beatmung. Bei ausreichender Analgesie (oberes Feld) und bei chirurgischem Stimulus wenige Minuten vor einer hämodynamischen Reaktion (unteres Feld).

Time(s)=Zeit in Sekunden, n.u.=normalized unit (Einheit für die normalisierten und gemittelten RR-Serien), A1-A4=Unterfenster von je 16 sec Länge zur weiteren Berechnung der Fläche zwischen den Hüllkurven

Quelle: M. Jeanne et al. 2009

Zusammengefasst berechnet der ANI eine Balance zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivierung. Die Energie im Frequenzbereich von 0.15 bis 0.40 Hz werden ins Verhältnis gesetzt zur gesamten Energie im gesamten untersuchten Frequenzbereich (0.04 - 0.40 Hz). Somit stellt der ANI den Anteil der parasympathischen Aktivierung der Sinuskno-

tenmodulation gegenüber der sympathischen und parasympathischen Gesamtmodulation dar.

Da die parasympathische Aktivierung nicht allein durch die Nozizeption beeinflusst wird (d.h. das „Wohlbefinden“ des Patienten nicht allein von der Schmerzwahrnehmung abhängt), lässt sich der ANI am besten mit folgender Formel zusammenfassen.

$$\text{ANI Index} = p \sum \text{Tonus} = \text{Nozizeption} + \text{Psychologischer Stress}$$

Da während einer Allgemeinanästhesie bei adäquat tiefer Narkoseführung der Anteil an „Psychologischen Stress“ eine zu vernachlässigende Rolle spielen sollte, dürfte der abgebildete ANI-Wert die Nozizeption und damit die vorhandene Analgesie in ausreichender Form widerspiegeln. Dennoch sollte der ANI mit Vorsicht interpretiert werden, da die Einflüsse auf das autonome Nervensystem während einer Anästhesie vielfältig sind. Ein hoher ANI-Wert bedeutet einen hohen Einfluss der Atmung auf die RR-Muster, welcher parasympathisch vermittelt wird und daher einen dominanten parasympathischen Tonus bedeutet. Andererseits bedeuten ANI-Werte von weniger als 50% nur eine sympathische Aktivierung, die häufig, aber nicht immer mit einem unzureichenden Gleichgewicht zwischen Analgesie und Nozizeption zusammenhängt (Logier et al., 2010: S. 1197, Abs.4).

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick zur Interpretation des durch den ANI erstellten Indexwertes während einer Allgemeinanästhesie. Unter Narkose soll ein Wert zwischen 50 und 70 eine ausreichende Analgesie widerspiegeln (zur Interpretation siehe auch Kap. 2.1.3.).

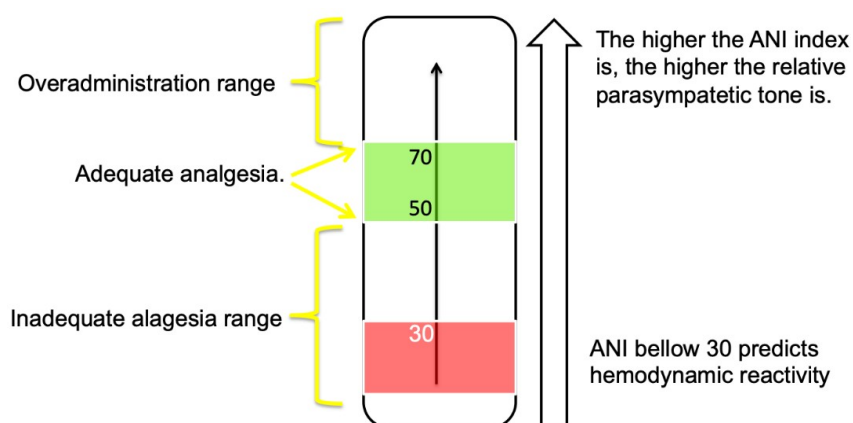


Abbildung 7: Interpretation des Indexwertes unter Allgemeinanästhesie

Je höher der Indexwert desto höher der Parasympathikustonus, roter Bereich: ANI<30=inadäquate Analgesie mit Gefahr von hämodynamischen Reaktionen, ANI 30-49= inadäquate Analgesie, grüner Bereich: ANI 50-70= adäquate Analgesie unter Allgemeinanästhesie, ANI>70 = Gefahr der Überdosierung

Quelle: Präsentation von MDoloris Medical Systems, zur Verfügung gestellt von Dr. M. Jeanne (Lille, Frankreich)

2.1.3 Praktische Anwendung des ANI-Monitors

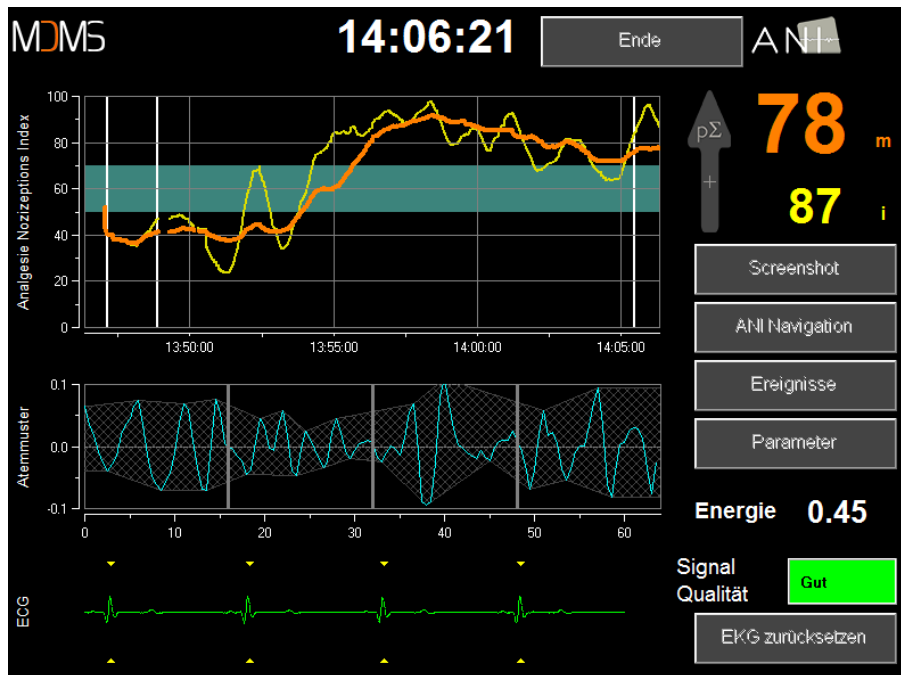


Abbildung 8: Anzeige des ANI-Monitors bei laufender Narkose

ANIm (orange): über 4 Minuten gemittelter ANI-Wert, ANIi (gelb): ANI-Ist-Wert, oberes Fenster: graphische Darstellung im Zeitverlauf (blauer Balken markiert den „idealen Bereich“), mittleres Fenster: atmungsabhängige RR-Muster: je größer die Fläche zwischen den Hüllkurven (AUC) desto höher der Parasympathikotonus; unten: EKG-Ableitung mit R-Zacken-Detektion; rechts: verschiedene Menüpunkte (z.B. Markierung von Ereignissen oder Screenshot), Energie- und Signalqualitätsanzeige; TM der Firma MDoloris Medical Systems, 270 Rue Salvador Allende Bâtiment C 59120 Loos, France ;

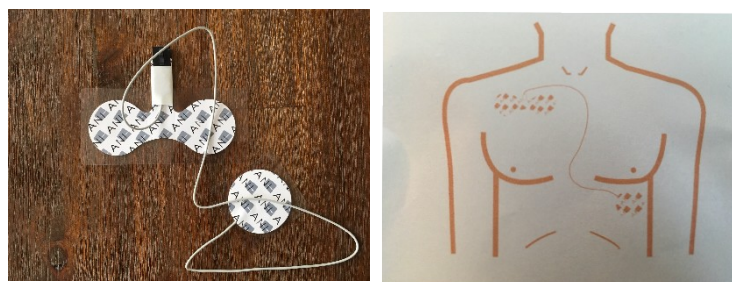


Abbildung 9: Fotografie einer Elektrode mit Platzierungsschema am Brustkorb

links: ausgepackte Doppelelektrode, rechts: schematische Darstellung zur Platzierung der Elektrode am Brustkorb

Mit dem Analgesia Nociception Index-Monitor (ANI; MetroDoloris Medical Systems, Lille, Frankreich) wurde ein Überwachungssystem entwickelt, welches es dem Anwender ermöglichen soll, einen kontinuierlichen Einblick in die Nozizeption/Antinozizeptions-Balance des narkotisierten Patienten zu erhalten und die Schmerztherapie bedarfsgerecht an Patient und Situation anzupassen. Ein bedeutendes Ziel ist es, intraoperativen Stress zu reduzieren und hämodynamische Reaktionen besser kontrollieren zu können. Es beruht auf Messung der

atemabhängigen Sinusarrhythmie (siehe 2.1.2), welche ohne äußere Schmerzreize überwiegend durch den Parasympathikus beeinflusst wird. Es spiegelt somit den Zustand des Autonomen Nervensystems wider und lässt Rückschlüsse auf die Nozizeption des Patienten zu. Dies ermöglicht eine objektivierte Beurteilung der vorliegenden Analgesie und soll helfen Nebenwirkungen in Folge einer Unter/-bzw. Überdosierung der Analgetika zu vermeiden. Dargestellt wird der ANI in Form eines dimensionslosen Zahlenwertes zwischen 0 und 100. Je höher der Indexwert, desto höher die parasympathische Aktivität und desto geringer die gemessene Nozizeption. Für die Narkoseführung bei einem ausreichend analgesi-erten Patienten wurde ein ANI-Zielwert von 50-70 identifiziert (mdoloris, 2020). Ein Index-Wert unter 50 wird hingegen als Hinweis auf Schmerzen bzw. auf operativen Stress interpretiert. Ab einem Index-Wert über 70 wird davon ausgegangen, dass es keiner weiteren analgetischen Therapie bedarf. Nähert sich der Index-Wert 100, deutet dies auf eine mögliche Überdosierung hin. Demgegenüber finden sich bei wachen Patienten Index-Werte zwischen 50-100, wobei mit ansteigendem Zielwert hier von einem ausgeglichenen vegetativen Zustand ausgegangen wird, den man als „Wohlbefinden“ des Patienten ansieht.

Der ANI-Monitor wird über eine am Thorax zu platzierende Doppelelektrode mit dem Patienten verbunden. Nach einer ca. zweiminütigen Initialisierungsphase zur Analyse des Herzrhythmus beginnt der Analyse- und Messvorgang des ANI (vgl. Abb.8; Screenshot während Allgemeinanästhesie). Es findet sich sowohl eine numerische als auch graphische Darstellung mit Trenddokumentation. Der orange dargestellte Kurvenverlauf zeigt den über 4 Minuten gemittelten Ist-Wert (ANli, gelbe Linie), wobei die schnellen Schwankungen des Ist-Wertes ausgeglichen werden und eine Trenddarstellung ermöglicht wird. Die blaue Kurve darunter stellt die atemabhängigen Schwankungen der Herzfrequenzvariabilität um einen gemittelten Nullwert dar (Atemmuster, siehe Abb. 2 und Abb. 6 Kap.2.1.2). Ein „breites“ Band in dieser Darstellung entspricht einer hohen, ein „schmales“ Band einer geringeren parasympathischen Aktivität. Eine solche Verschmälerung, bei einem Abfall der parasympathischen Aktivität, ist noch vor einem sichtbaren Abfall des Indexwertes zu erkennen und gibt einen ersten Hinweis für eine veränderte Situation in der Analgesie/Nocizeption-Balance des Patienten. Zusätzlich wird in grün die Herzfrequenz in Form eines 1-Kanal-EKG's abgebildet. Die gelben Pfeile markieren die R-Zacken.

Ebenso angezeigt werden „Energie“ und „Signalqualität“. Ist die Signalqualität gut bis mittel und zeigt die Energie einen Wert zwischen 0.05-2.5 an, so liegen keine Störfaktoren bei der Messung vor und der Index-Wert ist uneingeschränkt interpretierbar. Bei schlechter Signalqualität findet keine Aufzeichnung des ANI statt. Ursache hierfür könnte z.B. eine fehlerhafte

Elektrodenplatzierung sein.

Der dargestellte Energiewert ist dabei gleichbedeutend mit der gesamten spektralen Aktivität des Autonomen Nervensystems.

Befindet sich dieser Wert außerhalb des Bereiches von 0.05-2.5 bedeutet dies, dass der in diesem Moment berechnete ANI-Wert eventuell nicht vom ANS des Patienten, sondern von anderen Faktoren beeinflusst wird.

Über die Menüleiste auf der rechten Seite lassen sich über das Feld „Ereignisse“ Ereignisse im ANI-Verlauf markieren - dargestellt als weiße Striche- wie z.B. Schmerzmittelgaben, Lagerungsveränderungen oder operative Schmerzreize.

2.1.4 Der bispektrale Index

Der bispektrale Index (BIS; bispectral Index scale) ist eine von mehreren Technologien, um die Narkosetiefe (Hypnosetiefe) während einer Allgemeinanästhesie zu quantifizieren. Hierfür werden auf die Stirn mehrere Elektroden platziert, um ein EEG-Signal abzuleiten. Der Index ist die statistisch verarbeitete Form von multiplen elektroenzephalographischen Subparametern und wird in einer einfachen dimensionslosen Zahl zwischen 0 und 100 dargestellt.

Die Aufgabe des BIS-Monitors ist es demnach, ein komplexes Signal (EEG) durch Artefakterkennung und -minimierung in einen einfachen Zahlenwert umzuwandeln. 0 entspricht hierbei einem fehlenden (isoelektrischen) EEG-Signal und 100 der maximalen Aktivität eines wachen Patienten. Ein Wert zwischen 40 und 60 gilt laut Hersteller als adäquat für die Durchführung einer Allgemeinanästhesie. Die BIS-Algorithmen sind nicht vollständig publiziert (Pschyrembel Anästhesiologie, 2014: S. 117, Abs.5, S. 118, Abs.1).

Für unsere Studie verwendeten wir den BIS-Monitor™ der Firma Medtronic, 6135 Gunbarrel Avenue Boulder, CO 80301, USA.

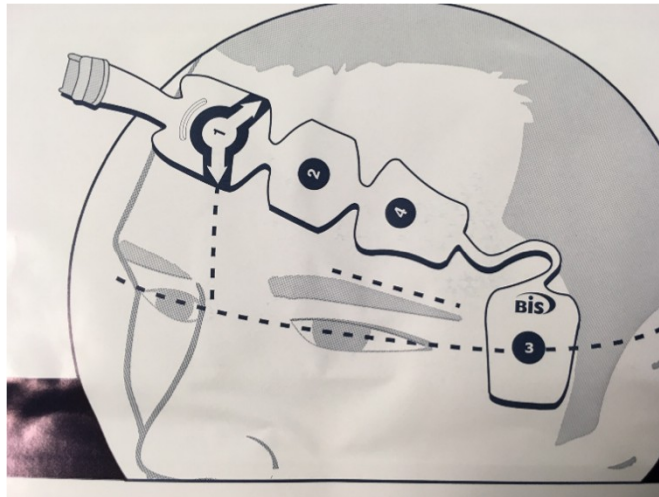


Abbildung 10: BIS-Elektrode und deren Platzierung auf der Stirn des Patienten

4 miteinander verbundene gelbeschichtete Klebeelektroden, BIS= Bispectral Index

Quelle: Fotografie einer Verpackungsvorderseite einer entsprechenden Elektrode

Das Gerät wird zwischen die Anschlussstelle der Elektrode, welche sich an der Stirn des Patienten befindet (siehe Abbildung 10) und dem Überwachungsmonitor (Dräger Infinity Delta, Lübeck, Deutschland) geschaltet. Die entsprechenden Daten (BIS, EMG) erscheinen dann auf dem Überwachungsmonitor zusammen mit den anderen Vitalparametern.

Durch die Verwendung des BIS-Monitorings innerhalb unserer Studie soll gewährleistet werden, dass die Patientinnen eine vergleichbare und ausreichende Narkosetiefe haben, da eine zu flach oder eine zu tief geführte Narkose ebenfalls einen Einfluss auf den ANI-Wert haben könnte. So könnte eine eventuelle Awareness (BIS >70) zu einer Stressreaktion und damit zu einem Abfall des ANI, trotz ausreichender Analgesie, führen. Eine allzu tief geführte Narkose (erkennbar an einem zu niedrigem BIS <30) könnte ebenfalls einen Einfluss auf die ANI-Messung haben.

2.1.5 Die Numerische Rating Skala (NRS)

Ein standardisiertes und häufig eingesetztes Instrument zur klinischen Erfassung der Schmerzintensität beim wachen Patienten ist die Numerische Rating Skala (NRS), ein semi-quantitatives Messverfahren, bei dem sich die Patienten auf einer Schmerzskala von 0 (Schmerzfreiheit) bis 10 (größter vorstellbarer Schmerz) selbst einordnen sollen, wobei ein Wert von >4 als behandlungsbedürftig gilt. Die Erfassung erfolgt sowohl in Ruhe als auch bei Belastung (Bewegung, Husten, Niesen). Laut Literatur genießt die Methode eine hohe Akzeptanz bei geringer Fehlerquote und einfacher Handhabung und ist bereits ab einem Alter von 7 Jahren anwendbar (Psychembel Anästhesiologie, 2014, S.467Abs.3).

Eine vergleichbare Messmethode ist die visuelle Analogskala (VAS), wobei als Skala zur optischen Verdeutlichung meist ein Balken oder eine Strecke vorgegeben wird, deren Endpunkte extreme Zustände darstellen („kein Schmerz“ - „schlimmster Schmerz“). Dieser Balken kann unterschiedlich gestaltet sein, z.B. mit wechselnder Farbe oder ansteigender Dicke (siehe Abb.11). Bei der Befragung von Kindern werden gerne Gesichter zur Verdeutlichung verwendet. Der Befragte markiert sein aktuelles subjektives Empfinden. Diese Markierung wird anschließend durch den Befragenden mit einer Prozentzahl oder mittels einer definierten Skala (meist 0-10 oder 0-100) quantifiziert. Für den Befragten ist diese Skala nicht ersichtlich. In der Praxis sind jedoch viele Mischformen und Typen von Schmerzskalen im Einsatz.

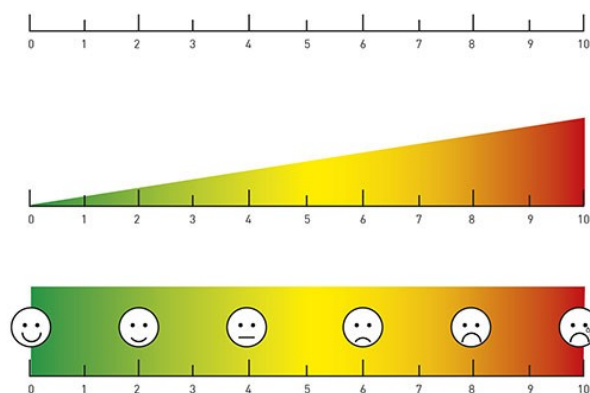


Abbildung 11: Visuelle Analog Skala (VAS) zur subjektiven Selbsteinschätzung

0=kein Schmerz, 10= größter vorstellbarer Schmerz;

Quelle: tidsskriftet.no [online]23.06.2020

Bei wiederholter Dokumentation können Schmerzskalen einen Überblick über den Verlauf und/oder Erfolg einer Therapie geben (doccheck, 2020).

In der vorliegenden Arbeit wurde überwiegend die NRS verwendet, da sie auch in den meisten vergleichbaren Studien zur Anwendung kommt und zudem die besten Ergebnisse im Vergleich zu anderen Scores zur Schmerzerfassung durch Selbsteinschätzung liefert ([24] Pschyrembel Anästhesiologie, 2014: S. 467, Abs.3).

In einzelnen Fällen (eingeschränkte Deutschkenntnisse der Patientin) wurde die VAS unterstützend hinzugezogen.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, einfach verblindete, kontrollierte, randomisierte Single-Center-Studie.

Die Rekrutierung der Patientinnen und die Durchführung der Studie erfolgte an der AGAP-LESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL gGmbH in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Zeitraum 06.01.2020 bis 24.07.2020.

Ein positives Ethikkommissionsvotum (FF 19/2019) der Landesärztekammer Hessen vom 20.12.2019 liegt vor. Eine Anmeldung im Deutschen Register Klinischer Studien (DKRS-ID 00016965) ist erfolgt.

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit Den Col - Agentur für Angewandte Statistik, Berlin.

Es wurden insgesamt 110 Patientinnen, welche sich einer laparoskopischen Hysterektomie in balancierter Anästhesie unterzogen, in die Studie aufgenommen.

Sie wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Die Randomisierung erfolgte mittels Software des Research Randomizer (www.randomizer.org), was eine zufällige Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe garantierte. Die Patientennamen wurden anschließend pseudonymisiert und anonymisiert, sodass eine Rückverfolgung der erhobenen Daten zum Patienten nur dem Studienleiter und der Studienärztin möglich war.

Bei der ANI-Interventionsgruppe erfolgte die Analgetikagabe (Fentanyl) entsprechend des ANI und in der anderen Gruppe (Vergleichsgruppe) nach klinischer Einschätzung, jedoch stets im Rahmen der gültigen Dosierungsempfehlung der Fachinformation.

Postoperativ erfolgte zunächst im Aufwachraum (AWR) alle 15 Minuten eine Dokumentation der vom Patienten geäußerten Schmerzintensität mittels der Numerischen Ratingskala (NRS) sowie der aufgetretenen Nebenwirkungen und der verabreichten Analgetikamenge (Piritramid). Die postoperative Schmerztherapie auf Station erfolgte nach standardisierter Anordnung. Am dritten postoperativen Tag wurde die Patientenzufriedenheit sowie das Auftreten von eventuellen Nebenwirkungen mittels eines Patientenfragebogens (siehe 12.2) erhoben.

