Verlaufsentwicklung des nozizpetiven Flexorenreflexes bei kardiochirugischen Patient*innen

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg – Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften – zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.)

Genehmigte Dissertation

Von Felix Borngässer

Geboren am 22.07.1992 in Bad Kreuznach

Gutachter*in:	Prof. Dr. med. Andreas Martens
Zweitgutachter*in:	Prof. Dr. med. Eberhard Barth
Tag der Disputation:	04.06.2026
Erstbetreuer:	PD Dr. med Ulf Günther DESA EDIC MHBA
Zweitbetreuer:	PD Dr. med Carsten Bantel PhD FRCA FFPMRCA
Kontaktdaten:	Felix Borngässer
	26135 Oldenburg
	Mobil:
	eMail: felix.borngaesser@uol.de
Zugrunde liegende Publikation:	Borngaesser F, Bantel C, Dewald O, Book M, Weyland A, Guenther U. *Changes of the nociceptive flexion reflex threshold in patients undergoing cardiac surgery-a prospective clinical pilot study.* J Clin Monit Comput. 2023 Jun;37(3):873-880. doi: 10.1007/s10877-022-00958-3. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36565408.

Für meine Eltern, meine
größten Vorbilder und
Lehrenden. Danke für alles,
was Ihr mir mit auf den Weg
gegeben habt.

Inhalt

Abbildungsverzeichnis 4
Abkürzungsverzeichnis 5
Einleitung 7
Schmerz und Nozizeption 7
Schmerz im klinischen Alltag 7
(Anti-)Nozizeption in Narkose 8
Schmerzerfassung: Status Quo 8
Methoden zur Erfassung des intraoperativen nozizeptiven Niveaus 10
Der Nociceptive Flexion Reflex (NFR) 16
Die klinischen Messgrößen: Der NFRT und die Amplitude der RIII-Komponente 18
Entwicklung der klinischen Messmethode 20
Vorteile der NFRT Erfassung gegenüber anderen Messmethoden der Nozizeption 23
Nachteile der NFRT Erfassung: Wissenschaftliche Limitationen und Einschränkungen im klinischen Alltag 23
Zielsetzung dieser Studie 24
Material und Methoden 25
Studiendesign 25
Studienteilnehmer*innen 25
Datenerhebung und Messablauf 26
NFRT-Messung 27
Neuromonitoring zum Ausschluss von anhaltender neuromuskulärer Blockade 28
Stimmgabeltest nach Rydel und Seiffer zum Screening auf Polyneuropathie 28
Datenerfassung und statistische Analyse 29
Ergebnisse 30
Diskussion 33
Quellenverzeichnis 39

Darstellung des Eigenanteils am Forschungsprojekt 62
Vorbereitungsphase 62
Konzeption der Studie 62
Ethikantrag 63
Anmeldung im Deutschen Register für klinische Studien 63
Durchführungsphase 63
Datenanalyse und Diskussion der Ergebnisse 64
Publikation der Ergebnisse 65
Erklärung über die Selbstanfertigung der Arbeit 66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EMG Kurve des M. biceps femoris nach Stimulation am N. suralis. 18
Abbildung 2: Ansicht des Paintracker Displays. 21
Abbildung 3: Studienablauf 26
Abbildung 4: Messaufbau zur NFRT-Bestimmung 28
Abbildung 5: Studiendiagramm 30

Abkürzungsverzeichnis

In alphabetischer Reihenfolge

AINS	=	Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie
ANI	=	Analgesia Nociception Index ©
ASA	=	American Society of Anesthesiologists
AVR	=	Aortic Valve Replacement (Aortenklappenersatz)
BIS	=	Bispektral Index ©
BPS	=	Behavioral Pain Scale
CABG	=	Coronary artery bypass graft (Coronar-Bypass Operation)
CAM-ICU	=	Cognitive Assessment Method for Intensive Care Unit
CPOT	=	Critical Care Pain Observation Tool
CVI	=	Composite Variability Index ©
DGAI	=	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivtherapie
DRKS	=	Deutsches Register für klinische Studien
EEG	=	Elektoencephalograph(ie)
EKG	=	Elektrokardiograph(ie)
EMG	=	Elektromyograph(ie)
FRA	=	Flexion Reflex Afferent
HF	=	Herzfrequenz
HRV	=	Heartratevariability
ISI	=	Interstimulus-Intervall
LFC	=	Longitudinales Forschungscurriculum
NFR	=	Nociceptive Flexion Reflex