2.3 Patientenselektion

Der erste Patientenkontakt fand während der anästhesiologischen Prämedikationsvisite zur Narkoseaufklärung 1-3 Tage vor Operationstermin statt. Hier erfolgte neben der üblichen Narkoseaufklärung ein Studienscreening. Die Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 80 Jahren, einwilligungsfähige ASAII-Patientinnen und die geplante laparoskopische Hysterektomie als Operationsform (TLH oder LASH). Andere Operationstechniken (vaginale HE, abdominelle HE, LAVH) wurden nicht in die Studie aufgenommen, um eine Vergleichbarkeit des intraoperativen Schmerzlevels zu erreichen. Ausschlusskriterien waren: Verweigerung zur Studienteilnahme, Allergien oder Unverträglichkeiten gegen die verwendeten Anästhetika und/oder Analgetika (Propofol, Fentanyl, Atracurium, Ibuprofen, Metamizol, Piritramid), Patientinnen mit einem Risiko $>$ ASAII, schwere Herz-, Leber-, oder Nierenerkrankungen, bestehende Analgetika-, Psychopharmaka-, Alkohol- und oder Drogenabhängigkeit sowie beginnende Demenz oder eine schwere kognitive Beeinträchtigung. Ebenso ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen es aufgrund ihrer Vorerkrankungen oder Medikamenteneinnahme zu einer Beeinflussung des ANI-Wertes und damit zu einer eingeschränkten Aussagefähigkeit hätte kommen können (diabetische (Poly-) Neuropathie, Herzrhythmusstörung, vorhandener Herzschrittmacher, Einnahme von β -Blockern oder Antiarrhythmika).

Waren die Patientinnen für eine Studienteilnahme geeignet, so wurden sie über diese und deren Ablauf schriftlich und mündlich aufgeklärt sowie über die Einhaltung der Bestimmungen zum Datenschutz informiert. Die Aufklärung erfolgte durch die Studienärztin oder eines/einer in die Aufklärung eingewiesenen Kollegen/Kollegin. Nach Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung erfolgte die Randomisierung, über welche die Patientinnen zu keinem Zeitpunkt informiert waren. Einige der 110 Studienteilnehmerinnen mussten im Nachhinein aus der Studie ausscheiden, da z.B. intraoperativ ein Wechsel der OP-Technik stattfand (von laparoskopisch zu offen) oder erst verspätet ein Ausschlusskriterium identifiziert wurde (z.B. Novalginallergie). Die erhobenen Daten von 101 Patientinnen wurden letztlich in die Studie eingeschlossen.

Das folgende Consort-Diagramm gibt einen Überblick über die erfolgte Randomisierung.



Abbildung 12: Consort-Diagramm zur Randomisierung

n=Patientenzahl, VER=Vergleichsgruppe, ANI=Interventionsgruppe, OP=Operation, TIVA=Totale Intravenöse Anästhesie

2.4 Narkoseplanung und Durchführung

2.4.1 Intraoperativer Verlauf

Vor Operationsbeginn wurden zunächst Einwilligung und Randomisierung überprüft. Patientinnen, die der ANI-Gruppe zugeordnet waren, erhielten die intraoperative Fentanylbolusgabe nach ANI gesteuert, Patientinnen der Vergleichsgruppe (VER-Gruppe) nach bisherigem klinischem Standard durch Einschätzung des Anästhesisten, jedoch immer im Rahmen der zulässigen Fentanyldosierung laut Fachinformation.

In beiden Gruppen wurde der ANI-Monitor über die Elektroden angeschlossen und zeichnete die Werte über den gesamten Narkoseverlauf (von Einleitung bis Extubation) auf. Bei der Vergleichsgruppe war der Monitor jedoch mit einer speziell angefertigten Schablone teilweise abgedeckt, sodass der Anästhesist den entsprechenden ANI-Wert nicht sehen konnte. Lediglich EKG, Signalqualität und -stärke, sowie die Eingabefelder waren sichtbar. So konnte der Anästhesist bei schlechter Signalqualität oder unzureichender EKG-Ableitung eine Korrektur der Elektrodenplatzierung vornehmen und definierte Ereignispunkte (Intubation, Schnitt, Lagerung, Opioidgabe etc.) markieren.

Die intraoperative Kreislaufüberwachung erfolgte anhand eines 3-Kanal-EKGs, Messung der Sauerstoffsättigung (SaO₂) über einen Fingerclip-Sensor und einer nicht invasiven Blutdruckmessung (NIBP). Um bei allen Patientinnen eine ausreichende Narkosetiefe zu gewährleisten und auszuschließen, dass eine zu flache oder zu tiefe Narkoseführung den ANI-Wert beeinflusst, wurde bei allen eine BIS-Messung (prozessiertes EEG; Zielwert 40-60, siehe Kap.2.1.4) durchgeführt.

Die Induktion erfolgte bei allen Patientinnen mit 1-2 mg/kg/KG Propofol und einem Fentanylbolus von 1-5 µg/kg/KG. Die Relaxierung erfolgte mit Atracurium 0,5-1 mg/kg/KG. Es handelte sich ausschließlich um eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran. Die Konzentration richtete sich hierbei nach den BIS-Werten (min 1,5 - max 2,3 Vol%).

Intraoperativ wurden die festgelegten Beobachtungspunkte im ANI-Menü sowie die verabreichten Analgetikamengen dokumentiert.

Ein Fentanylbolus in der ANI-Gruppe wurde immer dann verabreicht, wenn der ANI-Zielwert (ANIm 50-70) über eine Dauer von 2 Minuten unterschritten wurde, bzw. eine erkennbare Abwärtstendenz der orangenen ANI-Kurve (gemittelte Werte) ohne bereits ansteigende Ist-Werte (gelbe ANI-Kurve) erkennbar war. In der VER-Gruppe erfolgte die Bolusgabe nach bisher üblicher klinischer Interpretation von Herzfrequenz, Blutdruck und/oder Bewegungen des Patienten.

Da vermutet wird, dass auch die Lagerung des Patienten bei laparoskopischen Operationen den ANI (aufgrund vagaler Reizung) beeinflussen kann und um die statistische Auswertung zu erleichtern, wurde der Messzeitraum zwischen 1. Lagerung (Kopf tief) + 3 Minuten und 2. Lagerung (Rücklagerung kurz vor OP-Ende) gewählt.

3 Minuten nach erfolgter Lageveränderung ist laut Entwickler von einer Normalisierung der gemessenen ANI-Werte auszugehen (siehe auch 2.5.4.1).

2.4.2 Postoperativer Verlauf

Postoperativ erfolgte die Verlegung in den Aufwachraum (AWR). Alle 15 Minuten wurde von der Pflegekraft der NRS-Wert (0-10) in Ruhe und Bewegung erhoben und dokumentiert. Bei einem Wert >4 wurde ein Piritramidbolus (1,5 - 4,5 mg) verabreicht. Bolusanzahl, Bolusgröße und Gesamtopioiddosis wurden notiert. Ebenso wurden das Auftreten eventueller Nebenwirkungen (PONV, Vigilanzminderung, Atemnot, Shivering) sowie die Gabe weiterer Medikamente (z.B. Clonidin) dokumentiert.

Anschließend wurden die Patientinnen auf eine periphere Bettenstation mit standardisierter postoperativer Schmerztherapieanordnung verlegt. Diese beinhaltete als Basismedikation Ibuprofen 4 x 400mg p.o. + Novaminsulfon 4 x 1g als Kurzinfusion oder Tropfen sowie Oxycodon 2 x 10mg p.o. Als Bedarfsmedikation wurde Piritramid 7,5mg als Kurzinfusion verabreicht, wenn NRS > 4 angegeben wurde. Die entsprechende Erhebung erfolgte durch eine stationäre Pflegekraft.

Am 3. postoperativen Tag erhielten die Patientinnen einen Fragebogen durch welchen die Zufriedenheit mit der Schmerztherapie sowie bestehende Nebenwirkungen (PONV, Vigilanzminderung, Atemprobleme, Verdauungsprobleme) abgefragt wurden (Kap.12.2).

Der Flow Chart zum Prüfplan (Abb. 13) gibt einen Überblick über den Studienverlauf von Tag 0 bis zum 3. Tag postoperativ der Studienteilnehmerinnen.

FLOW CHART zum PRÜFPLAN

Untersuchung zur Wertigkeit des Analgesia Nociception Index (ANI) bei Hysterektomien im Hinblick auf den intraoperativen und postoperativen Analgetika Bedarf

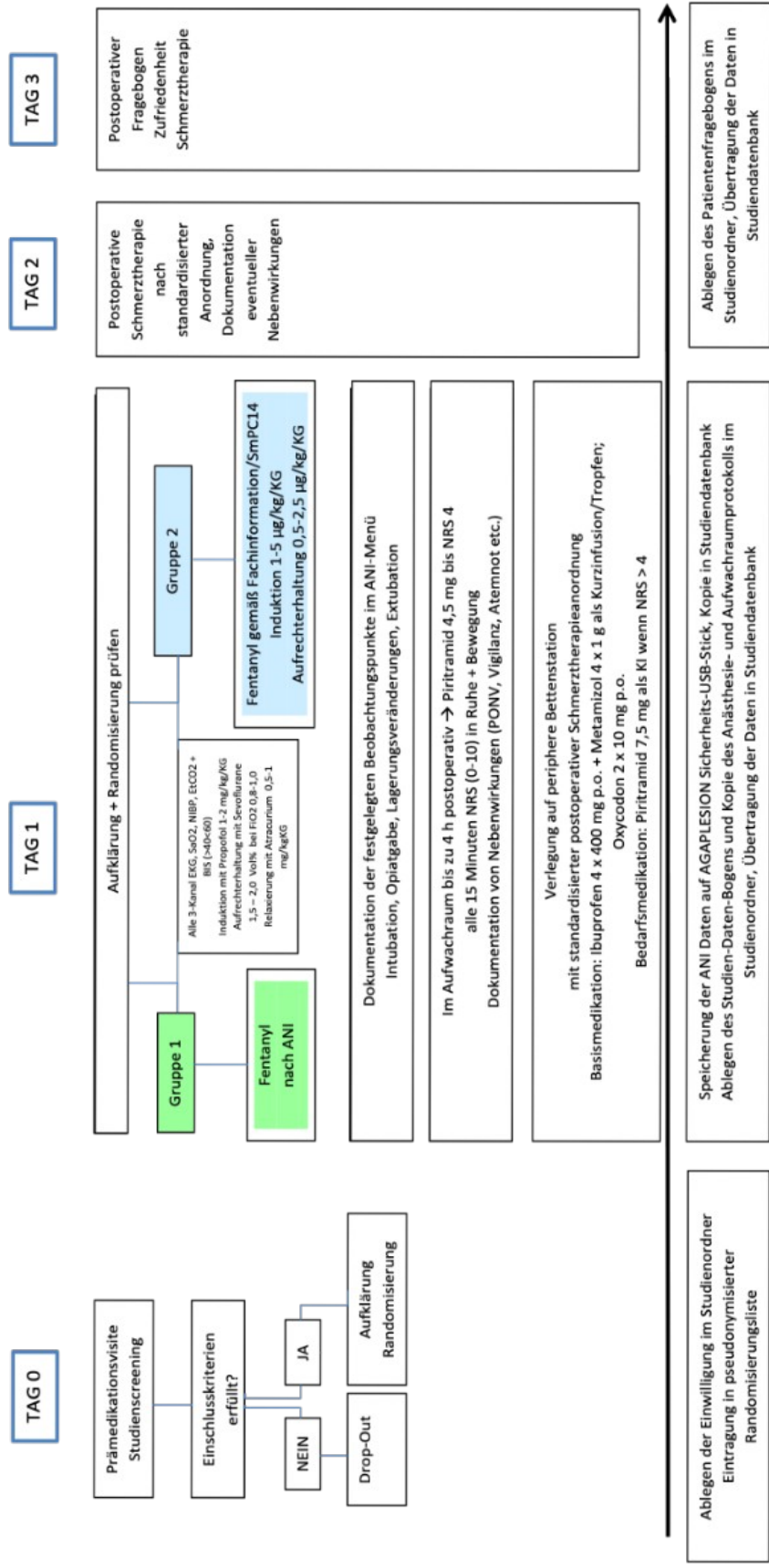


Abbildung 13: Flowchart zum Prüfplan

Tag 0: Prämedikation und Radomisierung, Tag 1: OP und AWR, Tag 2: Station, Tag 3: Patientenbefragung

2.4.3 Medikamente

Als Prämedikation erhielten die Patientinnen Tavor (Lorazepam) 1mg p.o. sowie Ibuprofen 600 mg p.o. Zur Narkoseeinleitung wurde als Narkotikum Propofol 1% (2,6-Diisopropylphenol, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verwendet; als Opioid Fentanyl (Fentanyl-Pirimal 0,5mg, Injektionslösung, 0,785 mg Fentanylcitrat/10ml; Piramal Critical Care Limited, United Kingdom) und als Muskelrelaxans zur endotrachealen Intubation Atracurium (Atracuriumbesilat 50mg/5ml, Hinkam Pharma GmbH, Martinsried).

Zur Narkoseaufrechterhaltung diente als Narkosegas Sevofluran (Baxter 100% Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes, Dräger Vapor2000) und Fentanyl (s.o.) als Bolus.

Zur postoperativen Schmerztherapie im Aufwachraum erhielten die Patienten Piritramid (JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss, Deutschland) intravenös bis Schmerzfreiheit. Bei Shivering (unwillkürliches Muskelzittern nach Narkose) oder starker Unruhe wurde bei Bedarf Clonidin (Clonidin hydrochlorid 0,15 mg/ml Injektionslösung) verabreicht.

Die standardisierte postoperative Schmerztherapie beinhaltete Ibuprofen, Novaminsulfon und Piritramid etc. gemäß Standardprotokoll der Klinik (Basismedikation: Ibuprofen 4 x 400 mg p.o., Novaminsulfon 4 x 1 g /100 ml NaCl 0,9% als KI oder als Tropfen, Oxycodon 10 mg p.o. 2 x tgl.; Bedarfsmedikation: Piritramid 7,5 mg /100 ml NaCl 0,9% maximal 4 x tgl.)

2.5 Statistik

2.5.1 Bestimmung der Fallzahl

Um an aussagekräftige Ergebnisse zu gelangen wurde mit Unterstützung des beratenden Statistikers eine formale Fallzahlschätzung anhand der bisher publizierten Studien durchgeführt.

Dabei wurde Bezug genommen auf 2 Metaanalysen von Grunewald (Grunewald et al., 2014) und Won (Won et al., 2018), die für den intraoperativen Opioidverbrauch die „Standardized Mean Difference“ (SMD) für 5 (Won) bzw. 6 (Grunewald) Studien zusammenfassten. Die mittlere Effektgröße über alle Studien bei Grunewald ist -0.43 mit einem 95% Konfidenzintervall von (-0.87 .. -0.01). Won kommt auf eine mittlere Effektgröße für den intraoperativen Opioid Verbrauch von -0.41 (-0.7 .. -0.11). Zusammengefasst sind somit die Effektgrößen kleiner als der angenommene Wert von $D=0.5$. Gleichzeitig zeigen die Metaanalysen, dass es zu einer konsistenten Erhöhung des Opioidverbrauchs unter Monitoring kommt. Entsprechend konnte die Fallzahlberechnung durchaus mit einem einseitigen Verfahren durchgeführt werden.

Zur statistischen Absicherung wurden die Wahrscheinlichkeiten α für den Fehler 1. Art von: 5 % (0,05), β für den Fehler 2. Art von: 20% 0,2 (d.h. Power = 0,8) und eine mittlere Effektstärke von $d = 0,5$ (Cohen`s d) auf Basis der bestehenden Studiendaten angenommen. Unter Berücksichtigung dieser Punkte wurde eine Stichprobengröße von ca. $n=120$ ermittelt. Eine mögliche Drop-out-Rate wurde berücksichtigt.

2.5.2 Endpunkte

2.5.2.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie ist der jeweilige intraoperative Gesamtverbrauch an Fentanyl im Vergleich zwischen Interventionsgruppe (ANI-Gruppe) und Vergleichsgruppe (VER-Gruppe). Ersichtlich sind diese anhand der jeweiligen im Narkoseprotokoll dokumentierten Daten und der Bolusdokumentation am ANI-Monitor, sowie -als zusätzliche Kontrolle- eine Dokumentation im Studienheft. In diesem Zusammenhang sind auch Bolusanzahl und -größe von Bedeutung. Intraoperativ ist zudem der ANI-Mittelwert und die Zeit ANI<50 von Interesse (siehe Kap. 2.5.4). Auch werden besondere Ereignisse die Narkose betreffend (Naloxongabe und intraoperative Bewegungen des Patienten) berücksichtigt.

2.5.2.2 Sekundäre Endpunkte

Im weiteren Verlauf wird postoperativ der Einfluss der Verwendung des ANI auf den postoperativ im Aufwachraum erhobenen Schmerzscore ermittelt und das Auftreten von Nebenwirkungen verglichen. Bei den Nebenwirkungen handelt es sich im Wesentlichen um typische opioidinduzierte Nebenwirkungen wie z.B. Atemdepression, PONV oder Vigilanzminderung. Es werden zwar jegliche Auffälligkeiten und Beschwerdeäußerungen der Patientinnen dokumentiert, jedoch keiner statistischen Auswertung unterzogen. Zum Zwecke der Vollständigkeit ist eine entsprechende Auflistung im Anhang zu finden (Kap.12.3).

Ebenso werden Daten zur insgesamt verabreichten Opioidmenge sowie zur Anzahl und Größe der Einzeldosen erhoben und zwischen den Gruppen verglichen.

Drei Tage nach erfolgter Operation werden Daten zur allgemeinen Zufriedenheit mit der Schmerztherapie und dem Auftreten von Nebenwirkungen auf Station erhoben. Zuletzt soll die Zufriedenheit mit der erfolgten Schmerztherapie anhand der Vergabe einer Schulnote von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend) benannt werden. Hier soll geschaut werden, ob es einen signifikanten Unterschied in der Zufriedenheit zwischen der ANI- und der Vergleichsgruppe gibt.

2.5.3 Statistische Methoden

Alle Analysen innerhalb unserer Studie werden in RStudio Version 3.5.3 [R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL [https://www.R-project.org/.](https://www.R-project.org/)] unter Verwendung der Programmierumgebung RStudio Version 1.1.463 durchgeführt [Rstudio, Inc., Boston, USA]. Die Rohdaten werden in Tabellenform mit Numbers [Apples Inc., Cupertino, USA] erhoben und vor Analyse schreibgeschützt. Alle Datentransformationen und Analysen werden im Folgenden unter Verwendung von Skripten in RStudio ausgeführt. Eine Veränderung der Rohdaten findet nicht statt. Alle Skripte werden versioniert. Vor der Analyse werden die Daten geeignet visualisiert und auf mögliche Ausreißer kontrolliert. Eine Imputation fehlender Daten wird nicht durchgeführt.

Im Folgenden eine Übersicht über die untersuchten Ziel- und Einflussgrößen:

Zielgrößen:

- Fentanyl, ANI-Parameter, Piritramid im AWR, Boluszahl und -größe (kontinuierlich)
- Movement, Naloxon, Nebenwirkungen im AWR und auf Station (binomial)
- NRS, Stationsfragebogen zur Patientenzufriedenheit (ordinal)

Einflussgrößen:

- ANI- vs. VER-Gruppe [Hauptvergleich], OP-Art (binomial)
- Gewicht, Alter, OP-Zeit, Zeit im AWR (kontinuierlich)

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben. Die graphische Darstellung erfolgt primär als Boxplot, um eine Übersicht über die Verteilung der Daten zu bekommen. Daneben wird der Boxplot für die direkte Darstellung sowie für die univariate vergleichende Gegenüberstellung kontinuierlicher Daten, z.B. der ANI- und Vergleichsgruppe, verwendet.

Zum Vergleich kontinuierlicher Variablen werden parametrische Testverfahren (z.B. t-Test) verwendet, nachdem die Annahme der Normalverteilung unter Verwendung des Shapiro-Wilk Tests bestätigt wurde. Andernfalls wird der Mann-Whitney Test zur Testung nicht normalverteilter Daten verwendet. Zur uni- und multivariater Regressionsanalyse kontinuierlicher Variablen werden „generalized linear model (glm – Package R)“ verwendet.

Kategorische (nominal Daten) Daten werden als Anzahl und Prozent der Gesamtheit dargestellt. Eine graphische Darstellung erfolgt als Säulengraphik.

Vergleiche kategorischer Variablen werden mit Hilfe des exakten Fisher Tests oder des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Multivariate Analysen kategorischer Daten werden nicht durch-

geführt.

Ordinalskalierte Daten treten in Form der verwendeten Fragebögen auf. Vereinfacht werden ordinalskalierte Daten zuerst einmal wie kontinuierliche Daten behandelt und entsprechend als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Wohlwissend, dass dies nicht korrekt ist, aber einen ersten Eindruck liefern kann. Entsprechend werden ebenfalls als erste graphische Näherung Boxplots erstellt. Hauptsächlich jedoch werden zur graphischen Darstellung und zum Vergleich sog. Mosaicplots verwendet, insbesondere für die vergleichende Gegenüberstellung der ANI- und Vergleichsgruppe.

Quantitative statistische Vergleiche ordinalskalierter Daten werden zunächst einmal unter Verwendung nicht parametrischer Test Verfahren für rangskalierte Daten wie der Wilcoxon-Mann-Whitney durchgeführt. Daneben wird eine statistische Analyse der ordinalskalierten Daten mittels „ordinal logistischer Regression (clm – Package R)“ durchgeführt.

Für statistische Tests wird der p-Wert oder das Konfidenzintervall angegeben. Ein p-Wert $p < 0.05$ wird als signifikant betrachtet, und die Ho-Hypothese abgelehnt. Für Konfidenzintervalle wird der Test als signifikant betrachtet, d.h. die Ho-Hypothese abgelehnt, wenn sich die Vergleichsgröße außerhalb des 95% Konfidenzintervalls [2.5%..97.5%] befindet.

Eine Alpha Adjustierung wird als nicht notwendig angesehen. Eine Korrektur für multiple Testungen einer Hypothese zur Vermeidung der Häufung des alpha-Fehlers, z.B. unter Verwendung der Bonferroni Methode wird nicht durchgeführt.

Eine Analyse der Zielgrößen über die Zeit ist nicht geplant und wird nicht durchgeführt.

Die Datenübermittlung erfolgt in anonymisierter Form an die DenCol-Agentur für angewandte Statistik, Berlin.

2.5.4 Datenerfassung und Auswertung

2.5.4.1 Primärer Endpunkt

Die Datenerfassung intraoperativ erfolgt grundsätzlich auf zwei Arten. 1. anhand der handschriftlichen Notizen durch den Anästhesisten/der Anästhesistin im Narkoseprotokoll und im Studienheft und 2. in Form der automatischen Datenerfassung des ANI-Monitors. Die Erfassung der verbrauchten Menge an Analgetika sowie für die Boluszahl geschieht anhand der Anästhesieprotokolle (und im weiteren Verlauf Aufwachraumprotokolle) der Firma MedlinQ, Hamburg (medlinq, 2019). Die Erfassung im Studienheft dient dabei als zusätzliche Kontrolle und als kompakte Übersicht der relevanten Patientendaten. Sollte die Narkose nicht durch die Studienärztin persönlich durchgeführt werden, so können die hier gemachten Notizen

eine anschließende Auswertung ggf. erleichtern. Bei einer möglichen Diskrepanz der dokumentierten Daten (z.B. OP-Zeit, Fentanylmenge, Boluszahl) zwischen Studienheft und Protokoll sind die Aufzeichnungen im Anästhesieprotokoll entscheidend. Im Studienbuch dagegen können zusätzliche, nicht im Protokoll erfasste, Informationen ergänzt werden (z.B. Patientencharakteristika, Qualität der ANI-Messung oder zeitliche Korrekturen bei der Ereignisdokumentation am Monitor). Intraoperativ wird jede Opioidgabe zusätzlich unter „Ereignisse“ im ANI-Monitor markiert.

Zur Berechnung des primären Endpunktes „Fentanylverbrauch“ werden die jeweiligen absoluten Werte für jede Patientin aus dem Protokoll (s.o.) entnommen. Anschließend wird die verbrauchte Gesamtmenge pro Gruppe errechnet und dann als absolute Zahl in mg sowie als Prozentanteil an der Gesamtmenge beider Gruppen angegeben. Auch wird der Mittelwert des verbrauchten Fentanyls pro OP insgesamt und pro Gruppe berechnet. Ebenso wird mit der Bolusanzahl verfahren.

Um mögliche patientenspezifische Einflussfaktoren auf die Fentanylmenge zu erkennen, erfolgt anschließend eine Adjustierung der Daten an Gewicht, Alter und OP-Zeit.

Neben denen für die Fragestellung relevanten Daten, werden im Narkoseprotokoll und durch Aufzeichnung des Überwachungsmonitors die üblichen bei einer Narkose erhobenen Parameter erfasst und dokumentiert, jedoch nicht in die tabellarische Auswertung übernommen (z.B. RR-Werte, HF). Sie könnten jedoch später bei Bedarf mit bestimmten ANI-werten im zeitlichen Verlauf in Korrelation gesetzt werden, sollte dies im weiteren Verlauf von Interesse sein.

Der ANI-Monitor dokumentiert in Sekundenschritten Uhrzeit, Time (s), Energie, ANI, ANI-mean (Mittelwert), Signalqualität und vom Anwender dokumentierte Ereignisse (z.B. Opioidgabe) in eine log-Datei. Bei dem ANI-mean handelt es sich dabei um den in Kap. 2.1.3 dargestellten über 4 Minuten gemittelten ANI-Wert (orange).

Die Auswertung der ANI-Werte erfolgt in einem zuvor definierten Messzeitraum innerhalb der OP-Zeit. Dieser liegt zwischen der 1. Lagerung (Kopf-tief-Lagerung der Patientin) plus 3 Minuten und der 2. Lagerung (Rücklagerung in Normalposition). Die für unsere Studie gewählte laparoskopische Operationsform findet aus operationstechnischen Gründen in Kopf-tief-Lagerung statt. Da nicht ausgeschlossen ist, dass ein durch die Lageänderung ausgelöster vasovagaler Reiz Einfluss auf die ANI-Messung haben könnte, beginnen wir die Auswertung der ANI-Daten (ANI-Mittelwert, ANI<50; s.u.) erst drei Minuten nach Lageänderung und beenden diese mit der Rücklagerung.

Die Daten des ANI-Monitors werden postoperativ auf eine externe Festplatte übertragen und

im späteren Verlauf gemeinsam mit den Daten aus den Protokollen tabellarisch ausgewertet. Nach Beendigung der Studie erfolgt die Übermittlung der anonymisierten Daten zusätzlich an ein statistisches Institut, welches bei der Auswertung in beratender Form tätig wird.

Um den durchschnittlichen ANI-Wert pro Patientin zu berechnen, werden anhand der log-Datei alle vom Monitor im Sekundentakt dokumentierten ANI-mean Werte im definierten Messzeitraum (s.o.) zunächst aufsteigend sortiert, sodass alle Werte „0“ aussortiert werden können. Dies ist erforderlich, da der Wert „0“ keinen Index repräsentiert, sondern für eine fehlende Aufzeichnung bei schlechter Signalqualität steht. Aus den verbleibenden Werten wird anschließend der ANI-Mittelwert pro Patientin und mithilfe dieser ein Gesamtwert aller Patientinnen und pro Gruppe bestimmt.

Für die Ermittlung der Zeit ANI<50 (Operationszeit in welcher der ANI im suboptimalen Bereich lag) werden nach aufsteigender Sortierung und erfolgter Streichung der Nullwerte alle Messzeitpunkte bis zum Wert 49 bestimmt. Die so erhaltene Zahl repräsentiert die Anzahl der Sekunden innerhalb des Messzeitraums in welchen ein ANI<50 vorlag. Der Anteil dieser Zahl an allen Messzeitpunkten im Zeitraum wird in Prozent als Zeit ANI<50 angegeben.

Als bereits intraoperatives, bzw. direkt postoperatives Zeichen einer Opioidunter- bzw. Überdosierung werden zudem Ereignisse wie „Movement“ (intraoperative Bewegungen der Patientin) und „Naloxongabe“ (Antagonisierung bei Opioidüberhang) anhand der Protokolle erfasst und zwischen den Gruppen verglichen.

2.5.4.2 Sekundäre Endpunkte

Im AWR erfolgt die Datenerhebung ebenfalls handschriftlich anhand der bei uns im Hause verwendeten Aufwachraumprotokolle und anhand eines eigens für die Studie erstellten Beobachtungsbogens, welche von der betreuenden Pflegekraft ausgefüllt werden (siehe 12.1). Erfasst werden Ankunftszeit im AWR, NRS alle 15 Minuten, eventuelle Nebenwirkungen oder sonstige Vorkommnisse, verabreichte Medikamente (insbesondere Opioidgesamtmenge sowie Häufigkeit und Größe von Einzeldosen) und die Verweildauer im AWR.

Diese Daten werden gesammelt und im weiteren Verlauf in digitaler Form tabellarisch gespeichert und vergleichbar wie in 2.5.4.1 ausgewertet. Von besonderem Interesse ist im AWR der erhobene Schmerzscore (NRS). Berechnet wird der Mittelwert je Erhebungszeitpunkt (15 Minuten, 30 Minuten usw.) im Gesamtkollektiv sowie pro Gruppe und geschaut, ob es Unterschiede in der absoluten Höhe oder im zeitlichen Verlauf gibt.

In ähnlicher Weise erfolgt die Datenerfassung am 3. postoperativen Tag auf der peripheren

Bettenstation. Hierfür bekommen die Patientinnen einen eigens konzipierten Fragebogen hinsichtlich Nebenwirkungen und Wohlbefinden (siehe 12.2). Dieser wird persönlich ausgehändigt und erläutert.

Die insgesamt 9 Fragen des Erhebungsbogens orientieren sich an dem „Medlinq Patientenfragebogen“ und umfassen die Bereiche Vigilanz, Atmung, Schmerzen, Obstipation, Übelkeit und Zufriedenheit anhand beispielhafter Aussagen, welche die Patientinnen in vier Abstufungen bewerten (trifft nicht zu, trifft eher weniger zu, trifft weitgehend zu, trifft voll zu). Abschließend wird auf die Frage „Wie zufrieden waren Sie mit Ihrer Schmerztherapie“ eine Schulnote zwischen 1 und 6 (sehr gut bis ungenügend) vergeben. (Anlehnung an Eberhardt, Kranke, Simon, Celik[©] PPP33-Fragebogen; qm-anaesthesie, 2019).

Um eine einheitliche Qualität der Datenerfassung zu gewährleisten, erfolgt die Zusammenführung der verschiedenen Datensätze in digitalisierter tabellarischer Form ausschließlich durch die Studienärztin. Ebenso ist nur diese in Zusammenarbeit mit dem statistischen Institut mit der anschließenden statistischen Auswertung der Daten befasst.

3. Ergebnisse

3.1 Patientendemographie

In der vorliegenden klinischen randomisierten Studie waren insgesamt 130 Patientinnen, welche sich einer laparoskopischen Hysterektomie in unserer Einrichtung unterzogen, zur Teilnahme an der Studie bereit. Das Geschlecht war naturgemäß ausschließlich weiblich.

20 der 130 Patientinnen wurden nach erfolgter Aufklärung und Prämedikation von der Teilnahme ausgeschlossen, da sie eines oder mehrere der Ausschlusskriterien erfüllten (z.B. Medikamentenunverträglichkeiten, Einnahme von β -Blockern). Schließlich wurden 110 Patientinnen aktiv in die Studie aufgenommen und per Randomisierung rein zufällig in die Interventionsgruppe (ANI-Gruppe) oder die Vergleichsgruppe (VER-Gruppe) eingeteilt. Die Verteilung betrug ANI-Gruppe = 55 / Vergleichsgruppe = 55. Intra- bzw. Postoperativ wurden weitere 9 Patientinnen ausgeschlossen (siehe „Flow-Chart Randomisierung“ 2.3), sodass die Daten von insgesamt 101 Patientinnen in die Auswertung einfließen. Die Aufteilung hierbei war n=52 für ANI-Gruppe und n=49 für die Vergleichsgruppe.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 48 (33-78) Jahre und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Auch bezüglich des Gewichts und der Körpergröße gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Alle Patientinnen erhielten eine laparoskopische Hysterektomie, welche entweder als TLH (Totale laparoskopische Hysterektomie) oder als LASH (laparoskopische supracervikale Hysterektomie) durchgeführt wurde. Die Entscheidung hierüber oblag dem Operateur. Andere Formen der Hysterektomie (vaginale HE, laparoskopisch assistierte vaginale HE, offene HE) waren zum Zweck einer besseren Vergleichbarkeit nicht Teil der Studie. Es wurden 48 (47,5%) der Operationen als LASH durchgeführt und 53 (52,3%) als TLH. In der ANI-Gruppe verteilte sich die Operationsart somit auf 53,8 % LASH und 46,2 % TLH. In der Vergleichsgruppe entsprechend 40,8 % LASH und 59,2 % TLH. Der Unterschied in der Verteilung beider Verfahren war statistisch nicht signifikant.

Eine Zusammenfassung der demographischen Daten ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Die beiden Gruppen waren in ihrer Zusammensetzung homogen und daher gut vergleichbar (Strukturgleichheit).

	Insgesamt	ANI-Gruppe	VER-Gruppe	Signifikanz (p)
Demographie				
Alter (Jahren)	48 ± 9 (33/78)	48 ± 9 (33/75)	48 ± 8 (35/78)	0,97
Körpergröße (cm)	167 ± 7 (153/186)	166 ± 8 (153/186)	167 ± 6 (156/177)	0,52
Gewicht (kg)	77 ± 18 (45/137)	79 ± 21 (49/137)	74 ± 15 (45/114)	0,15
Operative Daten				
OP-Dauer (min)	79 ± 31 (40/230)	84 ± 31 (40/190)	75 ± 31 (40/230)	0,19
Lagerung 1 (ANI)	54 ± 17	52 ± 19	56 ± 15	0,21
Lagerung 2 (ANI)	57 ± 15	57 ± 16	57 ± 14	0,91
OP LASH TLH	48 (47,5%) 53 (52,3%)	29 (53,8 %) 24 (46,2 %)	19 (40,8 %) 29 (59,2 %)	0,16

Tabelle 2: Demographische Daten; Mittelwert ±Standardabweichung (min.-max.)

OP=Operationsart, LASH= Laparoskopische suprazervikale Hysterektomie, TLH= Totale laparoskopische Hysterektomie
ANI=Indexwert (zum Zeitpunkt Lagerung 1 bzw. Lagerung 2)

3.2 Primärer Endpunkt

3.2.1 Intraoperativer Opioidverbrauch

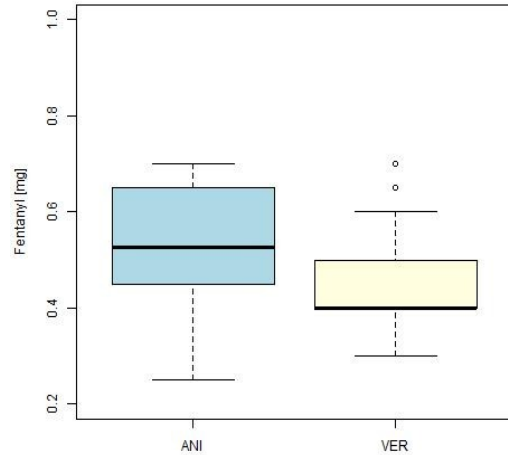
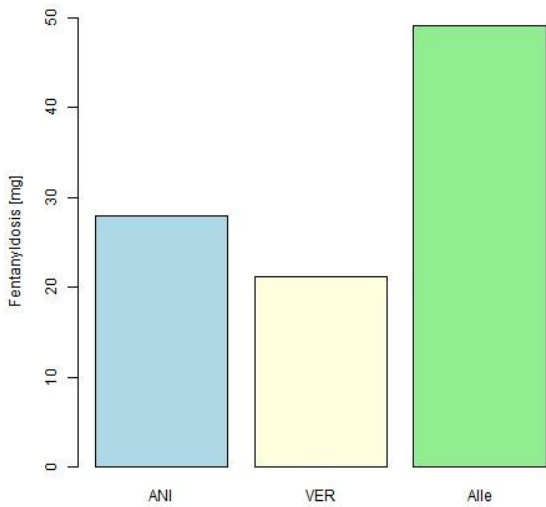
Primäre Zielgröße war der Opioidverbrauch (Fentanyl) intraoperativ im Vergleich zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe.

Die bei allen Operationen insgesamt verabreichte Fentanylmenge betrug 49,05 mg. Davon entfielen 27,95 mg (56,98%) auf die ANI-Gruppe und 21,1mg (43,02%) auf die Vergleichsgruppe. Die durchschnittliche Fentanylgabe pro OP betrug insgesamt 0,49 (0,2-0,7) mg. Die ANI-Gruppe lag mit 0,54 (0,2-0,7) mg Durchschnitt pro OP etwas über der Vergleichsgruppe mit 0,44 (0,3-0,7) mg (p<0,001).

Minimal wurden 0,25 mg und maximal 0,7 mg Fenatyl während einer OP verabreicht. Die durchschnittliche Bolusgröße betrug 0,1 mg in beiden Gruppen. Innerhalb aller Operationen wurden insgesamt 243 Boli verabreicht, davon 152 (62,55%) in der ANI-Gruppe und 91

(37,45%) in Vergleichsgruppe. Die durchschnittliche Anzahl der Boli betrug 2,9 (0-8) in der

ANIG



Balkendiagramm, Y-Achse = Fentanyldosis, X-Achse = Gruppe

Abbildung15: Boxplot zum durchschnittlichen intraoperativen Fentanylverbrauch

ANI- und VERgleichsgruppe: die Grenze der Box, die Null am nächsten liegt, gibt die 25. Perzentile an, die Linie innerhalb der Box markiert den Median und die Grenze der Box, die am weitesten von Null entfernt ist, gibt die 75. Perzentile an. Whisker (Fehlerbalken) über und unter dem Feld markieren die 10. und 90. Perzentile. Zusätzlich werden mögliche Ausreißer dargestellt (Punkte).

Demnach wurden in der Interventionsgruppe (ANI-Gruppe) statistisch signifikant mehr Fentanylboli und eine höhere Fentanylgesamtdosis verabreicht als in der Vergleichsgruppe (VER-Gruppe).

	Gesamt	ANI-Gruppe	VER-Gruppe
Fentanyl-gesamtdosis [mg] (%)	49,05 (100%)	27,95 (57%)	21,10 (43%)
Fentanyldosis MW/OP [mg]	0,49 ± 0,12	0,54 ± 0,12	0,44 ± 0,10
Boluszahl [Anzahl] (%)	243 (100%)	152 (63%)	91 (38%)
Boluszahl MW/OP [Anzahl] (min-max)	2,4 (0-8)	2,9 (0-8)	1,9 (0-5)
Bolusgröße MW [mg]	0,1	0,1	0,1

Tabelle 3: Fentanyl dosierung intraoperativ

MW=Mittelwert, min=minimum, max=maximum, OP=Operation, ±=Standardabweichung

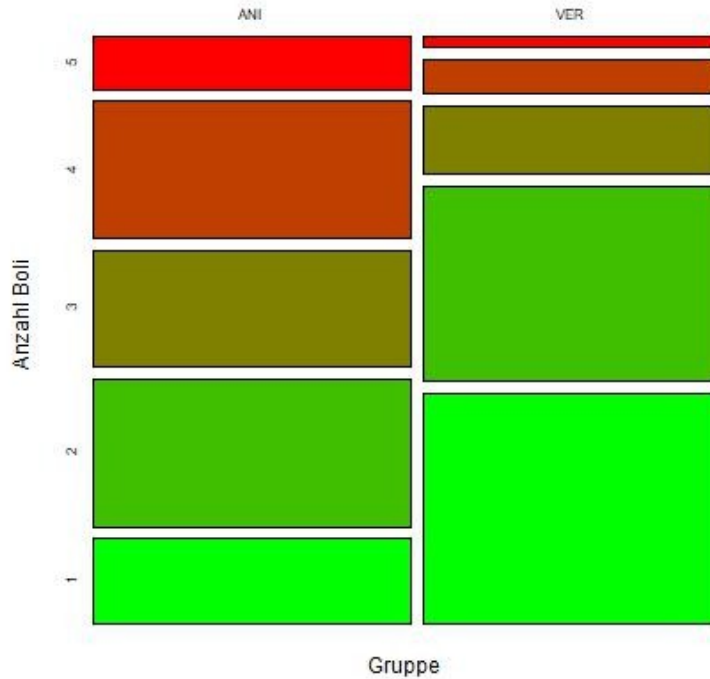
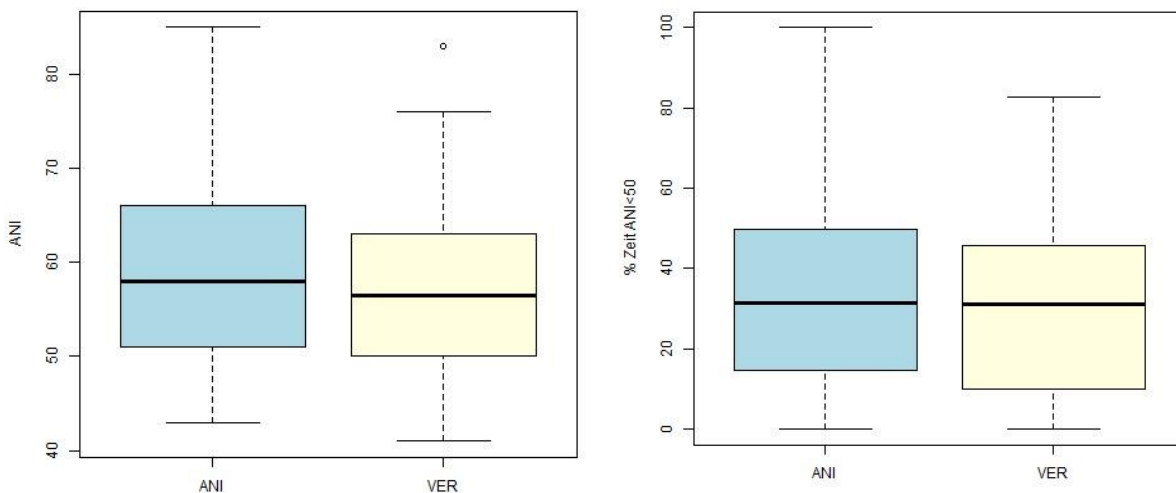


Abbildung 16: Mosa
(Ausreißer nicht darg)

3.2.2 ANI-Mittelwert und Zeit ANI<50

Des Weiteren wurde geschaut, inwieweit sich der mittlere ANI-Wert in beiden Gruppen unterscheidet und wie lange sich dieser Wert prozentual unterhalb des optimalen Bereiches (ANI<50) befand. Wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben, soll der therapeutische Zielbereich während einer Narkose zwischen 50-70 liegen. Im Fall der vorliegende Studie ergaben sich folgende Werte: betrachtet man beide Gruppen zusammen, lag der ANI im Durchschnitt 33,5% des beobachteten Zeitraumes unterhalb der 50. Vergleicht man beide Gruppen, so lag der ANI in der ANI-Gruppe im Mittel 35,2% und in der Vergleichsgruppe 31,7% der OP-Zeit <50. Der mittlere ANI-Wert lag im Durchschnitt bei 58 ± 10 (min. 42 und max. 85), in der ANI-Gruppe bei 59 ± 10 und bei der Vergleichsgruppe bei 57 ± 10 . Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellbar ($p=0.399$).



vergleichen

Boxplot; Y-Achse=Zeitanteil mit ANI<50 (in %), X-Achse= Gruppe

3.2.3 Naloxongabe und intraoperative Patientenbewegungen (Movement)

Neben der primären Zielgröße des Opioidverbrauchs wurden auch intraoperative (bzw. unmittelbar postoperative) Ereignisse wie Movement (Bewegungen des Patienten unter Narkose) und die Notwendigkeit einer Naloxongabe zur Antagonisierung bei v.a. Opioidüberhang als Zeichen einer Opioidunter- bzw. -überdosierung dokumentiert. Dabei konnte das Ereignis „Movement“ im Verlauf der Studie insgesamt während 6 Operationen beobachtet werden. Dies entspricht 5,94 % der Fälle, 2 mal in der ANI-Gruppe und 4 mal in der Vergleichsgruppe. Naloxon wurde insgesamt 2 mal verabreicht, jeweils nur in der ANI-Gruppe.