NFRT	=	Nociceptive Flexion Reflex Threshold
NoL	=	Nociception Level Index ©
NRS	=	Numerische Rangskala
NSCF	=	Number of Skin Conductance Fluctuations
NSRI	=	Noxious Stimuli Response Index (NSRI)
PONV	=	Postoperative Nausea and Vomiting
PPG	=	Pulsplethysmograph(ie)
RASS	=	Richmond Agitation and Sedation Scale
RN	=	Response Index of Nociception
SPI	=	Surgical Pleth Index © (ehemals Surgical Stress Index)
SSI	=	Surgical Stress Index © (mittlerweile Surgical Pleth Index)
TOF	=	Train of four (Relaxometrie)
TIVA	=	Total intravenöse Anästhesie
VRS	=	Verbale Ratingskala

Einleitung

Schmerz und Nozizeption

Schmerz ist nach der Definition der International Association for the Study of Pain und der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. “ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“[1, 2]. Per Definition handelt es sich hierbei um einen Prozess, der Erlebnisfähigkeit erfordert. Bewusstlose Patient*innen können keinen Schmerz empfinden.

Die unbewusste Verarbeitung eines physischen, potenziell schädigenden Reizes durch spezifische Sensoren („Nozizeptoren“) bezeichnet man als Nozizeption[13].

Die subjektive Wahrnehmung eines solches Reizes als Schmerz unterliegt dem Einfluss vieler Faktoren und wird im bio-psycho-sozialen Schmerzmodell zusammengefasst[2, 4, 5]. Hierbei wird davon ausgegangen, dass jede Person Schmerz individuell anders wahrnimmt. Neben der rein physiologischen, bio-mechanischen Komponente einer Gewebeschädigung bzw. schmerzbedingten Dysfunktion trägt es sowohl mentalen als auch sozialen Faktoren des Schmerz-Erlebnisses Rechnung. Es stellt das gesamte Individuum in den Mittelpunkt[5]. Das bedingt kurz gesprochen: Ein definierter nozizeptiver Reiz verursacht bei verschiedenen Personen unter Umständen unterschiedlich intensiven Schmerz. Nozizeption ist nur ein Bestandteil der Schmerzentstehung.

Schmerz im klinischen Alltag

Schmerz ist in der klinischen Praxis ein alltägliches Phänomen. Besonders postoperativer Schmerz begegnet dem medizinischem Personal als häufiges und oft zu wenig adressiertes Problem[6, 7]. Im Mittel geben 30% der Patient*innen am ersten postoperativen Tag moderate oder starken Schmerz an. Meissner et al. beschreiben dies als ein klares Versagen des Schmerzmanagements und betonen die Notwendigkeit der adäquaten Schmerztherapie für alle postoperativen Patient*innen[8]. In einer großen Registerstudie (QUIPS = Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie) zeigten sich auch in Deutschland große qualitative Unterschiede in der postoperativen Schmerzversorgung[9]. Dies triff auch in der Herzchirurgie zu, in der postoperativer Schmerz ein häufiges Problem darstellen[10].

Es ist davon auszugehen, dass postoperativer Schmerz zu vermehrten kardiovaskulären und pulmonalen Komplikationen führt, den Heilungsprozess verzögert und die Patient*innen-Zufriedenheit reduziert[11–14]. Weiterhin erhöhet starker postoperativer Schmerz das Risiko für einen anhaltenden bzw. chronischen Schmerz nach Operation[6, 15, 16]. Dies gilt auch in der Herzchirurgie[17]. Entsprechend zählt eine suffiziente Akut-Schmerztherapie zu den präventiven sowie kurativen Grundpfeilern einer guten anästhesiologischen Versorgung in jeder operativen Fachrichtung.

(Anti-)Nozizeption in Narkose

Unter Allgemeinanästhesie ist das Bewusstsein per Definition ausgeschaltet[18], was das Empfinden von Schmerz unmöglich macht (vgl. o.). Für Nozizeption gilt dies allerdings nicht[19, 20]. Weiterhin bestehen (patho-)physiologische Abläufe, die durch nozizeptive Reize ausgelöst werden: Überschießende Nozizeption in Narkose kann neben schlechteren Operationsbedingungen durch etwaige Bewegungsreaktionen[21] eine Stressantwort des Körpers bedingen, in deren Folge es zu hämodynamischer Instabilität[19] sowie Beeinträchtigung des Hormonhaushaltes[22] kommen kann. Es wird weiterhin diskutiert, dass unzureichende intraoperative Antinozizeption das Anhalten von postoperativem Schmerz bzw. die Chronifizierung von Schmerz begünstigen kann[23].

Allerdings bringt auch eine relative Überdosierung antinozizeptiver Medikamente Nebenwirkungen mit sich. Manche davon sind direkt dosisabhängig. Höhere Opioid-Dosen sind u.a. mit einer höheren Rate an postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)[24, 25], Obstipation[26] und Atemdepression[27] vergesellschaftet. Besondere Aufmerksamkeit verdienen außerdem die Ausbildung einer akuten Opioid-Toleranz mit konsekutivem, postoperativem Mehrbedarf bzw. erhöhten Schmerzintensität [16, 28, 29] und die Entwicklung eines postoperativen Delirs[30–32].

Die Maxime der anästhesiologischen Versorgung muss in Zusammenschau also sein, eine adäquate Antinozizeption mit gleichzeitig möglichst wenig bzw. gering ausgeprägten vermeidbaren Nebenwirkungen zu gewährleisten.

Schmerzerfassung: Status Quo

Um eine adäquate, individuell angepasste Schmerztherapie sicherzustellen, ist die möglichst gründliche Erfassung von Schmerz unumgänglich. Den Goldstandard der Schmerzerfassung

stellt die Selbsteinschätzung durch die Patient*innen dar, hierzu wird im klinischen Alltag häufig eine Numerische Rangskala (NRS) verwendet[33]. Ebenfalls häufig findet eine Verbale Ratingskala (VRS) zum besseren Verständnis Verwendung. Die Zusammenführung beider Skalen wird meist von 0 (gar kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) definiert, wobei folgende Abstufungen auf der NRS geläufig sind: 1-3 „leichter Schmerz", 4-6 „moderater Schmerz" und 7-10 „starker Schmerz"[33]. Da diese Messmethoden dem bio-psycho-sozialen-Schmerzmodell nicht voll Rechnung tragen empfiehlt die Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) zusätzlich die Erfassung von körperlicher, sowie emotionaler Funktionalität, Zufriedenheit, Begleitsymptomen und Risikoprofil der Patient*innen anhand validierter Scores bzw. Fragebögen[33, 34]. Im klinischen Alltag hat sich allerdings die Eigeneinschätzung der Patient*innen mittels NRS/VRS jeweils in Ruhe und bei Belastung aufgrund der schnelleren und einfacheren Durchführbarkeit durchgesetzt. Dies findet Abbildung in der entsprechenden S3 Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivtherapie (DGAI) „Behandlung akuter postoperativer posttraumatischer Schmerzen"[35]. Eine ausführliche Erfassung der individuellen Schmerzqualität entsprechend den IMMPACT Empfehlungen bleibt meistens der Evaluation im Rahmen einer speziellen individualisierten Schmerztherapie vorbehalten.