Gruppe	Gesamt (n=101)	ANI-Gruppe (n=52)	VER-Gruppe (n=49)	Signifikanz (p)
Movement (%)	6 (5,9%)	2 (3,9%)	4 (8,2%)	0,359
Naloxongabe (%)	2 (2,0%)	2 (3,9%)	0 (0%)	0,166

Tabelle 4: Naloxongabe und Patientenbewegungen pro Gruppe im Vergleich

total und in % der durchgeführten Operationen, n=Fallzahl, Movement=Patientenbewegungen unter Narkose, Naloxon= Opioid-Antagonist

Bei Anwendung des Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt sich für die asymptotische Signifikanz (zweiseitig) ein Wert von 0,166 für die Naloxongabe und 0,359 für das Ereignis „Movement“. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist somit nicht als statistisch signifikant zu beurteilen.

3.2.4 Fentanylverbrauch adjustiert an Gewicht, Alter und OP-Dauer

Zum Ausschluss möglicher Confounder wurde zudem geschaut, ob ein Zusammenhang zwischen den verabreichten Fentanylmengen und möglichen Einflussfaktoren wie Alter oder Gewicht der Patientinnen sowie der OP-Dauer besteht. In einer multivariaten Analyse sind sowohl das Gewicht, das Alter, wie auch die OP-Dauer signifikant mit der Fentanylmenge assoziiert. Kontrolliert man die Fentanylmenge für diese Faktoren, so ändert dies am Unterschied zwischen den beiden Gruppen nichts. Nach Kontrolle für diese Faktoren ergibt sich eine Fentanylmenge von $0,54 \pm 0,06$ mg in der ANI Gruppe und eine Fentanylmenge von $0,44 \pm 0,06$ mg in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied ist nach Kontrolle weiterhin signifikant ($p < 0,001$).

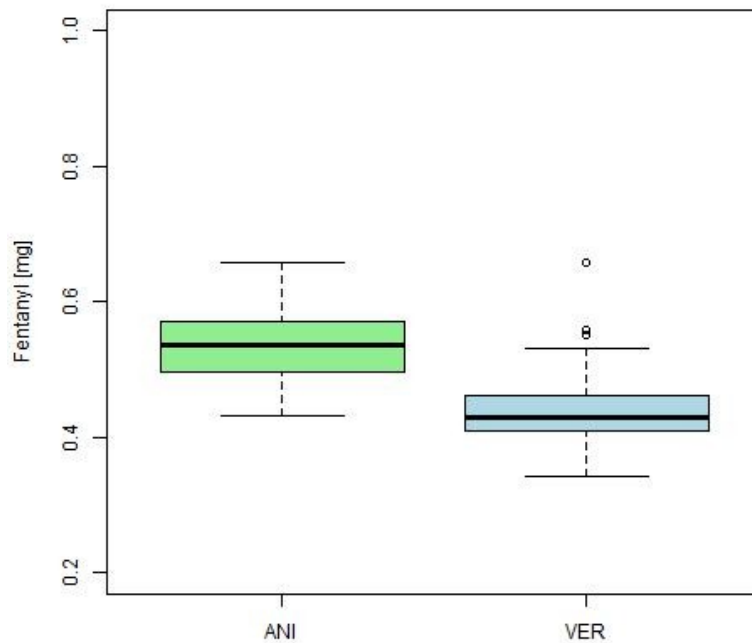


Abbildung 19: Fentan

Boxplot; Y-Achse=Fentanyl in mg, X-Achse= Gruppe, ANI=Interventionsgruppe, VER=Vergleichsgruppe

Erkennbar ist ein auch nach Kontrolle möglicher Einflussfaktoren weiterhin signifikant erhöhter Fentanylverbrauch in der ANI-Gruppe

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 Numerische Rating Skala (NRS) postoperativ und Verweildauer

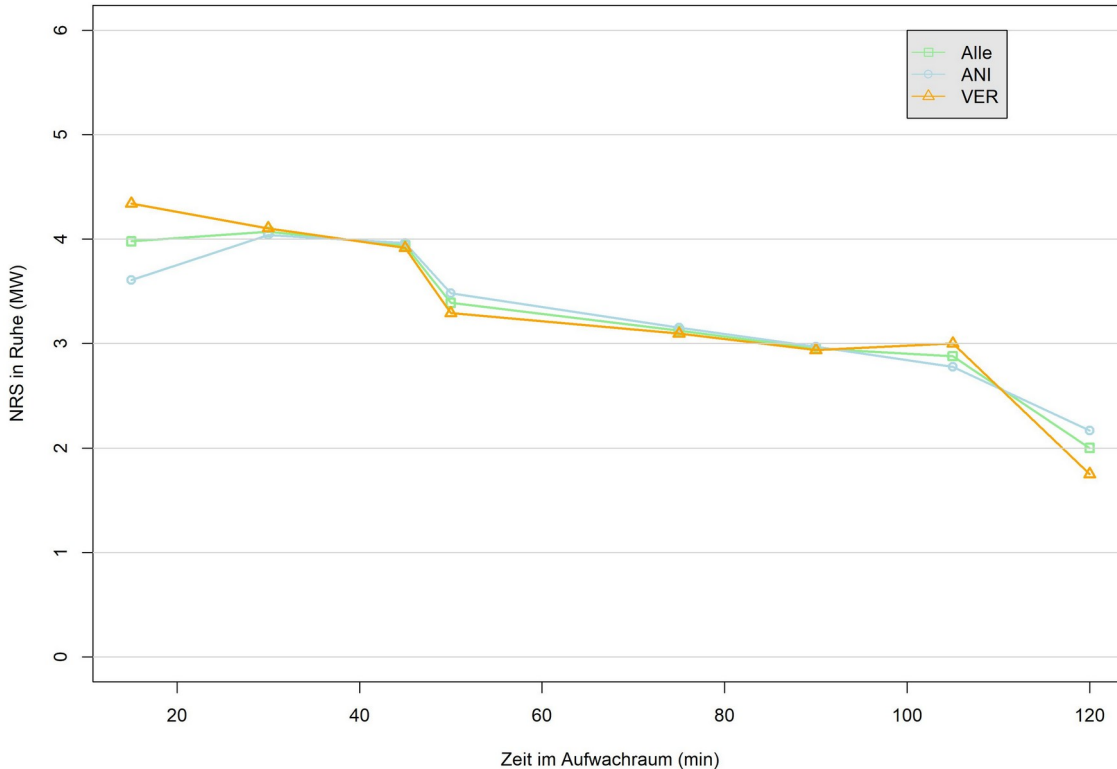


Abbildung 20: Mittelwerte der NRS-Scores in Ruhe im Verlauf im AWR im Vergleich

Alle= gesamtes Patientenkollektiv, ANI= Interventionsgruppe, VER=Vergleichsgruppe

Y-Achse= Höhe des NRS (Schmerzscore) in Ruhe, X-Achse= Zeit im AWR in Minuten

Der erste Messzeitpunkt verpasst nur knapp die Signifikanz

Während des Aufenthaltes im Aufwachraum wurde alle 15 Minuten der Schmerzscore mit Hilfe der Numerischen Rating Scala (NRS) in Ruhe und Bewegung erhoben. Beim Vergleich der Mittelwerte (in Ruhe) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die Teststatistik mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test ergibt zu keinem Messzeitpunkt eine statistische Relevanz im Vergleich der beiden Gruppen. Allerdings verpasst der erste Messzeitpunkt im AWR (NRS15) nur knapp die Signifikanz. Hier zeigen die Patientinnen der ANI-Gruppe eine 88% höhere Wahrscheinlichkeit einen niedrigeren NRS zu haben, als in der Vergleichsgruppe (siehe Mosaic-Plots 12.3).

Im Durchschnitt verbrachten die Patientinnen 91 Minuten im Aufwachraum. Minimal 45 Minuten und maximal 150 Minuten. Auch hierbei war keinerlei Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen.

3.3.2 Nebenwirkungen im Aufwachraum

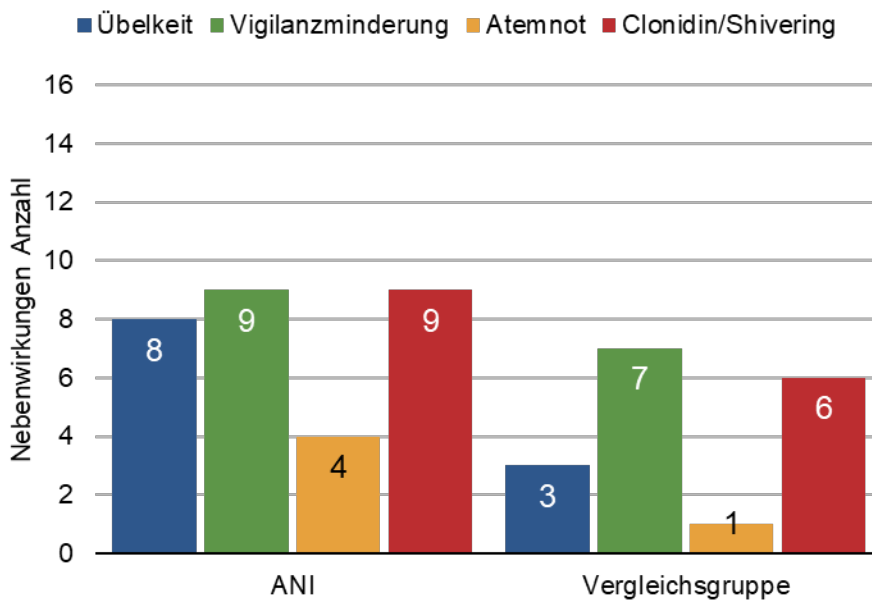


Abbildung 21: Balkendiagramm zur Häufigkeit von Nebenwirkungen (NW) im AWR;

Y-Achse: NW absolute Zahlen, X-Achse: Gruppe; die Balken unterschiedlicher Farbe zeigen die Häufigkeit der unterschiedlichen Nebenwirkungen in ANI- und Vergleichsgruppe

Insgesamt konnte die Nebenwirkung „Übelkeit“ bei 11 Patientinnen während ihres Aufenthaltes im Aufwachraum beobachtet werden. Dies entspricht 10,9% der gesamten Fälle. 8 der 11 Fälle traten dabei in der ANI-Gruppe auf (entspricht 73% der beobachteten Fälle) und der Rest in der Vergleichsgruppe (entspricht 27% der beobachteten Fälle). Auch die anderen beobachteten Nebenwirkungen wie Vigilanzminderung oder Luftnot waren etwas häufiger in der ANI-Gruppe zu finden (vgl. Abbildung 21 und Tabelle 5). Allerdings handelt es sich dabei nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied.

Nebenwirkung	Gesamt	ANI-Gruppe	VER-Gruppe	Signifikanz (p)
PONV	11 (10,9%)	8 (73%)	3 (27%)	0,24
Vigilanzminderung	16 (15,8%)	9 (56%)	7 (44%)	0,88
Luftnot	5 (5%)	4 (80%)	1 (20%)	0,41
Clonidin/Shivering	15 (14,9%)	9 (60%)	6 (40%)	0,66

Tabelle 5: Nebenwirkungen im AWR

absolute Zahlen, %-Anteil und Signifikanz insgesamt und im Gruppenvergleich

3.3.3 Opioid Verbrauch im Aufwachraum

Es zeigte sich kein Unterschied in der verabreichten Piritramidgesamtmenge während des Aufenthaltes im Aufwachraum zwischen den beiden Gruppen. Die Gesamtmenge von 995 mg Piritramid war gleich auf beide Gruppen verteilt. Der Mittelwert pro Patient lag in der ANI-Gruppe bei 9,7 mg \pm 5,04 und in der Vergleichsgruppe bei 10,2 mg \pm 5,61. Der p-Wert beim durchgeführten Mann-Whitney-U-Test lag mit 0,455 im nicht signifikanten Bereich.

Gruppe	Gesamt	ANI-Gruppe	VER-Gruppe
Total (%)	995 (100%)	497 (50%)	497 (50%)
Mittelwert \pm	9,95 \pm 5,30	9,71 \pm 5,04	10,2 \pm 5,61
min	0,0	0,0	0,0
max	18,0	18,0	16,5

Tabelle 6: Piritramidverbrauch im Aufwachraum

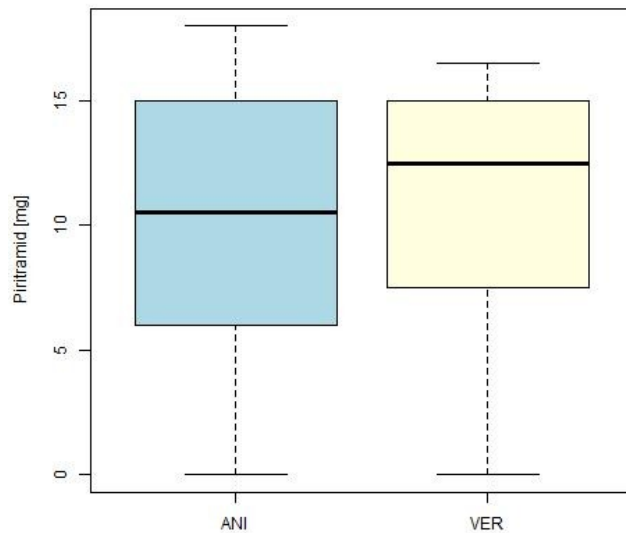
in mg, gesamt und pro Gruppe. Total, Mittelwert , \pm = Standardabweichung, min= minimum und max= Maximum

Wie Tabelle 7 zeigt, wurden im Studienzeitraum im AWR insgesamt 297 Piritramidboli verabreicht. Davon 150 in der ANI-Gruppe und 147 in der Vergleichsgruppe. Im Durchschnitt 2,9 Boli pro Patient. Auch hierin bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p= 0,43$).

Gruppe	Gesamt	ANI-Gruppe	VER-Gruppe
Total (%)	297 (100%)	150 (50,5%)	147 (49,5%)
Durchschnitt	2,9 \pm 1,6	2,9 \pm 1,4	3,0 \pm 1,7
min	0	0	0
max	7	6	7

Tabelle 7: Bolusanzahl, gesamt und pro Gruppe

Absolute Zahl und Prozent in der Gruppe (%), Mittelwert und Standardabweichung (\pm) sowie min. und max.



Abbildungur

Darstellung als Boxplot; Y-Achse=Pirintramidverbrauch in mg, X-Achse=Gruppe
 ANI=Interventionsgruppe, VER=Vergleichsgruppe; kein signifikanter Unterschied
 Im Pirintramidverbrauch zwischen den Gruppen

3.3.4 Rücklaufquote der Patientenfragebögen

Von den 101 an die Probanden ausgehändigten Fragebögen hinsichtlich der Zufriedenheit mit der Schmerztherapie und dem postoperativen Auftreten von Nebenwirkungen auf Station wurden 18 nicht beantwortet (17,8%). Das Fehlen eines Fragebogens trat dabei rein zufällig auf und folgte keinem systematischen Muster. Von den fehlenden Bögen waren 9 Probanden (17,3%) der ANI-Gruppe und 9 Probanden (18,4%) der Vergleichsgruppe betroffen. 3 weitere Patienten haben zwar den die Nebenwirkungen betreffenden Bogen ausgefüllt, jedoch die abschließende Gesamtnote für die Zufriedenheit mit der Schmerztherapie nicht vergeben. Die fehlenden Fragebögen haben sich somit annähernd gleich auf beide Gruppen verteilt, und beeinflussen die statistische Auswertung daher nicht.

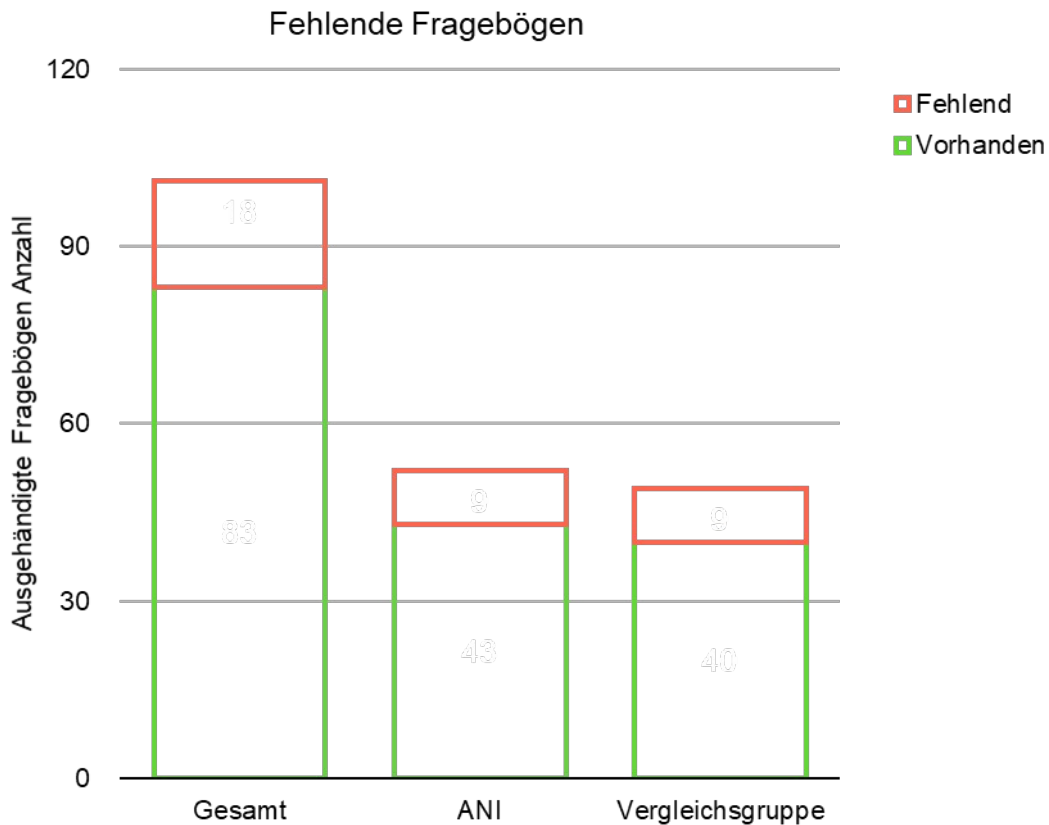


Abbildung 23: Anzahl vorhandener und fehlender Fragebögen

X-Achse Gruppe, Y-Achse Anzahl Fragebögen (grün: beantwortet, rot: fehlend)

3.3.5 Patientenzufriedenheit am 3. postoperativen Tag

	Gesamt (n=80)	ANI-Gruppe (n=41)	VER-Gruppe (n=39)	Signifikanz (p)
Zufriedenheit (min-max)	1,6 ± 0,9 (1-5)	1,7 ± 1,0 (1-5)	1,5 ± 0,7 (1-4)	0,196

Tabelle 8: Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie

Durchschnitt gesamt und pro Gruppe, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Schulnote 1-6 (1=sehr gut bis 6=un- genügend); n=Fallzahl Fragebögen

Auch die Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie, welche am 3. postoperativen Tag erhoben wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Der folgende Mosaic-Plot zeigt die Verteilung der Noten jeweils getrennt für beide Gruppen.

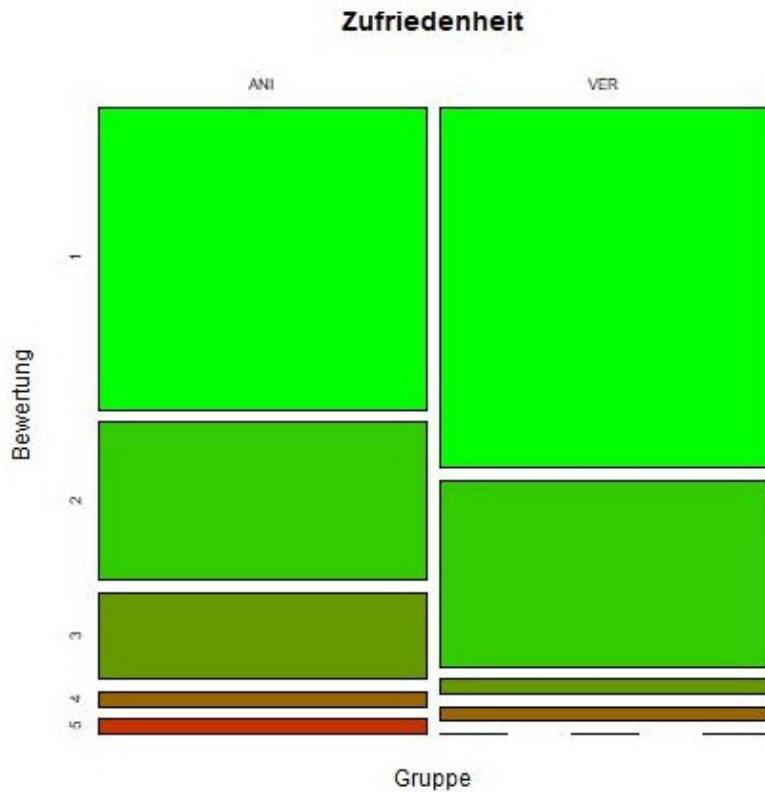


Abbildung 24: Mosaic-Plot zur Patientenzufriedenheit.

Verteilung der Noten (1-6) im Gruppenvergleich, ANI=Interventionsgruppe, VER=Vergleichsgruppe

3.3.6 Nebenwirkungsprofil auf Station

Nebenwirkung	Gesamt (%)	ANI-Gruppe (%)	VER-Gruppe (%)	Signifikanz (p)
PONV	27 (32,5%)	13 (30,2%)	14 (35,0%)	0,86
Vigilanzminderung	11 (13,3%)	10 (23,3%)	1 (2,5%)	0,01
Luftnot	12 (14,5%)	9 (20,9%)	3 (7,5%)	0,15
Obstipation	40 (48,2%)	18 (41,9%)	22 (55%)	0,39
Pain	31 (37,3%)	17 (39,5%)	14 (35,0%)	0,82

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen auf Station.

Absolute Zahl und Prozent innerhalb der Gruppen sowie Signifikanz; PONV=postoperative Übelkeit und Erbrechen, Pain=Schmerzen

„Postoperative Übelkeit und Erbrechen“ (PONV) trat insgesamt bei 32,5% der Patientinnen auf und war auf beide Studiengruppen gleichmäßig verteilt.