Eine Bewertung der Schmerzintensität mittels NRS bzw. VRS ist jedoch nur bei Patient*innen möglich, die im Stande sind, eine adäquate Antwort zu geben. Perioperativ ist dies nicht immer gegeben: kognitive Beeinträchtigungen wie Demenz[36, 37] oder Delir[38], Sprachbarrieren, oder der bewusstlose Zustand in Allgemeinanästhesie/Sedierung können die Erfassung und Bewertung der genannten Skalen erschweren, beeinflussen oder sogar unmöglich machen. Während eine Sprachbarriere durch suffiziente Übersetzung gegebenenfalls einfacher zu überwinden ist, stellt die Schmerzerfassung bei Patient*innen mit verändertem Bewusstseinszustand eine komplexe Herausforderung dar. Bei leichter kognitiver Beeinträchtigung können die oben bereits erwähnten Werkzeuge unter besonderer Vorsicht Anwendung finden[36]. Im Stadium fortgeschrittener Demenz existieren eigene validierte Werkzeuge zur Schmerzerfassung[37, 39]. Für nicht-wache Patient*innen hat sich eine Fremdbeurteilung mittels vehaltensbasierter Beobachtungsskalen wie der Behavioural Pain Scale (BPS) oder dem Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) etabliert. Es existieren validierte Versionen für intubierte[40–42] und nicht-intubierte Patient*innen[42, 43]. Da es sich

hierbei einerseits um eine Fremdbeurteilung handelt und andererseits nur anhand des Verhaltensmusters bepunktet wird, kann nicht das volle Ausmaß des Schmerzes erfasst werden. Zum Beispiel würde ein*e Patient*in mit neuromuskulärer Blockade aber vorhandenem Bewusstsein einen niedrigen Wert auf der BPS oder dem CPOT zugeteilt bekommen, obwohl dieser unter Umständen nicht korrekt ist.

Die inkomplette Abbildung von Schmerz durch diese Skalen stellt eine große Herausforderung sowohl in der wissenschaftlichen Evaluation als auch für die individualisierte Therapie dar. Weder NRS[44] noch BPS sind perfekte Instrumente. Speziell letztere bildet Schmerz nicht als subjektives Empfinden ab, da eine Fremdbeurteilung erfolgt. Für die BPS hat sich außerdem gezeigt, dass sie deutlich Beobachter*innen abhängig ist[42, 45]. Dennoch haben sich beide, wie oben beschrieben, als Standard etabliert. Die Validierung neuer Messmethoden wird durch die schlechte interindividuelle Vergleichbarkeit dieses Standards weiter erschwert[46]: Die hohe Inter-Rater-Variabilität zwischen Einzelmessungen und die hohe individuellen Unterschiede zwischen Patient*innen verringern die Reliabilität. Das Bio-Psycho-Soziale Schmerzmodell wird nur unzureichend abgebildet und ein Vergleich zum Goldstandard, der Eigenangabe der Patient*innen unterliegt durch externe Begutachtung einem Bias.

Methoden zur Erfassung des intraoperativen nozizeptiven Niveaus

In den Phasen unterschiedlich starker nozizeptiver Reize während einer Operation ist es notwendig das nozizeptive Niveau abzuschätzen zu können. Zur Sicherstellung einer ausreichenden Antinozizeption verlassen sich Anästhesist*innen in den Korridoren der vorgegebenen Medikamentendosierungen auf Surrogatparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Lakrimation, Schwitzen und Bewegungsreaktionen. Anhand dieser muss versucht werden, die Notwendigkeit einer Dosisanpassung antinozizeptiver Medikamente abzugeschätzen [46–48].

Erschwert wird dies durch äußere Einflüsse auf die oben genannten Surrogatparameter, was die Dosierung antinozizeptiver Medikamente verkompliziert: Die dauerhafte Einnahme antihypertensiver Medikamente haben direkten Einfluss auf die Blutdruckentwicklung in Narkose[49]. Beta-Blocker erschweren das Heranziehen der Herzfrequenz zur Abschätzung der nozizeptiven Reize[50, 51]. In der Herzchirurgie gibt es durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine Phasen ganz ohne eigenen Kreislauf. Lakrimation und Schwitzen stehen operationsbedingt je nach Zugänglichkeit der Patient*innen für die Anästhesist*innen als

Parameter nicht zur Verfügung. Zuletzt werden Bewegungsreaktionen häufig durch die Wirkung von Muskelrelaxanzien blockiert.

Das betont den Bedarf der Objektivierung des Analgesie-Bedarfs. In den letzten Jahren wurden neue Methoden entwickelt, die ebendies ermöglichen sollen: Die intraoperative Dosierung der antinozizeptiven Medikation anhand objektiver Messwerte.
Einige Methoden verwenden bekannte Surrogatparameter und errechnen daraus einen kombinierten Index (z.B. Response Index of Nociception[52] oder qNOX[53], vgl. Tabelle 1 und 2). Dieser soll durch die Zusammenfassung der Werte eine präzisere Steuerung der Medikamente im Vergleich zur menschlichen Abschätzung gewährleisten. Andere Ansätze mit dem selben Ziel beschäftigen sich mit dem veränderten Einsatz bekannter Methoden oder der Etablierung neuer Instrumente, wie der z.B. Messung der Pupillenweite oder der Veränderung der Leitfähigkeit der Haut[46, 54] (vgl. Tabelle 1 und 3).

Im Folgenden sollen beispielhaft einige intraoperativ bereits erprobte Indices[46, 54, 55]erläutert werden. Eine Übersicht der erwähnten Methoden sowie ihrer dezidierten Vor- und Nachteile bieten Tabelle 1, 2 und 3.

Der Herzrhythmus findet als Surrogat der Nozizeption in vielen Scores Anwendung. Eine jeweilige Sonderposition nehmen die Herzfrequenzvariablität[56] und Pulsmessung mittels Fingerplethysmographie[57] ein, die ebenfalls bereits lange als Surrogaten der Nozizeption geläufig ist. Sowohl der Response Index of Nociception (RN)[52], der Surgical Pleth Index (SPI, früher SSI: Surgical Stress Index, beide GE Healthcare, Solingen, Germany)[58], als auch der Analgesia Nociception Index (ANI; MDoloris Medical Systems, Loos, France)[59] sowie der Nociception Level Index (NoL)[60] verwenden den Herzrhythmus in ihren Algorithmen. Im Falle des RN wird der Index zusätzlich um Messwerte aus Elektroencephalographie (EEG) und Elektromyographie (EMG) (State Entropy und Response Entropy, GE Healthcare, Solingen Germany), im Falle des NoL durch Erfassung der Hautleitfähigkeit (vgl. unten) ergänzt[52, 60]

Dagegen verwenden der Composite Variability Index (CVI; früher Covidien, mittlerweile Medtronic, Dublin, Irland)[61] sowie der sogenannte qNOX (Quantium Medical, Barcelona, Spanien)[53] ausschließlich Daten aus EMG und EEG.

Drei weitere besprochene Methoden sind der Noxious Stimuli Response Index (NSRI)[62], die Messung der Hautleitfähigkeit[63] und die Messung der Pupillenweite (Pupillometrie)[64, 65]. Ersterer soll, basierend auf einem mathematischen pharmakologischen Modell der Wirkung

von Propofol und Remifentanil die Wahrscheinlichkeit der Unterdrückung einer Reaktion auf eigentlich schmerzhafte Reize angeben[62]. Die Hautleitfähigkeit und Pupillenweite sind hingegen bekannte Abbilder der Aktivität des vegetativen Nervensystems[66–69]. Die Erfassung der Hautleitfähigkeit sowie ihrer Veränderung in Narkose konnte in die Entwicklung eines kommerziell erhältlichen Geräts münden (MedStorm's PainSensor PAM ©, MedStorm Innovation, Oslo, Norwegen), welche über einen ausgegebenen Score die Intensität aktueller nozizeptiver Stimuli geben soll. Die Pupillometrie bzw. der im Forschungsverlauf entstandene Pupillary Pain Index (PPI)[70] sollen ebenfalls einen direkten Anhalt für den aktuellen nozizeptiven Stress der Patient*innen geben können.

Tabelle 1: Aufführung einzelner Nozizeptionsdetektoren und deren jeweiliger Parameter

SCORE	EKG	PPG	EMG	EEG	HAUTLEIT-FÄHIGKEIT	PHARMAKO-LOGISCHES MODELL	PUPILLEN-REAKTION
RN	X	X	X	X			
SPI/SSI	X	X					
ANI	X						
CVI			X	X			
QNOX			X	X			
NOL	X	X			X		
NSRI						X	
PAM					X		
PPI							X