„Vigilanzminderung“, im Sinne von starker Müdigkeit, Einschränkung der Körperkontrolle, Orientierung und Kommunikationsfähigkeit, wurde von insgesamt 11 Patientinnen berichtet (13,3%), wobei 23,3% der Fälle in der ANI-Gruppe und 2,5% der Fälle in der Vergleichsgruppe auftraten. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt hierfür einen Wert von 0,01 und liegt somit im signifikanten Bereich. Für die anderen Nebenwirkungen lag er jeweils im nicht signifikanten Bereich.

„Luftnot“ (Einschränkung beim Schlucken und/oder Husten, subjektive Luftnot oder O₂-Therapie auf Station) betraf insgesamt 14,5% der Patientinnen, 20,9% der ANI-Gruppe und 7,5% der Vergleichsgruppe.

Als häufigste Nebenwirkung traten Verdauungsprobleme in beiden Gruppen annähernd mit gleicher Häufigkeit auf. Auch Schmerzen trotz Schmerztherapie waren mit 37,3% der Fälle relativ häufig und auf beide Gruppen gleich verteilt.

4. Diskussion

4.1 Interpretation der primären und sekundären Endpunkte

4.1.1 Fentanylverbrauch intraoperativ (Primärer Endpunkt)

Bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse ließ sich ein signifikanter Unterschied im Fentanylverbrauch zwischen den zu vergleichenden Gruppen feststellen. Der in der Interventionsgruppe (ANI-Gruppe) signifikant höhere Fentanylverbrauch (28,3 mg zu 21,55 mg) ergab sich durch die höhere Anzahl an Fentanylboli (152 zu 91).

Der die Narkose durchführende Anästhesist wurde demnach durch die Verwendung des ANI dazu veranlasst, mehr bzw. häufiger Fentanyl im Operationsverlauf zu applizieren als er es ohne Zuhilfenahme des ANI getan hätte.

Die Dosierung von Fentanyl zur Narkoseeinleitung erfolgte ausschließlich gewichtsadaptiert, entsprechend der Fachinformation und nicht nach ANI. Dieser wurde ausschließlich im nar-kotisierten Patientenzustand ausgewertet.

Die maximal verabreichte Bolusanzahl betrug in der ANI-Gruppe 8, im Vergleich zu 5 in der Vergleichsgruppe. Die Bolusgabe erfolgte bei einem Wert $ANI < 50$. Blieb der gewünschte Erfolg aus (Anstieg > 50), so wurde nach 4-6 Minuten (erwarteter maximaler Wirkungseintritt für Fentanyl) erneut ein Bolus gegeben.

In einer vergleichbaren Studie aus dem Jahr 2017 von Henry D. Upton et al. mit dem postoperativen Schmerz als primären Endpunkt, zeigte sich dagegen eine etwas geringere intraoperative Gesamtdosis für Fentanyl in der Interventionsgruppe (ANI-Gruppe), wobei die Anzahl der Boli ebenfalls erhöht, die Bolusgröße jedoch gegenüber der Vergleichsgruppe reduziert war. Daraus wurde geschlussfolgert, dass die Dosierung von Analgetika mit ANI bedarfsgerechter erfolgen kann und zu einer Reduzierung von postoperativen Schmerzen und des Schmerzmittelbedarfs im AWR führt (Upton et al., 2017). Diese Studienergebnisse bestätigen demnach unsere eigene Beobachtung von vermehrter Boligabe unter ANI-Monitoring, jedoch nicht die von uns beobachtete erhöhte Gesamtdosis und den bei uns fehlenden Unterschied beim Schmerzscore im Aufwachraum.

Eine andere Studie an 120 Patienten mit Cholezystektomie, wobei intraoperativ Morphin als Opioid verwendet wurde, konnte dagegen keinen Unterschied zur Vergleichsgruppe im Gesamtverbrauch feststellen. Ebenso fand sich hierbei auch kein Unterschied in der Häufigkeit bzw. Zeitdauer, bei der die Probanden einen ANI-Wert < 50 hatten (Szentel et al., 2015).

Anzunehmen wäre eine geringere Anzahl von Probanden mit einem $ANI < 50$ in der ANI-Gruppe. Eine Hypothese, die auch wir in unserer Studie nicht bestätigen konnten. Eine mög-

liche Erklärung dafür könnte die Auswahl des Opioids und dessen Applikationsform sein (s.u.). Ein weiterer Unterschied der beiden Studien liegt in der Operationsform und damit verbunden in der Schmerzqualität. So handelt es sich bei Upton et al. ausschließlich um Wirbelsäulenoperationen, während sich die Probanden in der Studie von Szentel et al. alle einer Cholezystektomie unterzogen. Letztere OP-Form dürfte überwiegend einen somatischen Schmerz hervorrufen, während erstere auch eine große neuropathische Schmerzkomponente beinhaltet. Es ist zumindest denkbar, dass die unterschiedlichen Schmerzqualitäten eine unterschiedliche nozizeptive Verarbeitung beinhalten und ggf. unterschiedlich stark durch den ANI detektiert werden. Studien, welche diese Annahme belegen könnten, existieren meines Wissens jedoch nicht. Ein möglichst großes und gemischtes Patientenkollektiv wäre auch hierbei zum Ausschluss dieses möglichen Einflussfaktors von Vorteil.

Die Autoren der genannten Studie von Szentel et al. geben als limitierenden Faktor für die Aussagekraft ihrer Ergebnisse u.a. die Tatsache an, dass das Pneumoperitoneum, welches für den laparoskopischen Eingriff zur Cholezystektomie notwendig ist, einen Einfluss auf den vagalen Tonus hat und damit die ANI-Messung beeinflusst haben könnte (Szentel et al., 2015: S. 644, Abs.4).

Als weitere Einschränkung der Studie wird die fehlende Verwendung eines Behandlungsprotokolls in der Vergleichsgruppe genannt. Auch wenn es in der besagten Studie der Wunsch war, eine Anästhesie widerzuspiegeln, die sich möglichst nah am klinischen Alltag orientiert, so bestand doch immer die Gefahr einer Behandlungs-Bias, bei dem die Probanden der Vergleichsgruppe möglicherweise mehr Analgesie erhalten haben, als sie es ohne Teilnahme an der Studie erhalten hätten (Szentel et al., 2015). Beide Überlegungen treffen ebenso auf unsere Studie zu.

Eine Studie aus dem Jahr 2017 zur ANI-gesteuerten Remifentanildosierung an 180 erwachsenen gefäßchirurgischen Patienten ergab einen als gering bewerteten Remifentanilverbrauch ($0,042 \mu\text{gkg}^{-1}\text{min}^{-1}$). Der primäre Endpunkt der Studie war jedoch das Auftreten, bzw. Fehlen von hämodynamischen Reaktionen. Diese wurden definiert als ein Anstieg von Herzfrequenz oder Blutdruck um 20 % vom Ausgangswert oder das Auftreten von intraoperativen Bewegungen des Patienten. Die Autoren der Studie kamen zu der Schlussfolgerung, dass ANI-Monitoring eine sichere Methode sei, um Remifentanil während einer Totalintravenösen Anästhesie mit Propofol bei einem gefäßchirurgischen Eingriff bedarfsgerecht zu dosieren. Dies würde zu einer Verringerung von unerwünschten intraoperativen Ereignissen sowie zu einer Verminderung von postoperativem Schmerz und Opioidverbrauch führen (Daccache et al., 2016). Allerdings fehlt in dieser Studie eine entsprechende Vergleichsgruppe. Bei dem in

dieser Studie verwendeten Opioid handelt es sich zudem um ein kurzwirksameres als das von uns verwendete Fentanyl. Dies könnte eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse im Opioidverbrauch darstellen. Ebenso könnte der stärkere Einfluss von Remifentanyl auf die Herzfrequenz (direkter negativer chronotroper Effekt mit Bradykardie als Folge) und auf das Autonome Nervensystem (Anstieg des Parasympathikotonus und der HRV) eine Rolle spielen (Tirel et al., 2005).

Auch die Studie von S. Meijer et al. von 2019 vergleicht ein Nozizeptions-gesteuertes Vorgehen mit dem bisherigen klinischen Standard bei Propofol-Remifentanylnarkosen. Anstelle des ANI-Monitors wurde hierbei jedoch der Nociception level (Multiparameter Monitor, siehe Kapitel 4.2) verwendet. Untersucht wurden 80 Patienten, die sich einer großen abdominalen Operation unterzogen. Die Studie ergab eine 30%ige Reduzierung des Remifentanylverbrauchs in der Nociception level-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe und bestätigt somit die Ergebnisse von Daccache et al. 2016. Kein Unterschied fand sich hingegen im intraoperativen Verbrauch von Propofol oder im postoperativen Verbrauch an Opioid im AWR oder bei den Schmerzscores (Meijer et al., 2019).

Anders als in unserer Studie, erfolgte hier die Opioiddosierung in der Vergleichsgruppe anhand eines definierten Protokolls. Jedoch erscheint eine solche Vorgabe, wie von Meijer et al. für ihre Vergleichsgruppe gewählt, weder die klinische Realität im Alltag noch die Individualität des einzelnen Patienten wiederzuspiegeln. Die Auswahl fixer Interventionswerte, wie z.B. bei einem RR-Wert $>140\text{mmHg}$ oder einer HF $>90/\text{min}$ die Remifentanyl Dosis zu erhöhen oder bei einem RR-Wert $<60\text{mmHg}$, bzw. HF $<50/\text{min}$ zu verringern, vernachlässigt die individuellen Ausgangswerte etc. eines Patienten und damit die spezifische und sensitive Information. Hier wäre die Untersuchung im Hinblick auf Tendenzen und individuellen Schwankungen aussagekräftiger.

Eine weitere Studie, welche eine Reduzierung der intraoperativen Opioiddosis nachweisen konnte, verwendete zur Analgesie Sufentanyl als intraoperatives Opioid und untersuchte den Nutzen einer ANI-gesteuerten Analgesie in der Adipositaschirurgie an 60 adipösen Patienten. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde entweder ein Inhalationsanästhetikum oder Propofol (TIVA) genutzt und die Dosierung erfolgte mittels Bolusgabe von $5\mu\text{g}$ oder $10\mu\text{g}$ Sufentanyl. Der primäre Endpunkt war der mittlere Sufentanylverbrauch pro Stunde, basierend auf dem Patientengewicht und ausgedrückt in Mikrogramm pro Kilogramm pro Stunde. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduzierung des Sufentanyl Verbrauches in der Interventionsgruppe. Die Autoren schließen daraus, dass die Verwendung des ANI zur Steuerung der Analgesie mit Sufentanyl mit einer Reduzierung des Opioid Verbrauches in der

Adipositaschirurgie assoziiert ist (Le Gall et al., 2017). Eine klinische Relevanz konnte daraus jedoch nicht abgeleitet werden. Da die Kontrollgruppe zudem aus retrospektiven Fällen bestand, war eine Standardisierung und ein direkter Vergleich erschwert. Beispielsweise erfolgte die Anästhesie in der Interventionsgruppe zusätzlich zum ANI unter einem BIS-Monitoring. Inwieweit dies auch bei der retrospektiven Kontrollgruppe der Fall war, wird von den Autoren nicht angegeben und könnte durchaus zu einem messbaren Unterschied im Opioidverbrauch beigetragen haben.

Ein weiterer Grund für die Reduzierung des Opioidverbrauchs unter Analgesie-Steuerung bei TIVA könnte auch die erhöhte Aufmerksamkeit des Anästhesisten bezüglich der Nozizeption sein (Meijer et al., 2019). Während die kontinuierliche Applikation von Remifentanil mit Hilfe eines Infusionsautomats im Standardfall oft nebenbei „mitläuft“ und eine Änderung der eingestellten Laufrate unter Umständen nur bei sehr deutlichen Veränderungen der Vitalparameter des Patienten oder des operativen Verlaufes vorgenommen wird, ist es denkbar, dass die bloße Anwesenheit eines Nozizeptions-Monitors zu einer häufigeren Anpassung der Remifentanillauftrate führte. Ein direkter Vergleich zu unserer Studie durch eine weitere Studie unter gleichen Bedingungen, allerdings mit TIVA anstelle der Sevofluran-Narkose, würde hierüber Aufschluss geben; dies aber dann nicht nur aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik und Applikationsform des Opioids, sondern auch aufgrund des verwendeten Narkotikums.

Einige Studien legen nahe, dass es zu einem signifikanten Unterschied in der Stressantwort des Körpers kommt, abhängig von der verwendeten Narkoseform (Gasnarkose vs. TIVA). So gibt es Hinweise darauf, dass es unter balancierter Anästhesie zu höheren Serumspiegeln an Epinephrin, Norepinephrin, adrenocorticotropen Hormonen und Cortisol kommt. Dies wurde an 43 HNO-Patienten untersucht, welche randomisiert in zwei Gruppen (balancierte Anästhesie vs. TIVA) eingeteilt und bezüglich der Stresshormonlevel an 7 definierten Zeitpunkten sowie der Herzfrequenzvariabilität untersucht wurden. Die Ergebnisse lassen den Autoren zu Folge auf eine erhöhte sympathische Stressantwort unter balancierter Anästhesie im Vergleich zur TIVA schließen (Ledowski et al., 2005).

Eine Studie von Gulden Turan et al. konnte dies jedoch nicht bestätigen. Sie befasste sich mit dem Nozizeption-Monitoring bei Wirbelsäulen-Operationen. Verglichen wurden hierbei TIVA (Propofol-Remifentanil) mit balancierter Anästhesie (Sevoflurane-Remifentanil) bezüglich der Vorhersagbarkeit von postoperativen Schmerzen durch den ANI-Monitor. Aufgezeichnet wurden hämodynamische Parameter, BIS, ANI (intraoperativ bis 30 min postoperativ) und VAS bis 30 min postoperativ. Eine Vergleichsgruppe ohne ANI-Monitoring lag nicht

vor, bei einer insgesamt geringen Probandenzahl von n=30. Im Vergleich der mittleren ANI-Werte zu verschiedenen Messzeitpunkten intra- und postoperativ, wurden keine Unterschiede zwischen den beiden gewählten Anästhesieverfahren TIVA oder balancierten Anästhesie festgestellt (Turan G. et al., 2017). Bei einer vermuteten erhöhten Stressantwort unter Sevofluran würde man vergleichsweise niedrigere ANI-Werte in der Sevofluran-Gruppe erwarten. Die geringe Gruppengröße von jeweils n=15 kann jedoch ursächlich dafür sein, dass kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

4.1.2 Sekundäre Endpunkte

4.1.2.1 NRS, Opioidverbrauch und Nebenwirkungen im Aufwachraum

Bezüglich der sekundären Endpunkte wie Schmerzscores im AWR, Nebenwirkungen und Schmerzmittelverbrauch, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Dosierung der Analgetika anhand des ANI hatte somit keinen Einfluss auf das direkte postoperative Wohlbefinden oder das Auftreten von opioidinduzierten Nebenwirkungen, obwohl die Patientinnen der ANI-Gruppe im Durchschnitt intraoperativ mehr Fentanyl erhalten hatten.

Lediglich der NRS zum ersten Messzeitpunkt (15 Minuten) nach Eintreffen im AWR lässt einen sichtbaren Unterschied dahingehend erkennen, dass die Patientinnen der ANI-Gruppe im Durchschnitt einen geringeren Wert angaben. Dieser Unterschied ist zwar sichtbar, verfehlt jedoch knapp die Signifikanzgrenze. Er könnte jedoch ein Hinweis darauf sein, dass die Patientinnen der ANI-Gruppe zumindest direkt postoperativ von einer geringeren Schmerzintensität profitierten.

Ähnlich wie die bereits in 4.1.1 erwähnte Studie von J.A. Szentel et al. führte die Verwendung des ANI-Monitors in unserem Fall somit nicht zu einer generellen signifikanten Reduzierung von postoperativem Schmerz, während Henry D. Upton et al. eine entsprechende Wirkung nachweisen konnten (im Mittel 1.3-1.8 Einheiten geringere Scores in der ANI-Gruppe). Neben dem verminderten Schmerzscore postulieren die Autoren zudem einen 64% geringeren Fentanyl Verbrauch im AWR, ein vermindertes Auftreten von Shivering (4% vs 27%) und eine 82%ige Reduzierung der Übelkeit (Upton et al., 2017). All dies konnte unsere Studie, trotz vergleichbarer Narkoseführung (Sevofluran/ Fentanyl), nicht bestätigen.

Ob dies, wie in 4.1.1 bereits erwähnt, mit der laparoskopischen Operationsform in Zusammenhang steht, lässt sich nicht abschließend klären. Jedoch wurde auch bei der von uns gewählten Operationsmethode ein Pneumoperitoneum angelegt und wie bei J.A. Szentel et

al. fanden auch wir keine hinreichende Korrelation zwischen intraoperativer Nozizeptionsmessung und aufgetretenem postoperativen Schmerz.

Kritisch wird jedoch von den Autoren selbst angemerkt, dass es sich bei den Probanden der Studie überwiegend um relativ junge Patienten weiblichen Geschlechts handelte. Alter und Geschlecht könnten jedoch ein bestimmender Faktor bezüglich postoperativer Schmerzen und Opioidverbrauch gewesen sein (Szentel et al., 2015).

Auch bei unserer Studie könnte ebenso bedeutsam sein, dass „Schmerz“ (im Gegensatz zur Nozizeption) von vielen Faktoren beeinflusst wird. So auch von Ängsten und Erwartungen des Patienten. Auch hier könnte das bloße Wissen über die Teilnahme an der Studie einen Einfluss auf die Messung des Schmerzscore im AWR, aber auch auf die Erhebung der Gesamtzufriedenheit am 3. postoperativen Tag gehabt haben.

Ebenso anzumerken bleibt, dass die Numerische Rating Skala eine rein subjektive Messung darstellt und die Schmerzempfindung von vielen Faktoren (die Nozizeption ist nur eine davon) abhängt. Sie ist daher besser für den Vergleich mehrerer Parameter eines Individuums geeignet (Verlaufskontrolle), als für den Vergleich zwischen mehreren Individuen bzw. Gruppen untereinander.

Nicht zu vergessen ist die Tatsache, dass die Schmerzwahrnehmung oder vielmehr dessen Beurteilung bzw. Bewertung von Patient zu Patient sehr unterschiedlich ausfällt. Ein von der Intensität her vergleichbarer Schmerzreiz kann, in Abhängigkeit des sozio-kulturellen und individuellen Hintergrundes, völlig anders interpretiert werden. Manche Menschen sind generell schmerzempfindlicher als andere, aber auch das gleiche Individuum bewertet einen vergleichbaren Schmerzreiz unterschiedlich, in Abhängigkeit von der momentanen Situation. So haben die psychische Verfassung, die Umgebung, sowie Angst – also das aktuelle Wohlbefinden – einen starken Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung.

Die genannten Einflussfaktoren auf eine subjektive Selbsteinschätzung zur Schmerzerfassung (z.B. NRS) lassen den wissenschaftlichen Einsatz des selbigen im Rahmen einer Studie für den individuellen Vergleich von Schmerzintensitäten zwischen zwei unterschiedlichen therapeutischen Gruppen fraglich erscheinen. Dennoch wird sie vielfach in vergleichbaren Studien angewandt und es gibt keine klinisch praktikablen Alternativen zu dieser Methode. Bei ausreichend hoher Anzahl an Probanden und damit gleichmäßiger Verteilung individueller Merkmale dürfte zudem eine ausreichende Vergleichbarkeit bezüglich der individuellen Schmerzeinschätzung vorliegen.

Dennoch ist zu vermuten, dass die Umstände im AWR (Lärm, ungewohnte Umgebung etc.) und die individuellen Zustände des Patienten (Erregung, Stress, Angst, Persönlichkeitsmerk-

male, Alter) einen solch starken Einfluss ausüben, dass die intraoperative Schmerztherapie eine hierbei eher untergeordnete Rolle spielt und daher keinen signifikanten Unterschied im Schmerzscore erkennen lässt.

Demgegenüber erscheint eine Beeinflussung der erhobene Werte durch die betreuenden Pflegekräfte vernachlässigbar, da sie hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Studienteilnehmerinnen verblindet waren und allen die gleiche Aufmerksamkeit entgegengebracht wurde.

Auch die in 4.1.1 erwähnte Studie von S. Meijer et al. konnte, trotz vermindertem Remifentanylverbrauch intraoperativ, keinen Unterschied beim gemessenen Schmerzscore im Aufwachraum oder dem dort verwendeten Schmerzmittelverbrauch feststellen (Meijer et al., 2019).

Zu ähnlichem Schluss kommt die Studie von Lisa Le Gall et al. Auch hier wird zwar eine mögliche Reduzierung im intraoperativen Opioidverbrauch (Sufentanil) postuliert, Unterschiede bezüglich Schmerzscore oder anderen Nebenwirkungen im Aufwachraum konnten jedoch nicht gezeigt werden. Wie bereits in 4.1.1 erwähnt, wurden hier jedoch die Daten für die Kontrollgruppe retrospektiv erhoben, wobei die Autoren einräumen, dass einige der Daten lückenhaft sind, insbesondere jene für die Zeit im AWR (Le Gall et al., 2017).

4.1.2.2 Patientenzufriedenheit am 3. postoperativen Tag

Soweit bekannt, handelt es sich bei unserer Studie um die erste, die sich mit der Frage der Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie unter intraoperativer Verwendung eines Nozizeptionsmonitoring befasst. Die bisherigen Studien zum Thema intraoperativer Nozizeptionsmessung und dadurch gesteuerte Analgesie beenden die Datenaufzeichnung spätestens mit Verlassen des Aufwachraums. Daher liegen hierzu keine vergleichenden Daten vor.

Allerdings findet sich in einer US-amerikanischen Studie zur generellen Inzidenz von postoperativen Schmerzen auch der Aspekt der Patientenzufriedenheit. In der Studie wurde mit einem vergleichbaren Fragebogen wie dem unsrigen gearbeitet. Bei sinkender Schmerzintensität stieg hier zwar die Patientenzufriedenheit, dennoch erschien die Patientenzufriedenheit im Vergleich zu der bei Entlassung noch relativ hohen Schmerzintensität überdurchschnittlich hoch (Buvanendran et al., 2015).

Wir entwarfen einen Fragebogen zur Erfassung von opioidinduzierten Nebenwirkungen und der Patientenzufriedenheit, welchen die Probanden am 2.-3. postoperativen Tag auf Station beantworteten. Der Fragebogen orientierte sich an dem „Medlinq-Patientenfragebogen“ des

von uns verwendeten Narkoseprotokolls von „Medlinq 2018“, und behandelte die Themenbereiche „postoperative Übelkeit und Erbrechen“ (PONV), „Schmerzen“, „Verdauungsprobleme“, „Atembeschwerden“ und „Vigilanz“, aber auch die Zufriedenheit mit der Betreuung auf Station, im Sinne einer ausreichenden Beachtung geäußerter Beschwerden. Zusätzlich sollte seitens der Patientinnen eine Bewertung in Form von Noten (1=sehr gut bis 6=ungenügend) bezüglich der Gesamtzufriedenheit mit der Schmerztherapie vergeben werden.

Die Fragebögen hatten eine Rücklaufquote von 82%. Die Anzahl der fehlenden Fragebögen (n=18) war gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt. Die durchschnittliche Gesamtnote lag bei 1,6 (\pm 0,85) und war mit 1,73 (\pm 0,98) in der ANI-Gruppe etwas schlechter versus 1,46 (\pm 0,68) in der VER-Gruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,265$).

Bei der Auswertung der Fragebögen fiel auf, dass die Vergabe der Noten scheinbar unabhängig vom Auftreten der Nebenwirkungen und der postoperativ empfundenen Schmerzen war. So vergaben Patientinnen, welche das Auftreten von sämtlichen Nebenwirkungen verneinten, und die postoperativen Schmerzen als gering bewerteten, zum Teil schlechtere Gesamtnoten als Patientinnen, welche z.B. unter starker Übelkeit und stärkeren Schmerzen zu leiden hatten. Dies macht deutlich, dass auch die Bewertung einer stattgefundenen Behandlung (ähnlich wie die Schmerzwahrnehmung selbst) von vielen Faktoren beeinflusst wird und stark vom subjektiven Empfinden des Befragten abhängt. So wurden die Schmerzen als deutlich erträglicher empfunden, wenn sie durch das Pflegepersonal entsprechende Beachtung fanden. Bewertet wurde wahrscheinlich weniger die Wirkung oder Menge der verabreichten Medikamente, als vielmehr die Beachtung der geäußerten Beschwerden durch das betreuende Pflegepersonal.

Unsere Ergebnisse stehen somit im Einklang mit den Beobachtungen der oben zitierten Studie, welche die Ergebnisse mit der Erwartungshaltung der Patienten erklärt. Das bedeutet, ein gewisser Anteil an Schmerz nach einer Operation wurde von den Patienten erwartet und hatte daher kaum negativen Einfluss auf die Patientenzufriedenheit. Dies könne sich jedoch laut Autoren mit zukünftig wahrscheinlich steigender Erwartungshaltung bezüglich Schmerzfreiheit ändern und zukünftig eine Reduzierung der Zufriedenheit zur Folge haben. Daher sei eine Optimierung der bedarfsgerechten Analgesie auch im Hinblick auf die Patientenzufriedenheit von zunehmender Bedeutung (Buvanendran et al. 2015: S. 2281, Abs.1).

Da die betreuenden Pflegekräfte, in Unkenntnis der Gruppenzugehörigkeit, allen Studienteilnehmerinnen die gleiche Aufmerksamkeit entgegengebracht, kann nur angenommen werden, dass die Studienteilnehmerinnen, allein unter dem Aspekt an einer Studie teilzunehmen, insgesamt eine höhere Aufmerksamkeit erfuhren. Sie wurden im AWR deutlich häufiger nach

Beschwerden und Schmerzen gefragt, jede Patientin wurde persönlich auf Station aufgesucht, um den Fragebogen auszuhändigen oder einzusammeln und es wurde sich nach ihrem Befinden erkundigt. Dieses „mehr“ an Zuwendung könnte sich positiv auf die Bewertung ausgewirkt und eine Unterscheidung zwischen den Gruppen erschwert haben. Zusätzlich ist es denkbar, dass allein die Information über die Teilnahme an einer Studie, welche eine Optimierung der Schmerztherapie zum Ziel hatte, zu einer gesteigerten Erwartungshaltung in diesem Bereich führte (unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit). Es ist so nicht auszuschließen, dass (wenn auch unbewusst) tendenziell bessere Noten vergeben wurden, um den Erwartungen der Studienleitung zu entsprechen.

Ein weiterer Grund für die geringen Unterschiede in der Notenvergabe könnte die verwendete Basis-Schmerztherapie auf Station gewesen sein. So hatten viele Patientinnen schon nach kurzer Zeit (1. postoperativer Tag) auf einen Teil der Basismedikation verzichtet. Unter Umständen war die Basistherapie mit Novaminsulfon, Ibuprofen und Oxycodon (siehe Kap. 2.4.3) schon so hoch gewählt, dass die Bedarfsmedikation nur wenig in Anspruch genommen wurde.

4.1.2.3 Nebenwirkungsprofil auf Station

Bezüglich der Nebenwirkungen auf Station fand sich kein Unterschied bei der Häufigkeit im Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Diese waren mit 67,4% in der ANI-Gruppe gegenüber 67,5% in der VER-Gruppe gleich häufig. Ebenso verhielt es sich mit den anderen Nebenwirkungen wie Schmerz, Atemnot und Verdauungsproblemen.

Anders hingegen bei der Vigilanz. Hier zeigte sich der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0.005$). Eine Einschränkung der Vigilanz wurde insgesamt bei 11 Patientinnen (13,3%) und davon 10 (23,3%) mal in der ANI-Gruppe versus 1 (2,5%) mal in der VER-Gruppe beobachtet.

Es ist nicht auszuschließen, dass die vermehrte Fentanylgabe in der Interventionsgruppe (ANI-Gruppe) diesen nachteiligen (subjektiven) Effekt bewirkt hat. Dies hatte jedoch weder gesundheitliche Folgen noch einen Einfluss auf die Gesamtzufriedenheit der betroffenen Patientinnen, ist aber im Hinblick auf die frühe postoperative Mobilisation ein unerwünschter Effekt.

4.2 ANI und andere Nozizeption-Monitore

Wie bereits erwähnt, stellt der ANI-Monitor nicht den einzigen Versuch einer objektivierten Messung der Nozizeption bei Patienten dar. Auch andere Hersteller machen sich die Messbarkeit der Balance des vegetativen Nervensystems für die Darstellung der Nozizeption zu Nutze.

Laut Entwickler findet sich ein Vorteil bei der Verwendung eines Nozizeptions-Monitors insbesondere beim älteren Patientenkollektiv, da hier eine Opioidfehdosierung mit einem besonderen Risiko für hämodynamische Reaktionen und/oder einer Atemdepression mit der Gefahr einer Aspiration einhergehen kann. Besondere Erwähnung finden ebenso Kinder, nicht kommunikationsfähige und bettlägerige Patienten (z.B. auf Intensivstation), adipöse Patienten und längere Operationszeiten >3h.

Nutzungseinschränkungen ergeben sich hingegen bei Drogenkonsum und Situationen, die die parasympathische Reflexschleife beeinflussen. Hierzu zählen unter anderem: 1. fehlender Sinusrhythmus (z.B. bei VHF), 2. Vorhandensein eines Schrittmachers, 3. Diabetische Polyneuropathie, 4. Volumenmangel, 5. Apnoe (diese unterbricht die Reflexschleife zwischen den bronchialen Dehnungsrezeptoren und dem Nucleus Nervus Vagus, was eine Analyse der HRV verhindert), sowie die Gabe bestimmter Medikamente wie: 6. Atropin (hemmt den Sinusknoten, was den ANI für 20 Minuten nicht interpretierbar macht, es sei denn der Energiewert befindet sich im normalen Bereich), 7. Ephedrin (bewirkt eine indirekte Sympathikus Stimulation mit Abfall des ANI, dieser ist für ca. 10 Minuten nicht interpretierbar, es sei denn der Energiewert ist im normalen Bereich), 8. Alpha-2-Agonisten (z.B. Clonidin; wirkt sympathikolytisch und kann den ANI erhöhen) und 9. β -Blocker (Sympathikolytika die evtl. den ANI erhöhen).

Als mögliche Einsatzgebiete nennen die Hersteller neben der Allgemeinanästhesie den Aufwachraum, die Intensivstation, die Geburtshilfe und die Neugeborenen-Überwachungsstation (Mdoloris,2020). Die Anwendung soll einfach sein und der erhobene Wert zuverlässig und kontinuierlich wiedergegeben werden.

Neben dem von uns verwendeten ANI-Monitor bedienen sich die meisten anderen kommerziell erhältlichen Nozizeption-Monitore bis auf eine Ausnahme (Nociception level, NOL) stets eines oder zwei der in 2.1.1 genannten Parameter. Welches dieser Verfahren hierbei die optimale Lösung darstellt, ist bislang nicht entschieden.

Eine Studie von Funke et al. aus dem Jahr 2017 untersucht die Detektion von standardisierten Schmerzreizen und die Vorhersagbarkeit von hämodynamischen Ereignissen durch den

ANI, den Surgical Pleth Index (SPI) und der Pupillometrie im Vergleich zu Vitalparametern und BIS unter Sedierung. Hierzu werden standardisierte tetanische intrakutane elektrische Schmerzreize bei unterschiedlichen Remifentanildosierungen gesetzt und die Daten der verschiedenen Messverfahren zur Nozizeption verglichen. Hierbei zeigen alle Monitorverfahren (ANI, SPI, Pupillometrie) eine Überlegenheit bezüglich der Detektion von Schmerzreizen gegenüber der Analyse von Vitalparametern oder dem BIS. Der Vorhersagewert für hämodynamische Ereignisse oder dem Auftreten von schmerzbedingten Bewegungen der Patienten war jedoch gering. Alle Messwerte reagieren dabei auf eine zunehmende Analgetikadosierung mit einer Abschwächung des schmerzreizbedingten Effekts. Lediglich der BIS zeigt hierbei keine Veränderung wodurch bestätigt wird, dass sich der BIS nicht als Marker für Analgesie eignet (Funke et al., 2017).

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die aktuell vorhandenen Nozizeptionsmonitore (Ledowski T., 2019: S. 314).

	Monitor	Score/Einheit	Messprinzip
Single Parameter Scores	Analgesia nociception Index	0-100; dimensionslos	Herzfrequenzvariabilität, Parasymphatikustonus
	Hautleitfähigkeit	Anzahl von Fluktuationen in der Hautleitfähigkeit pro Sekunde (NFSC)	Peripherer Sympathikustonus (Haut)
	Pupillometrie	Absolute Pupillenweite oder deren Veränderung (nm % ⁻¹)	Sympathikustonus (pupilläre Innervation)
	Nozizeptive Flexions-Reflex-Schwelle	mA	Veränderung des RIII- Reflexes in Abhängigkeit vom Analgesie-Level
Zwei-Parameter Scores	Surgical Plethi index (SPI)	0-100; dimensionslos	Peripherer- und kardinaler Tonus des ANS; Pulswellenamplitude und Herzschlagintervall
	qNOX	0-99; dimensionslos	Elektromyographische-/elektroenzephalographische Muster assoziiert mit Nozizeption

Multi-Parameter Scores	Nociception level (NOL) Index	0-100; dimensionslos	Vier Parameter: galvanische Hautreaktion (Sympathikustonus), Pulswelle (sympathischer Gefäßtonus), Temperatur, Accelerometrie (unklare Assoziation mit Nozizeption)
------------------------	-------------------------------	----------------------	---

Tabelle 10: Übersicht zu den aktuell erhältlichen Nozizeptions-Monitoren
angelehnt an die Tabelle aus dem Übersichtsartikel von T. Ledowski Objective monitoring of nociception: a review of current commercial Solutions; BJA 2019.

Keines der genannten Monitore scheint zum aktuellen Stand eine breite Anwendbarkeit zu gewährleisten (Ledowski, 2019: S. 318, Abs.7). Da es keine direkte Messung von Nozizeption geben kann, ist auch eine zuverlässige Validierung eines entsprechenden Monitors vom Prinzip her schwierig.

Generell haben Erregung und Emotionen einen starken Einfluss auf die Sympathiko-vagale-Balance (dem Verhältnis von sympathischer und parasympathischer Aktivität) und beeinflussen daher auch stets die Messung von Nozizeptionsmonitoren, welche sich der Quantifizierung dieser Balance bedienen (siehe entsprechende Studien in Kap. 1.2). Dies trifft natürlich in erster Linie für wache Patienten zu.

Eine Studie von Gall O. et al. von 2015 erhob bei 62 Kindern im AWR in 5-10-minütigen Abständen den Schmerzlevel anhand der FLACC-Scale (0-10) und den jeweiligen ANI-Wert. Es wurde untersucht, wie gut der ANI Kinder mit einem FLACC >4 identifiziert. Es gab eine Operationsgruppe und eine Gruppe, welche sich keiner Operation unterzogen hatte. Es zeigten sich signifikant niedrigere ANI-Werte in der Operationsgruppe. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse bleibt jedoch fraglich (Gall et al., 2015).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von E. Boselli et al. aus dem Jahr 2013, an wachen Patienten. Auch hier zeigte sich ein starker negativ-linearer Zusammenhang zwischen ANI und akutem postoperativen Schmerz im Aufwachraum (Negativer Vorhersagewert (NPV) von 88% bei ANI >57, d.h. 88% der Patienten mit einem ANI >57 hatten keine postoperativen Schmerzen), weshalb postuliert wird, dass der ANI-Monitor ein gutes Messinstrument zum Ausschluss von starkem postoperativem Schmerz darstellt (Boselli et al., 2013). Allerdings wurden in der Studie Patienten mit insgesamt geringer Inzidenz für starken postoperativen Schmerz untersucht. Bei dem starken negativen Zusammenhang zwischen ANI und NRS könnte es sich daher auch um ein statistisches Artefakt handeln (Ledowski T., 2019: S. 313, Abs.3).

In der Studie von Jess G et al. an wachen freiwilligen Probanden (unter standardisierten

experimentellen Bedingungen, ohne den Einfluss von Sedativa, Analgetika oder anderen Einflussfaktoren) zeigte sich keine Möglichkeit der Differenzierung zwischen schmerzhaften, nicht-schmerzhaften oder vorgetäuschten Stimuli durch den ANI-Monitor. Auch war der Monitor nicht spezifisch bei der Unterscheidung der Schmerzintensität (Jess et al., 2016: S.124, Abs.4). Die Autoren der Studie sehen den ANI-Monitor daher nicht als objektives, einem üblichen Schmerzscore (z.B. NRS) überlegenes Werkzeug zur Differenzierung oder Quantifizierung von Schmerzen bei wachen Patienten.

Trotz einiger positiver Ergebnissen bei Kindern, lässt sich zusammenfassend sagen, dass nach aktueller Studienlage die ANI-Messung, aufgrund starker emotionaler Beeinflussbarkeit, nicht für den Einsatz bei wachen Patienten geeignet scheint. Diese Ergebnisse passen zu der Beschreibung zur Berechnung des Indexwertes aus Kapitel 2.1.2. Die Regressionskoeffizienten in der Formel zur Berechnung des ANI sind anhand einer Zielpopulation in Allgemeinanästhesie erhoben worden. An wachen Patienten erhoben, sähen diese unter Umständen ganz anders aus. Es stellt sich daher die berechnete Frage, ob eine Anwendung des ANI an wachen Patienten überhaupt sinnvoll erscheint.

Bei bewusstlosen bzw. narkotisierten Patienten (wie in unserer Studie der Fall) ist der emotionale Einfluss weniger relevant.

Bisher gibt es zahlreiche Studien, die die Wirksamkeit des ANI gegenüber der bisherigen Analgetikadosierung anhand klinischer Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck untersuchen. Dem ANI-Monitor wird hierbei eine höhere Genauigkeit und frühere Vorhersagbarkeit eines hämodynamischen Ereignisses zugesprochen.

Die Studie von Boselli et al. aus dem Jahre 2015 verglich bei 50 Patienten, welche sich einer Laryngoskopie unter TIVA unterzogen, die Vorhersagbarkeit von hämodynamischen Reaktionen (definiert als Anstieg von HF und MAP > 20%) durch ANI und dem BIS (Boselli et al., 2015). Die Sensitivität eines ANI-Wertes ≤ 55 eine solche Reaktion innerhalb von 5 Minuten anzuzeigen, lag bei 88 %, die Spezifität bei 83% und war damit dem BIS überlegen. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass der ANI gut geeignet sei, hämodynamische Ereignisse vorherzusagen (siehe auch 1.2).

Die Studie von Daccache et al. von 2017 konnte zeigen, dass sich eine hämodynamische Reaktion stets in einem vorherigen Abfall des ANI (< 50) ankündigt, was bedeutet, dass die durch den ANI messbare parasympathische Aktivität immer einer signifikanten Steigerung der sympathischen Aktivität (sichtbar anhand Vitalparameter wie HF und RR) vorausgeht (Daccache et al., 2017: S. 15, Abs4). Demzufolge ermöglicht die Verwendung des ANI-Monitors ein schnelleres Eingreifen als die alleinige Messung der Vitalparameter.

Wie in 1.2 erwähnt, ergab die Studie von F. Weber et al. eine bessere Vorhersagbarkeit einer unzureichenden Analgesie bei Kindern im Vergleich zu Vitalparametern. Im Rahmen einer Inhalationsnarkose mit Sevofluran erfolgte die ANI-Ableitung, wobei der Anästhesist gegenüber dem ANI verblindet war. Anschließend wurden die ANI-Werte mit den Zeitpunkten der Gaben von Analgetika und der Herzfrequenz verglichen. Der ANI sank demnach bereits 60 Sekunden vor der Entscheidung des Anästhesisten zur Bolusgabe. Es wurde geschlussfolgert, dass der ANI mit einem wahrgenommenen Mangel an Analgesie besser korreliert als die Herzfrequenz (Weber et al., 2018: S. 1605, Abs.1).

Gleichzeitig liegen Studien vor, die diesen Ergebnissen widersprechen. Die Studie von Ledowski et al. aus dem Jahre 2013 an 30 Patienten zeigte zwar eine Veränderung des ANI nach schmerzhaften Stimuli, die Vorhersagbarkeit von Blutdruck- oder Herzfrequenzanstieg > 10% war jedoch gering (Ledowski et al., 2013).

In einer Studie von Sriganesh K. et al. wurde bei 60 erwachsenen Patienten, welche sich einer elektiven OP bei Gehirntumor unter Allgemeinanästhesie unterzogen, der ANI-Wert, sowie mittlerer Blutdruck (MBP) und Herzfrequenz während Narkoseeinleitung und Intubation erhoben und auf den Zusammenhang zwischen ANI und hämodynamischen Veränderungen hin untersucht. Die Narkoseeinleitung führte dabei zu einer Reduzierung von ANI und MBP und zu einem Anstieg der Herzfrequenz (HF). Die Laryngoskopie und Intubation hatten einen Anstieg von MBP und HF wie auch einen Abfall des ANI (<50) zur Folge. Die Studie weist somit auf die Wirksamkeit des ANI-Monitors zur Detektion von schmerzhaften Stimuli und den Zusammenhang von ANI und hämodynamischen Reaktionen hin, jedoch nicht auf eine Überlegenheit des ANI gegenüber herkömmlicher Vitalparameter zur Nozizeption Messung (Sriganesh et al., 2019).

4.3 Limitierungen der Studie

4.3.1 Studiendesign

Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit weist einige Limitierungen auf. Die erste betrifft die Patientenselektion. Zum Zwecke der besseren Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander handelte es sich ausschließlich um weibliche Patienten mittleren Alters (Durchschnitt 48; min.33 - max.78 Jahre), welche sich einer laparoskopischen Hysterektomie unterzogen. Alle Teilnehmerinnen waren ASA1-2, nahmen keine Medikamente ein, welche Einfluss auf den Herzrhythmus oder die Nozizeption gehabt haben könnten (z.B. β -Blocker, Antiarrhythmika, Opiode) oder litten unter Vorerkrankungen wie Depression oder Diabetes mellitus. Vorteil dieser Selektion war die oben genannte Vergleichbarkeit der Teilnehmer untereinander und

die weitgehend fehlende Beeinflussung anderer Faktoren auf die Messungen. Wie bereits in 4.1.2.1 im Zusammenhang mit einer anderen Studie angesprochen, ist jedoch davon auszugehen, dass Faktoren wie Geschlecht und Alter einen entscheidenden Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben (Szentel et al., 2015). Anhand diesen Aspektes, erscheint eine lückenlose Übertragbarkeit der von relativ jungen und gesunden Patientinnen gewonnenen Daten auf das immer älter und kränker werdende Patientenkollektiv im klinischen Alltag fraglich.

Aussagekräftiger wäre diesbezüglich eine (ggf. multizentrische) Studie, welche ein weiter gefasstes Patientenkollektiv und andere Operationsformen einschließt. Eine dabei deutlich höhere Teilnehmerzahl würde den Einfluss möglicher Co-Faktoren ausgleichen können.

Bisher gibt es keine Studien, die einen negativen Einfluss von β -Blockern auf die ANI-Messung nachweisen. Laut Entwickler des ANI-Monitors weisen eigene Beobachtungen darauf hin, dass gar kein Einfluss besteht. Ebenso fehlen Studien bei Diabetikern, weshalb wir beide Patientengruppen von der Studienteilnahme ausschlossen, obwohl sie einen hohen Anteil der Patientenpopulation im klinischen Alltag ausmachen. So wären weitere Studien wünschenswert, welche den tatsächlichen Effekt der vielfach genannten Einflussfaktoren auf die ANI-Messung eingehender untersuchen, ähnlich der eingangs zitierten Studie von Bollag et al. zum Einfluss von Ketamin auf die ANI-Messung der Fall.

Eine weitere Limitierung wird in der relativ kurzen OP-Dauer gesehen. Bei der laparoskopischen Hysterektomie handelt es sich um eine Operation mit einer OP-Zeit, die im Schnitt unter 1,5 Stunden liegt (in unserem Fall je nach Operateur und OP-Bedingungen zwischen 40 und 230 Minuten). Diese eher kurzen OP-Zeiten in Kombination mit dem gewählten Opioid Fentanyl, welches gegenüber dem Remifentanyl eine lange Halbwertszeit besitzt, führt unter Umständen dazu, dass die Einleitungs-dosis bereits einen Teil des Schmerzmittelbedarfes innerhalb der OP abdeckt (front-loading). Angesichts der Halbwertszeit von Fentanyl (3-12 Stunden bei i.v.-Gabe, rote-liste, 2020) könnte man vermuten, dass eine bedarfsgerechte Analgesie sich erst bei Operationszeiten, die über 2-3 Stunden hinausgehen, zeigt, da sich hierbei die Gesamtdosis der Opiode durch zahlreiche Boli einem kritischen Wert annähern kann.