ANI, Analgesia Nociception Index; CVI, Composite Variability Index; EEG, Elektroencephalographie; EKG, Elektrokardiographie; EMG, Elektromyographie; NoL, Nociception Level Index; NSRI, Noxious Stimuli Response Index; PAM, MedStorm's PainSensor; PPG, Pulsplethysmography; PPI, Pupillary Pain Index; RN, Response Index of Nociception; SPI, Surgical Pleth Index; SSI, Surgical Stress Index

Tabelle 2: Scores mit EKG, EMG und EEG Parametern, Erklarung sowie Vor- und Nachteile

SCORE	PARAMETER	VORTEILE	NACHTEILE

RN	R-R-Abstand im EKG, PPG-Variabilität, EEG, EMG	Mathematischer Algorithmus der theoretisch retrospektiv nachvollziehbar wäre Scheint Bewegungsreaktionen gut vorherzusagen[71]	Grundlage der Entwicklung war ein nicht validierter Score[52] Beeinflussung durch iatrogene Veränderung der Herzrhythmik (z.B. Schrittmacher, Beta-Blocker) Datenlage insgesamt schwach
SPI/SSI	Zeitlicher Abstand zwischen elektrischer Herzaktion und Pulswellen-aufzeichnung	Stabile Korrelation mit Opioid-Applikation (Abfall) und nozizeptiven Reizen (Anstieg) in Narkose[72–77] Zuverlässige Vorhersage von Bewegungs- und Kreislaufreaktion[75, 78] In manchen Studien konnte durch seine Verwendung die Gesamtdosis intraoperativ verwendeter Opioide reduziert werden[79–82]	Teilweise widersprüchliche Forschungsergebnisse zu klinischem Nutzen[83–86] Kein Effekt auf postoperativen Schmerz oder PONV bei Steuerung der intraoperativen Analgetika Dosierung durch den Score[79–81, 85, 86] Beeinflussung durch iatrogene Veränderung der Herzrhythmik[87, 88] Ausschließlich in Narkose anwendbar[89–91]
ANI	HRV	Gute Erkennung nozizeptiver Reize in Narkose[75, 92–95] Dosierung der intraoperativen Analgetika scheint klinischer Abschatzung mindestens gleichwertig[96, 97] Mehrere RCTs verfügbar	klinischer Nutzen nicht zweifelsfrei aufgezeigt[98, 99] Beeinflussung durch iatrogene Veränderung der Herzrhythmik Ausschließlich in Narkose anwendbar[100–102]
CVI	EMG und EEG		Konnte in klinischen Studien keine sichere Detektion von nozizeptiven Reizen zeigen[61, 103–105]
QNOX	EMG und EEG	Korrelation mit Analgetika-Applikation (Abfall) und nozizeptiven Reizen (Anstieg) in Narkose[53, 106–109]	Teilweise widersprüchliche Forschungsergebnisse zu klinischem Nutzen[110] Einigen Studien mit Anzeige von Interessenskonflikten[53, 106]

NOL	HF, HRV, PPG-Amplitude, Veränderung der Hautleitfähigkeit	Stabile Korrelation mit Opioid-Applikation (Abfall) und nozizeptiven Reizen (Anstieg) in Narkose[111–113]	Teilweise widersprüchliche Forschungsergebnisse zu klinischem Nutzen[86, 114] Vorhandene positive Studien zeigen sämtlich Interessenskonflikte an[60, 111–113, 115]

ANI Analgesia Nociception Index; BIS, Bispektralindex; CVI, Composite Variability Index; EEG, Elektroencephalographie; EKG, Elektrokardiogramm; EMG Elektromyographie; HF, Herzfrequenz; HRV, Herzfrequenzvariabilitat; NoL, Nociception Level Index; PONV, postoperative Übelkeit und Erbrechen; PPG, Pulsplethysmographie; RCT, Randomized Control Trial; RN Response Index Nociception; SPI, Surgical Pleth Index; SSI, Surgical Stress Index;