Wie bereits zuvor erwähnt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die von uns gewählte Art der Operationstechnik aufgrund des Pneumoperitoneums selbst bereits eine Limitierung der Studie darstellt. Hinreichende Belege lassen sich dafür jedoch nicht finden.

Es ist zu überdenken, ob die Verwendung eines kurzwirksameren Opioids mit schnellerer Pharmakokinetik besser für die Durchführung unserer Studie geeignet gewesen wäre. An-

stelle des Fentanyl wäre die Verwendung des schnellwirksameren Remifentanyl, (vgl. Dacache et al., 2016) eventuell von Vorteil gewesen. Es hätte schneller auf einen akuten Schmerzreiz reagiert werden können; vor allem unter dem Aspekt, dass - wie in unserem Fall - der über 4 Minuten gemittelte ANI-Wert (ANIm) verwendet wurde.

Ebenso mag eine kontinuierliche intravenöse Gabe mit Hilfe eines Perfusor eher zu einer Reduzierung der Gesamtdosis beitragen als eine reine i.v.-Bolusgabe, wie sie in unserer Studie erfolgte.

Um dieser Frage weiter nachgehen zu können, ist eine weitere Studie mit ähnlicher Fragestellung, jedoch mit TIVA (Propofol/Remifentanyl) anstelle der balancierten Anästhesie in unserem Hause geplant.

Das Fehlen eines standardisierten Behandlungsprotokolls für die Vergleichsgruppe (z.B. ab wann Bolusgabe erforderlich) kann als weitere Limitierung angesehen werden. Zwar wurde hierauf bewusst verzichtet, um den klinischen Alltag am besten widerspiegeln zu können, jedoch wäre im Rahmen weiterer Untersuchungen und zur besseren Vergleichbarkeit zu überlegen, ob auch ein entsprechendes Protokoll in der Vergleichsgruppe sinnvoll wäre, da ein nicht zuvor definierter „klinischer Standard“ von Anästhesist zu Anästhesist stark variieren kann. Um diese Variabilität in unserer Untersuchung zu minimieren, wurden die Narkosen nur von der Studienärztin und nur in Ausnahmefällen von 2 weiteren Anästhesisten, die in die Studie eingewiesen waren, durchgeführt.

Eine weitere Limitierung im Studiendesign liegt in der Dokumentationsform der Daten. So ist nicht auszuschließen, dass durch die unterschiedlichen Dokumentationsmedien (handschriftliches Narkoseprotokoll, Studienheft, ANI-Monitor) Fehlerquellen entstehen, die es bei digitalisierter Protokollführung – wie anderen Orts bereits üblich- nicht gäbe. Hierbei erfolgt eine synchronisierte Erfassung und Aufzeichnung aller Daten in einem gemeinsamen Computerprogramm (Beatmungs- und Narkosewerte, Überwachungsdaten der Vitalparameter, BIS, ANI, Medikamente ect.).

Wie bei allen Studien dieser Art handelte es sich auch bei der unsrigen um eine Einfachblindstudie, was bedeutet, dass die „Verblindung“ nur bei den Studienteilnehmern erfolgte, der behandelnde Anästhesist aber um die jeweilige Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Patienten wusste. Zumindest hinsichtlich des intraoperativen Behandlungsverlaufs könnte dies einen (unbewussten) Einfluss auf die Behandlung des jeweiligen Patienten gehabt haben (Performance Bias). Dies trifft jedoch nicht für die Datenerhebung im AWR oder auf Station zu, da weder die Patientinnen noch das Pflegepersonal Kenntnis über die jeweilige Gruppenzugehörigkeit hatten (doppelte Verblindung). Im Falle einer solchen überwiegend einfach ver-

blindeten Studie wäre in Betracht zu ziehen, die Auswertung der Daten durch einen verblinden Auswerter erfolgen zu lassen, welcher die Zuordnung der Teilnehmer zur jeweiligen Gruppe nicht kennt. Allerdings handelt es sich bei den von uns erhobenen Daten um überwiegend fixe Zahlenwerte (z.B. mg des verbrauchten Fentanyl, Boluszahl, Schmerzscore), welche keinen Interpretationsspielraum bei der Auswertung zulassen.

Einen weiteren Einfluss auf unsere Ergebnisse im Rahmen des Studiendesigns könnte die Verwendung des BIS-Monitors gehabt haben, welcher bei diesen Eingriffen ansonsten nicht standardmäßig eingesetzt wird. Bezogen auf unsere Untersuchung und deren geringeren Opioid Verbrauch in der Vergleichsgruppe, könnte die Verwendung des BIS-Monitors durch die erzielte Schlaftiefe (Hypnose) die Aktivität/Aufmerksamkeit des Anästhesisten bezüglich der Analgetikatherapie etwas herabgesetzt haben, während der ANI-Monitor gerade in diesem Bereich nicht nur besondere Aufmerksamkeit erfordert, sondern auch wichtige Daten liefert.

Ebenso ist ein gewisser „Lerneffekt“ durch Verwendung des ANI-Monitors nicht auszuschließen, welcher später bei der Behandlung der Vergleichsgruppe Anwendung fand und mögliche Unterschiede weiter reduzierte.

Unsere primäre Fallzahlschätzung orientierte sich an den Fallzahlen vorhandener Studien, wobei wir uns allerdings mit den Fallzahlen im obersten Bereich orientiert haben. Demgegenüber erscheinen viele der Studien angesichts ihrer niedrigeren Fallzahlen eher „underpowered“ und die Ergebnisse sollten entsprechend bewertet werden. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch unsere Ergebnisse insbesondere hinsichtlich sekundärer Variablen nicht ausreichend gepowert war.

4.3.2 ANI-Monitor

Betrachtet man den ANI-Monitor selbst, so weist dieser einige direkte und indirekte Einschränkungen auf. Im Vordergrund stehen hier sicher die mehrfach angesprochenen zahlreichen Einflussfaktoren, welche die Messungen des ANI-Monitors beeinflussen können. Die Nozizeptionsmessung bleibt hierbei eine indirekte Messung, d.h. es wird nicht die Nozizeption selbst, sondern die Reaktion des vegetativen Nervensystems auf einen solchen Stimulus zur Messung herangezogen. Diese Reaktionen können jedoch auch durch andere Ereignisse hervorgerufen bzw. beeinflusst werden. Beispielhaft seien hier zahlreiche Medikamente (β -Blocker, vasoaktive Substanzen, Antiarrhythmika, Atropin u.a.), bestimmte Vorerkrankungen (Vorhofflimmern, vorhandener Herzschrittmacher), Veränderungen im intravasalen Flüssigkeitsstatus, die gewählte Narkoseform oder das Alter des Patienten genannt (Ledowski et al., 2011).

Zur Kontrolle der Einflussfaktoren erfolgte innerhalb unserer Studie die zuvor beschriebene Selektion des Patientenkollektivs hinsichtlich Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme. Die Narkoseform war bei allen Patientinnen gleich, ebenso das durchschnittliche Alter in beiden Gruppen. Der intraoperative Flüssigkeitsstatus, welcher ebenfalls einen Einfluss auf die HRV hat und dadurch die ANI-Messung beeinträchtigen könnte, dürfte innerhalb unseres Patientenkollektivs eine untergeordnete Rolle gespielt haben. Der Volumenumsatz während einer laparoskopischen Hysterektomie bei relativ jungen ASA I-II Patientinnen ist eher gering, sodass kein nennenswerter Einfluss auf die HRV zu erwarten ist.

Anders wäre dies jedoch bei einem deutlich älteren und vorerkranktem Patientenkollektiv. Technisch gesehen beeinträchtigt u.a. auch der Elektrokauter die Signalqualität des ANI-Monitors und macht eine Messung zeitweise unmöglich.

Betriebswirtschaftlich fallen die hohen Kosten der speziellen Ableitungselektroden ins Gewicht. Letzteres hatte zwar keinen negativen Einfluss auf den Studienablauf oder dessen Ergebnisse, macht den Monitor jedoch für einen eventuellen routinemäßigen Gebrauch im Klinikalltag unattraktiver.

Noch nicht vollständig geklärt sind zudem der Einfluss von Lagerung und Pneumoperitoneum auf die Sympathiko-vagale-Balance und damit auf die Interpretation des ANI. Beide waren jedoch elementare Bestandteile sämtlicher Operationen in unserer Studie.

Interessanterweise beschäftigen sich der überwiegende Anteil der zum ANI publizierten Studien mit dessen klinischer Anwendbarkeit sowie den möglichen Vorteilen oder Nachteilen. Es fehlen hingegen mehr Studien, die sich mit der Funktionsweise des Monitors selbst beschäftigen. Es wäre in unseren Augen wichtig die Herstellerangaben bezüglich des „idealen

Scores“ (beim ANI zwischen 50-70 in Narkose) oder die angegebenen Nutzungseinschränkungen (Medikamente ect.) mit einer anderen – möglichst validierten – Methode wissenschaftlich zu überprüfen (vergl. Bollag et al. zum Einfluss von Ketamin auf die ANI-Messung). Die Umrechnung der HRV in Form eines dimensionslosem Score zwischen 0-100 könnte möglicherweise nicht die ideale Form der Darstellung sein (Ledowski T.,2019: S. 318, Abs.5). Dafür spricht, dass laut Studien der ANI zwar gut Extreme anzuzeigen vermag (fehlende vs. starke Schmerzen), weniger jedoch dazu geeignet scheint, die vielen Stufen dazwischen exakt widerzuspiegeln. Insgesamt bleibt es bis dato unbelegt, das heutige Nozizeptionsmonitore einen klinisch relevanten Einfluss auf das „Outcome“ der Patienten/innen haben. Monitore, welche sich 2 oder mehrerer Variablen bedienen, scheinen jedoch derer, die nur eine Variable (z.B. HRV beim ANI) berücksichtigen, im Hinblick auf äußere Einflussfaktoren, überlegen zu sein (Ledowski et al., 2019).

5. Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse

Bei dem Analgesia Nociception Index (ANI) handelt es sich um einen von aktuell mehreren sich auf dem Markt befindlichen Nozizeptionsmonitoren zur Erfassung der Sympathiko-vagalen-Balance. Im Falle des ANI erfolgt die Messung anhand der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) in Abhängigkeit von der Atmung. Angegeben wird der Index in Form eines dimensionslosen Scores zwischen 0 und 100, wobei 0 für eine fehlende parasympathische Aktivität und 100 für eine sehr starke parasympathische Aktivität steht. Laut Hersteller entspricht ein Wert zwischen 50-70 in Narkose für eine ausreichende intraoperative Analgesie.

In der vorliegenden prospektiv-randomisierten, Single Center Einfachblindstudie wurde an 110 Hysterektomiepatientinnen untersucht, ob die Verwendung des ANI-Monitors zur intraoperativen Analgesiesteuerung Einfluss auf den intraoperativen Opioidverbrauch (Fentanyl) hat und ob Auswirkungen bezüglich postoperativer Schmerzen (gemessen mittels Numerischer Rating Skala im Aufwachraum), opioidinduzierter Nebenwirkungen (Atemnot, Übelkeit und Erbrechen, Vigilanzminderung) und Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie bestehen.

Hierfür wurden insgesamt 110 Patientinnen in einem Durchschnittsalter von 48 (\pm 9) Jahren, welche sich einer laparoskopischen Hysterektomie unterzogen, randomisiert in zwei homogene Gruppen eingeteilt. Die Teilnehmerinnen waren bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit verblindet. In beiden Gruppen wurde kontinuierlich der ANI mittels des ANI-Monitors über eine zusätzlich am Thorax platzierte Doppelelektrode während des gesamten Narkoseverlaufes aufgezeichnet. In der Interventionsgruppe (ANI-Gruppe) war der Indexwert für den Anästhesisten jederzeit sichtbar und die Analgetikatherapie erfolgte anhand dieses Wertes. In der Vergleichsgruppe (VER-Gruppe) war der Index hingegen nicht einsehbar und die Analgetikatherapie erfolgte nach Einschätzung des Anästhesisten anhand klinischer Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz), in beiden Fällen jedoch immer innerhalb der zulässigen Dosierungsgrenzen laut Fachinformation.

Neben dem Standardmonitoring erfolgte auch die Messung der Narkosetiefe mittels Bispectralindex (BIS), wobei ein Wert zwischen 40-60 eingehalten wurde. Bolusanzahl und Gesamtmenge an Opioidverbrauch wurden dokumentiert.

Postoperativ wurden im Aufwachraum alle 15 Minuten ein Schmerzscore mittels der Numerischen Rating Scala (NRS) sowie Opioid induzierte Nebenwirkungen und Schmerzmittelver-

brauch dokumentiert. Am dritten postoperativen Tag wurden die Patientinnen auf Station bezüglich Nebenwirkungen, Schmerzen und Gesamtzufriedenheit befragt.

Die Daten beider Gruppen wurden anschließend ausgewertet und bezüglich intraoperativen Gesamtverbrauch an Fentanyl, Schmerzscore (NRS) und Nebenwirkungen im Aufwachraum, sowie Patientenzufriedenheit verglichen.

Ziel der Studie war es, zu überprüfen, ob die Verwendung des ANI-Monitors, im Vergleich zum üblichen klinischen Standard, zu einer Optimierung der individuellen Analgetikatherapie bei Patientinnen mit laparoskopischer Hysterektomie führt.

Aufgrund vorliegender Studien in diesem Bereich wurde primär von einer Reduzierung des intraoperativen Opioidverbrauchs unter Verwendung des ANI ausgegangen. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden. Vielmehr ergaben unsere Beobachtungen einen höheren intraoperativen Gesamtverbrauch an Fentanyl in der Interventionsgruppe, bedingt durch eine signifikant höhere Anzahl an Boli. Bezüglich der sekundären Endpunkte gab es kaum Unterschiede zwischen den Gruppen, weder bezüglich des Schmerzscore noch der Nebenwirkungen im AWR. Andere Studien zeigten diesbezüglich widersprüchliche Ergebnisse.

Bei der Patientenbefragung am 3. postoperativen Tag ergab sich ein Unterschied bezüglich der subjektiv geschilderten Vigilanzminderung, nicht jedoch anderer Nebenwirkungen oder der Zufriedenheit mit der Schmerztherapie insgesamt. Vergleichsstudien liegen nicht vor.

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv führte die zusätzliche Verwendung des ANI-Monitors zur intraoperativen Steuerung der Analgetikatherapie in unserem Hause somit zu einem gegenüber der Vergleichsgruppe erhöhten Verbrauch an Fentanyl, ohne einen Einfluss auf den postoperativen Schmerzscore, Opioid induzierter Nebenwirkungen oder die Patientenzufriedenheit zu haben.

Eine Optimierung der Schmerztherapie durch intraoperative Zuhilfenahme des Analgesia Nozizeption Index (ANI)-Monitors bei Hysterektomiepatientinnen unter balancierter Anästhesie mit Sevofluran und Fentanyl konnte demzufolge nicht nachgewiesen werden.

Es bleibt jedoch anzuzweifeln, ob sich diese Ergebnisse auf andere Patientenkollektive direkt übertragen lassen. So wären hierzu vergleichende Studien an Patienten höheren Alters mit multiplen Vorerkrankungen, welche sich einer längeren Operation unterziehen, wünschenswert, denn gerade in diesem Bereich ist auf die alleinige Einschätzung der Vitalparameter zur Bestimmung des Analgetikabedarfs nicht unbedingt Verlass, eine mögliche Über- oder Unterdosierung der Opiode aber umso folgenschwerer.

Eine frühere Vorhersagbarkeit von hämodynamischen Ereignissen durch den ANI-Monitor, wie sie in einigen Studien belegt werden), könnte hier von großem Vorteil sein. Allerdings

scheint es so, dass gerade die Patientengruppe, welche am meisten von den Vorteilen einer intraoperativen Nozizeptionsmessung (bzw. Messung der sympathiko-vagalen-Balance) profitieren würde, auch jene Gruppe ist, die die meisten Einflussfaktoren und Kontraindikationen für die Durchführung einer entsprechenden Studie mit sich bringt.

Summary

The Analgesia Nociception Index (ANI) is one of several nociception monitors currently on the market for recording the sympathico-vagal balance. In the case of the ANI, the measurement is based on the analysis of heart rate variability (HRV) in dependence of breathing. The index is given in form of a dimensionless score between 0 and 100, where 0 stands for a lack of parasympathetic activity and 100 for a very strong parasympathetic activity. According to the manufacturer, a value between 50-70 under anesthesia corresponds to sufficient intraoperative analgesia.

In the present prospective, randomized, single center single-blind study on 110 hysterectomy patients, it was investigated whether the use of the ANI monitor for intraoperative analgesic control has an influence on intraoperative opioid consumption (fentanyl) and whether it has effects on postoperative pain (measured using the numerical rating scale in the post anaesthesia unit), opioid-induced Side effects (shortness of breath, nausea and vomiting, reduced vigilance) and patient satisfaction with pain therapy.

For this purpose, a total of 110 patients with an average age of 48 (\pm 9) years who underwent a laparoscopic hysterectomy were randomly divided into two homogeneous groups. The participants were blinded to their group membership. In both groups, the ANI was continuously recorded by the ANI monitor via an additional double electrode placed on the thorax during the entire course of anesthesia. In the intervention group (ANI group), the anesthetist could see the index value at all times and the analgesic therapy was based on this value. In the comparison group (VER group) the index was not visible and the analgesic therapy was carried out according to the anesthetist's assessment based on clinical vital parameters (blood pressure, heart rate), but in both cases always within the permissible dose limits according to the specialist information.

In addition to the standard monitoring, the depth of anesthesia was also measured using the bispectral index (BIS), with a value between 40-60 being maintained. Bolus number and total amount of opioid consumption were documented.

Postoperatively, a pain score using the Numerical Rating Scale (NRS) as well as opioid-induced side effects and analgesic consumption were documented every 15 minutes in the post anesthesia care unit (PACU). On the third postoperative day, the patients on the ward were asked about side effects, pain and overall satisfaction.

The data from both groups were then evaluated and compared with regard to total intraoperative consumption of fentanyl, pain score (NRS) and side effects in the post anesthesia care unit, as well as patient satisfaction.

The aim of the study was to check whether the use of the ANI monitor leads to an optimization of the individual analgesic therapy in patients with laparoscopic hysterectomy compared to the usual clinical standard.

Based on available studies in this area, a reduction in intraoperative opioid consumption was primarily assumed using the ANI. However, this could not be confirmed. Rather, our observations showed a higher total intraoperative consumption of fentanyl in the intervention group, due to a significantly higher number of boluses. With regard to the secondary endpoints, there were hardly any differences between the groups, neither with regard to the pain score nor the side effects in the recovery room. Other studies have shown conflicting results in this regard.

The patient survey on the 3rd postoperative day showed a difference in terms of the subjectively described reduction in vigilance, but not other side effects or overall satisfaction with the pain therapy. Comparative studies about satisfaction of patients are not available.

In the present group of patients, the additional use of the ANI monitor for intraoperative control of analgesic therapy in our clinic led to an increased consumption of fentanyl compared to the comparison group, without having an impact on the postoperative pain score, opioid-induced side effects or patient satisfaction.

An optimization of pain therapy by intraoperative use of the Analgesia Nociception Index (ANI) monitor in hysterectomy patients under balanced anesthesia with sevoflurane and fentanyl could not be proven.

5.2 Perspektiven für die Zukunft

Im Rahmen der von uns diskutierten Studien und in Übereinstimmung mit unseren Daten, lässt sich weiterhin kein eindeutiger Nutzen für die intraoperative Anwendung des ANI-Monitors zeigen. Dies gilt allerdings auch für all die anderen sich gegenwärtig auf dem Markt befindenden Nozizeptionsmonitoren (Ledowski T., 2019). Dies bedeutet meiner Meinung

nach jedoch nicht, dass diese Methoden zur Erfassung der Nozizeption vom Prinzip her wirkungslos sind. Vielmehr scheint die optimale Form der Umsetzung noch nicht gefunden. Des Weiteren bedarf es einer genaueren Untersuchung der doch zahlreichen genannten Einflussfaktoren, um diese noch sicherer benennen zu können. Als Beispiel sei hier das Medikament β -Blocker genannt, welches auch bei uns ein Ausschlusskriterium darstellte. Studien, die einen negativen Einfluss auf die ANI-Messung belegen bzw. widerlegen könnten, existieren jedoch meines Wissens nicht.

Zwar konnte bei statistischer Analyse der erhobenen Daten kein direkter Nutzen hinsichtlich des Opioidverbrauchs oder Nebenwirkungen gezeigt werden. Allerdings waren meine persönlichen Erfahrungen bei der Anwendung überwiegend positiv unter dem Aspekt, dass durch die Nutzung des ANI ein Gefühl von Sicherheit vermittelt wurde, auch als eine Art „Feedback“ des eigenen Handelns. Ob dieses „Gefühl der Sicherheit“ nun gerechtfertigt ist oder nicht, ist zu diesem Zeitpunkt nicht abschließend zu beurteilen.

Und auch wenn eine Nozizeptionsmessung wahrscheinlich nicht so linear abzubilden ist, wie es ein dimensionsloser Score zwischen 0-100 suggeriert, so haben bisherigen Studien doch nachweisen können, dass der ANI-Monitor durchaus in der Lage ist, Situationen mit starken Schmerzen sicher zu erkennen bzw. auszuschließen.

Neben dem von uns betrachteten Einsatzbereich „Narkose“ findet sich daher ein weiteres Einsatzgebiet des ANI-Monitors auf der Intensivstation, wo Nozizeption und Wohlbefinden des Patienten aufgrund eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit ebenso wichtige wie schwer erfassbare Parameter darstellen. Da bisherige Untersuchungen auch in diesem Bereich widersprüchliche Ergebnisse zeigten, wären weitere Studien erforderlich, vor allem auch hinsichtlich der Beeinflussung des ANI durch die auf ITS häufig zum Einsatz kommenden Medikamente und der anderen bereits erwähnten Einflussfaktoren.

Denkbar wäre ein Einsatz der Monitore auf der ITS als Feedbackmechanismus für das Pflegepersonal. Auch bekämen Pflege und Ärzte schon einen Überblick über die momentane Situation des Patienten von der Zimmertüre aus. Dies könnte zu einer entspannteren Arbeitssituation auf Intensivstationen bei weit verbreitetem Personal- und Zeitmangel beitragen (Ledowski T., 2019), nicht zuletzt durch die zunehmende Zahl an Isolationspatienten.

Ein weiteres künftiges Einsatzfeld wäre die Verwendung eines Nozizeptionsmonitors im Zusammenhang mit einer automatisierten Analgesie-Pumpe. Eine solche wird aktuell durch die Entwickler des ANI in Lille erforscht (Jonckheere et al., 2018). Die Opioidpumpe ist dabei über ein Computerprogramm mit den Daten des ANI-Monitors gekoppelt und die Laufrate wird automatisch anhand des ANI-Wertes reguliert. Dies macht natürlich nur Sinn, wenn da-

von ausgegangen werden kann, dass der ermittelte ANI-Wert den tatsächlichen Analgetikabedarf widerspiegelt und nicht durch zahlreiche Einflussfaktoren beeinflusst wird.

Auch gibt es seit längeren Bemühungen hin zur automatisierten Analgesie bzw. Anästhesie. So könnte in Form eines geschlossenen Kreissystems (close-loop) nicht nur die Analgesie über ein automatisiertes Nozizeptions-Feedback gesteuert werden, sondern auch die Applikation von vasoaktiven Substanzen und der Narkotika selbst, durch Einbeziehung von Vital- und anderen Parametern (Jeanne et al., 2017). Eine solche Anwendung ist jedoch meiner Meinung nach nie ohne verbleibende menschliche Kontrolle denkbar und dürfte zukünftig noch kontrovers diskutiert werden.

Die Nozizeption und deren objektive Messung bleibt in jedem Falle ein spannendes Feld der Forschung und ein erstrebenswertes Ziel für die Zukunft.

6. Literaturverzeichnis

Abdullayev, U. Ozgur und C. Bulent, „Analgesia Nociception Index: assessment of acute postoperative pain,“ Sociedade Brasileira de Anestesiologia, pp. 1-7, 2019.

Bollag, Ortner, Jelacic, Rivat, Landau und Richebé, „The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris™ analgesia monitor: a pilot study,“ Journal of Clinical Monitoring and Computing, pp. 29: 291-295, 2015.

Boselli, L. Bouvet, G. Begou, S. Torkmani und B. Allaouchiche, „Prediction of hemodynamic reactivity during total intra- venous anesthesia for suspension laryngoscopy using analgesia/nociception index (ANI): a prospective obser- vational study,“ Minerva Anestesiologica, pp. 288-297, 2015.

Boselli, M. Daniela-Ionescu und G. Begou, „Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/noci- ception index (ANI),“ British Journal of Anaesthesia, pp. 1-7, 2013.

Buvanendran, J. Fiala, K. Patel, A. Golden, M. Moric und J. Kroin, „The incidence and severity of postoperative pain following inpatient surgery,“ Pain Med, pp. 2277-2283, 2015.

Changues, T. Tarri und A. Ride, „Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study,“ British Journal of Anaesthesia, p. 119 (4): 812–20, 2017.

Daccache und et al., „A targetet remifentanil administration protocol based on the Analgesia Nociception Index during vascular sugery,“ Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine, pp. 1-13, 2016.

Daccache, M. Jeanne und D. Fletcher, „he Analgesia Nociception Index: Tailoring Opioid Administration,“ International Anaesthesia Research Society, pp. 15-17,2017.

doccheck, [Online]. Available: <https://flexikon.doccheck.com/de/Schmerzskala>. [Zugriff am

23 Juni 2020].

E. Pogatzki-Zahn, D. Segelcke und S. Schug, „Postoperative pain : from mechanisms to treatment,“ *Pain Rep*, p. 2: 588, 2017.

F. Weber, N. Geerts, H. Roeleveld, A. Warmenhoven und C. Liebrand, „The predictive value of the heart rate variability-derived analgesia nociception index in children anaesthetized with sevoflurane: an observational pilot study,“ *European Journal of Pain*, pp. 1597-1605, 2018.

Funke, S. Sauerlaender, H. O. Pinnschmidt, B. C. Saugel, K. Bremer, D. A. Reuter und R. Nitschke, „Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general Anesthesia,“ *Anesthesiology*, pp. 127: 272-283, 2017.

Gall, Champigneulle und Schweitzer, „Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index,“ *British Journal of Anaesthesia*, p. 115 (6): 890–895, 2015.

Gruenewald, S. Willis, O. Brach, M. Kott, M. Steinfath und B. Bein, „Sufentanil administration guided by surgical Plethi index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study,“ *British Journal of Anaesthesia*, pp. 112: 898-905, 2014.

H. Upton, G. Ludbrook, A. Wing und J. Sleigh, „Intraoperative „Analgesia Nociception Index“-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anästhesie in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized clinical Trial,“ *Anesthesia and Analgesia*, pp. 125: 81-90, 2017.

International Association for the Study of Pain (IASP), „[iasp-pain.org](https://www.iasp-pain.org),“ [Online]. Available: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail>. [Zugriff am 20. Januar 2020].

Issa, M. Julien, O. Verdonck, L.-P. Fortier, P. Drolet, P. Richebe und E. Décary, „Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers,“ *Canadian Anesthesiologists' Society*, p. 64:828–835, 2017.

J. Koppenberg und H. Moecke, Pschyrembel Anästhesiologie, AINS: Anästhesiologie, Notfallmedizin und Schmerztherapie, 1. Auflage, Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH, 2014.

J. Szentel, A. Webb, C. Weeraratne, A. Campbell, H. Sivakumar und S. Leong, „Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI) monitoring: a randomized clinical trial,“ *British Journal of Anaesthesia*, pp. 1-6, 2015.

Jeanne, Delecroix, D. Jonckheere, Keribedj, Logier und Tavernier, „Variations of the Analgesia Nociception Index During Propofol Anesthesia for Total Knee Replacement,“ *Clinical Journal of Pain*, pp. 1084-1088, 2014.

Jeanne, R. Logier, J. De Jonckheere und B. Tavernier, „Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia,“ in *International Conference of the IEEE EMBS*, 2009.

Jeanne, Tavernier, Logier und Jonckheere, „Closed-loop Administration of General Anaesthesia: From Sensor to Medical Device,“ *Pharm. Technol. Hosp. Pharm.*, pp. 2: 63-70, 2017.

Jess, Pogatzki-Zahn, Zahn und Meyer-Friessem, „Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index: a randomised volunteer study,“ *European society of Anaesthesiology*, pp. 33: 118-125, 2016.

Jonckheere, Jeanne, Keribedj, Delecroix und Logier, „Closed-loop administration of analgesic drugs based on heart rate variability analysis,“ in *40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2018.

Julien-Marsollier, K. Rachdi und M. Caballero, „Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children,“ *British Journal of Anaesthesia*, pp. 121: 462-468, 2018.

K. Hottenrott, „Grundlagen zur Herzfrequenzvariabilität und Anwendungsmöglichkeiten im Sport,“ in Herzfrequenzvariabilität im Sport-Prevention, Rehabilitation und Training, Hamburg, Czwalina, 202, pp. 9-26.

K. Sriganesh, Theerth, Reddy, Chakrabarti und Rao, „Analgesia nociception index and systemic haemodynamics during anaesthetic induction and tracheal intubation: A secondary analysis of a randomised controlled trial,“ Indian Journal of anaesthesia, pp. 63: 100-105, 2019.

Kommula, S. Bansal und Umamaheswara, „Analgesia nociception index monitoring during supratentorial craniotomy,“ Journal of Neurosurgical Anesthesiology, pp. 31: 57-61, 2019.

L. Le Gall, A. David, P. Carles, S. Leuillet, B. Chastel, C. Fleureau, A. Dewitte und A. Ouattara, „Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study,“ SFAR, pp. 38: 35-39, 2017.

mdoloris.com, [Online]. Available: www.mdoloris.com/de/technologies/ani-analgesia-nociception-index/. [Zugriff am 23. Juni 2020].

medlinq.com, [Online]. Available: <https://www.medlinq.com/anaesthesie-classic.html>. [Zugriff am 01. August 2019].

Meijer, C. H. Martini, S. Broens, M. Boon, M. Niesters, L. Aarts, E. Olofsen, M. van Velzen und A. Dahan, „Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil– Propofol Anesthesia; A Randomized Controlled Trial,“ Anesthesiology, pp. 130: 745-755, 2019.

Migeon, Desgranges, Chassard, Blaise, De Queiroz, Stewart, Cejka, Combet und Rhondali, „Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane,“ Pediatric Anesthesia, pp. 1-6, 2013.

qm-anaesthesie.de, [Online]. Available: <https://www.qm-anaesthesie.de/fachmaterial/downloads/ppp33-fragebogen/10-ppp33-fragebogen-version-050415-dina3/file.html>. [Zugriff am 01. August 2019].

R. Logier, M. Jeanne, J. De Jonckheere, A. Dassonneville, M. Delecroix und B. Tavernier, „PhysioDoloris: a monitoring device for Analgesia / Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis,“ in 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS , Buenos Aires, Argentina, 2010.

rote-liste.de, [Online]. Available: <https://www.rote-liste.de/suche/stoff/049590/Fentanyl>. [Zugriff am 16 Dezember 2020].

Susano, Vide, Ferreira und Amorim, „Effects of varying remifentanil concentrations on Analgesia Nociception Index® under propofol: an observational study,“ Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2020.

T. Ledowski und B. Bein, „Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia,“ Anesth Analg, 2005

T. Ledowski, „Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions,“ British Journal of Anesthesia, pp. 123: 312-321, 2019.

T. Ledowski, J. Stein, S. Albus und B. MacDonald, „The influence of age and sex on the relationship between heart rate variability, haemodynamic variables and subjective measures of acute post-operative pain.,“ European Journal of Anaesthesiology, pp. 433-437, 2011.

T. Ledowski, L. Averhoff, W. Tiong und C. Lee, „Analgesia nociception index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation,“ Acta Anaesthesiol Scand, pp. 58: 74-79, 2013.

tidsskriftet.no, [Online]. Available: <https://tidsskriftet.no/2014/02/sprakspalten/vas-visuell-analog-skala>. [Zugriff am 03 06 2020].

Tirel, Chanavaz, Bansard, Carre´, Ecoffey, Senhadji und Wodey, „Effect of remifentanil with and without atropine on heart rate variability and RR interval in children,“ *Anaesthesia*, pp. 60: 982-989, 2005.

Turan, „Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery,“ *Rev Bras Anesthesiol.*, pp. 67: 370-375, 2017.

Y. Won, Y. Kim, M. Lee und H. Kim, „Usefulness of surgical pleats index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,“ *J Int Med Res*, pp. 46: 4386-4398, 2018.

7. Abkürzungsverzeichnis

ANI	Analgesia Nocizeption Index
ANli	aktueller ANI-Wert
ANIm	Patiententendenz (über 4 Minuten gemittelter ANli)
ANS	Autonomes Nervensystem
ASA	American Society of Anesthesiologists (Klassifikation zur Einschätzung des perioperativen Risikos)
BIS	Bispektraler Index (Bispectral Index)
BPS	Behavior Pain Scale
HE	Hysterektomie
HF	Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität (Heart Rate Variability)
ITS	Intensivstation
LASH	Laparoskopische suprazervikale Hysterektomie
LAVH	Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
MAP	Mittlerer Blutdruck (mean arterial pressure)
MW	Mittelwert
NIBP	Nicht-invasiver Blutdruck (Non invasive blood pressure)
N-PASS	Neonatal pain agitation scale - Score zur Beurteilung von Sedierungstiefe und Schmerzen bei (beatmeten) Neugeborenen
NPV	Negativer Vorhersagewert (negative predictive value)
NRS	Numerische Ratingskala
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting (Übelkeit und Erbrechen)
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
TLH	Totale laparoskopische Hysterektomie
VAS	Visuelle Analogskala
VER-Gruppe	Vergleichsgruppe
VHF	Vorhofflimmern

8. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Einfluss des autonomen Nervensystems (ANS) auf die Herzfrequenz (HF) .	15
Abbildung 2: Einfluss von schmerzhaften Stimuli auf die Atemmuster von RR-Serien	16
Abbildung 3: Darstellung des Frequenzspektrums der Herzfrequenzvariabilität,	17
Abbildung 4: Beispiel einer Spektralanalyse während Allgemeinanästhesie	17
Abbildung 5: EKG-Ableitung und R-Zacken-Detektion	18
Abbildung 6 Messung normalisierter, mittelzentrierter und bandpassgefilterter RR-Reihen	19
Abbildung 7: Interpretation des Indexwertes unter Allgemeinanästhesie	20
Abbildung 8: Anzeige des ANI-Monitors bei laufender Narkose	21
Abbildung 9: Fotografie einer Elektrode mit Platzierungsschema am Brustkorb	21
Abbildung 10: BIS-Elektrode und deren Platzierung auf der Stirn des Patienten	24
Abbildung 11: Visuelle Analog Skala (VAS) zur subjektiven Selbsteinschätzung	25
Abbildung 12: Consort-Diagramm zur Randomisierung	28
Abbildung 13: Flowchart zum Prüfplan	31
Abbildung 14: Intraoperativer Fentanylverbrauch	41
Abbildung 15: Boxplot zum durchschnittlichen intraoperativen Fentanylverbrauch	41
Abbildung 16: Mosaic-Plot zur Verteilung der Boli-Anzahl	42
Abbildung 17: mittleres ANI in beiden Gruppen	43
Abbildung 18: Zeitanteil ANI<50 in % im Gruppenvergleich	43
Abbildung 19: Fentanylwerte adjustiert an Gewicht, Alter und OP-Dauer	44
Abbildung 20: Mittelwerte der NRS-Scores in Ruhe im Verlauf im AWR im Vergleich	45
Abbildung 21: Balkendiagramm zur Häufigkeit von Nebenwirkungen (NW) im AWR;	46
Abbildung 22: Piritramidverbrauch im AWR	48
Abbildung 23: Anzahl vorhandener und fehlender Fragebögen	49
Abbildung 24: Mosaic-Plot zur Patientenzufriedenheit.	50

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht zu klinischen Studien mit ANI bei wachen und narkotisierten Erwachsenen und Kindern	11
Tabelle 2: Demographische Daten; Mittelwert \pm Standardabweichung (min.-max.)	40
Tabelle 3: Fentanyldosierung intraoperativ	41
Tabelle 4: Naloxongabe und Patientenbewegungen pro Gruppe im Vergleich	43
Tabelle 5: Nebenwirkungen im AWR	46
Tabelle 6: Piritramidverbrauch im AWR	47
Tabelle 7: Bolusanzahl, gesamt und pro Gruppe	47
Tabelle 8: Patientenzufriedenheit mit der Schmerztherapie	49
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen auf Station.	50
Tabelle 10: Übersicht zu den aktuell erhältlichen Nozizeptions-Monitoren	63

10. Danksagung

Ich danke **Herrn Prof. Dr. med. Wulf** für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Studie an der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Marburg.

Insbesondere danke ich meinem Chef **Dr. med. A. Fiehn** für seine Betreuung und Unterstützung, welche dieses Vorhaben erst ermöglicht haben.

Herrn **Dr. Mathieu Jeanne** aus Lille danke ich für die Möglichkeit einer Hospitation, die freundliche Beantwortung meiner Fragen und die großzügige Unterstützung mit Fachinformationen und Material.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen **Mitarbeitern** der Diakonie Kliniken Kassel, welche mich bei der Erhebung der Daten unterstützt haben (v.a. in der Prämedikationsambulanz und im Aufwachraum). Nur durch sie war ein solch relativ reibungsloser und zügiger Ablauf überhaupt möglich. Stellvertretend möchte ich mich besonders bei **Anke Chelbi** für die Unterstützung aus dem Bereich der Pflege bedanken.

Für die Organisation im OP-Ablauf danke ich Herrn **Michael Altmann** und Herrn **Valdemar Klinke**.

Für die ausführliche Beratung und Steigerung meiner statistischen Kompetenzen danke ich von ganzem Herzen Herrn **Berthold Stegemann**.

Ringrazio **Silke e Sergio Rubino** per la loro calda ospitalità e motivazione quando avevo così tanto bisogno di loro. Mille Grazie.

Ein großer Dank gebührt **meinen Eltern Ulla und Dr. Klaus Müller**, die mich immer in all meinen Zielen und Träumen bedingungslos unterstützt und mir das Studium überhaupt erst ermöglicht haben.

Ebenso meinem geliebten **Ehemann Dr. J. Kunst**, der mich stets motivierte und durch seine familiäre Unterstützung den zeitlichen Freiraum schaffte, welcher für die Umsetzung einer solchen Arbeit von Nöten ist.

!

!

Meine akademischen Lehrenden in Marburg waren:

Aumüller, Prof. Dr. Gerhard

Baum, Prof. Dr. med. Erika

Fuchs-Winkelmann, Prof. Dr. med. S.

Gerdes, Prof. Dr. med.

Görg, Priv. Doz. Dr. C.

Grzeschik, Prof. Dr. K.-H.

Hertl, Prof. Dr. M.

Klose, Prof. Dr. K.

Kolb-Niemann, Dr. Beate

Koolmann, Prof. Dr. Jan

König, Prof. Dr. A.

Krieg, Prof. Dr. J.-C.

Kroll, Prof. Dr. med.

Lohoff, Prof. Dr. M.

Maier, Prof. Dr. R. F.

Martin, PD Dr. M.

Moll, Prof. Dr. Roland

Mueller, Prof. Dr. Dr. Ulrich

Mutters, Prof. Dr. R.

Oertel, Prof. Dr. med. W.

Opitz, Dr. E.

Renz, Prof. Dr. med. H.

Richter, Prof. Dr. G.

Riße, Prof. Dr. med.

Röhm, Prof. Dr. Klaus-Heinrich

Schäfer, Dr. med.

Schäfer, Prof. Dr. H.

Schmidt, Dr. L.

Schrader, Dr. med. A. J.

Seitz, Prof. Dr. Gunther

Tibesku, PD Dr. med.

Vogelmeier, Prof. Dr. C.

Wagner, Prof. Dr. U.

Werner, Prof. Dr. med. J.

Wulf, Prof. Dr. med. H.

Zemlin, PD Dr. M.

12. Anhang

12.1 Patientenfragebogen Aufwachraum

Untersuchung zur Wertigkeit des Analgesia Nociception Index (ANI) bei Hysterektomien im Hinblick auf den intraoperativen und postoperativen Analgetika Bedarf.

DATENBOGEN AUFWACHRAUM

Bitte erheben Sie bei den Patientinnen während des Aufenthaltes im Aufwachraum alle 15 Min. die NRS Werte in Ruhe / bei Bewegung und tragen diese in diesen Datenbogen ein. Weiterhin dokumentieren Sie bitte die verabreichte Menge der Analgetika sowie eventuell auftretenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Vigilanz-Minderung, Atemnot. Sie helfen uns sehr damit, den Zusammenhang zwischen intraoperativer Analgetika Gabe, dem postoperativen Analgetika Verbrauch und den möglichen Nebenwirkungen besser zu verstehen. Ganz herzlichen Dank für diese zusätzlichen Mühen!

Patienten-Studien
Nummer:

Aufnahme Uhrzeit im Aufwachraum		Messparameter							
	NRS Ruhe	NRS Bewegung	Piritramid in mg	Übelkeit	Erbrechen	Atemnot	Vigilanz Minderung	Sonstiges	
15 Min.									
30 Min.									
45 Min.									
60 Min.									
75 Min.									
90 Min.									
105 Min.									
120 Min.									
135 Min.									
150 Min.									
165 Min.									
180 Min.									
195 Min.									
210 Min.									
225 Min.									
240 Min.									

12.2 Patientenfragebogen Station

Untersuchung zur Wertigkeit des Analgesia Nociception Index (ANI) bei Hysterektomien im Hinblick auf den intraoperativen und postoperativen Analgetika Bedarf

POSTOPERATIVER PATIENTENFRAGEBOGEN

Fragen	Trifft nicht zu	Trifft eher weniger zu	Trifft weitgehend zu	Trifft voll zu
Ich habe nach dem Eingriff schnell wieder die Kontrolle über meinen Körper erlangt				
Ich war nach dem Eingriff zu schwach, mich im Bett aufzurichten, richtig zu schlucken oder zu husten				
Ich war nach dem Eingriff schnell wieder orientiert und konnte mich gut verständlich äußern				
Ich hatte starke Schmerzen im Operationsgebiet				
Ich hatte starke Schmerzen an anderen Körperstellen (z.B. Kopf-, Hals-, Rücken-, Brust- oder Gelenkschmerzen)				
Meine Schmerzen waren außer Kontrolle und hätten noch besser behandelt werden müssen				
Ich hatte Probleme mit der Verdauung				
Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen				
Meine Beschwerden wurden ausreichend beachtet und behandelt				
Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit Ihrer Schmerztherapie?				
Bitte bewerten Sie diese mit einer „Schulnote“ zwischen 1 – 6 1= sehr gut 2=gut 3=befriedigend 4=ausreichend 5=mangelhaft 6=ungenügend				

Wir bedanken uns für Ihre Unterstützung und wünschen Ihnen gute Besserung

In Anlehnung an Eberhard, Kranke, Simon, Celik © PPP33-Fragebogen

12.3 Liste sonstige Nebenwirkungen im Aufwachraum

Notiz im AWR	Fälle
Nifedipin	1
clonidin	7
ondansetron	5
Dolantin	4
Beinkrämpfe	1
Hypertonie	2
Durst	2
Shivering	7
Pat. spricht kein Deutsch	2
Unruhe	2
Halsschmerzen	2
lange Zeit im AWR	2
sehr schläfrig	1
O2-Gabe	26
Schwierige Intub	1
Zu Beginn schlechte Sättigung und nicht erweckbar	1
Blutentnahme	1
Erkältet	1
Novalgin	2
O2, Adipositas p.m.	2
Reaktion auf Dipi mit Schwindel und Atemdepression	1
O2 Therapie auf Station fortsetzen	3
Vomex	1
Sekret Drainage	1
Husten	1

12.4 Mosaic-Plots NRS im Aufwachraum