Tabelle 3: Weitere Scores zur Nozizeptionserfassung sowie Vor- und Nachteile

SCORE	PARAMETER	VORTEILE	NACHTEILE
NSRI	Angabe der Wahrscheinlichkeit der Reaktions-unterdrückung auf Basis der Dosierung der applizierten Medikamente	Unabhängig von Beeinflussung der Messvariablen, da ausschließlich zugeführte Medikamente erfasst werden[62, 116]	Anwendung nur im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie mit bestimmten Medikamenten[62, 116] Idealwert bisher nicht validiert[103] Datenlage insgesamt schwach
PAM	Veränderung der Hautleitfähigkeit	Anwendung bei narkotisierten Patient*innen während einer Operation[63, 117, 118], bei sedierten Patient*innen auf Intensivstation[119] und bei Wachen[120–122] möglich Gute Korrelation mit Reaktion auf nozizeptive Stimuli[120–125] Keine Beeinflussung durch Veränderung von Vitalparametern	Teilweise widersprüchliche Forschungsergebnisse[89, 126–131] Teilweise stark unterschiedliche Methodik der eingebrachten Studien[124, 127, 129, 131] Einigen Studien mit Anzeige von Interessenskonflikten[63, 89, 121, 122, 128, 132]
PUPILLOMETRIE	Durchmesser der Pupille und deren Veränderung auf Stimuli	Stabile Korrelation mit Opioid-Applikation (Anstieg) und nozizeptiven Reizen (Abfall) in Narkose[64, 65, 84, 133–139] PPI als einheitlicher Score validiert[70, 140–142]	Wechselwirkung mit anderen Medikamenten[143, 144] Teilweise widersprüchliche Forschungsergebnisse zu klinischem Nutzen[86, 114, 141, 142, 145]

NSRI, Noxious Stimuli Response Index; PAM, MedStorm's PainSensor; PPI Pupillary Pain Index

In den letzten Jahren hat sich eine weitere vielversprechende zur Abschätzung der Nozizeption herauskristallisiert: Die Messung des sog. Nociceptive Flexion Reflex (NFR) bzw. seiner Reizschwelle, dem NFRT (Nociceptive Flexion Reflex Threshold), welche/-r auch Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist. Er wird im folgenden Kapitel näher beleuchtet.

Der Nociceptive Flexion Reflex (NFR)

Der Nozizeptive Flexorenreflex wurde erstmals durch Sherrington 1910 an Ratten beschrieben[146] und seit dem intensiv beforscht. Zusammenfassend handelt es sich um einen polysynaptischen, im Rückenmark mehrsegmental verschalteten und umfassend modulierten Schutzreflex, der auch am Menschen existiert und eine Rückzugbewegung der jeweiligen Extremität auf einen nozizeptive Stimulus bedingt[147–154].

Am Menschen wurde insbesondere der NFR der unteren Extremität beforscht. Wenngleich er ebenfalls an den oberen Extremitäten existiert, so gilt er hier als insgesamt komplexer in Auslösung und Modulation[155, 156]. In der klinisch medizinischen Forschung findet er praktisch keine Anwendung. Dies mag einerseits an seiner hier höheren Komplexität und andererseits an der weniger vorhandenen klinischen Expertise im Vergleich zu den Reflexen der unteren Extremität liegen. Im Bereich des Beins hat sich die Aufzeichnung des Reflexes am M. biceps femoris etabliert[46, 55, 153, 157, 158]. Die Messungen am M. tibialis anterior und an verschiedenen Fußmuskeln haben sich, nach mehrmaliger Beschreibung und Anwendung der jeweiligen Methodik [148, 159–161] klinisch nicht durchgesetzt.

Allen diesen nozizeptiven Reflexen ist gemein, dass sie eine Rückzugsbewegung der entsprechenden Extremität auslösen, weg vom als potenziell schädlich erkannten Stimulus. Intensität und Richtung der Reflexantwort hängen dabei maßgeblich vom Ort der Stimulation ab[152, 159, 161]. Einzelne Areale, die die gleiche muskuläre Rückzugsantwort bedingen, geben die gesammelten nozizeptiven Eindrücke als sog. Flexion Reflex Afferents (FRAs) an spinale Interneuronen weiter[152, 162]. Die so definierten nozizeptiven rezeptiven Felder geben Informationen von Nozizeptoren, aber auch von nicht-nozizeptiven Mechanorezeptoren der Haut sowie aus dem muskuloskelettalen propriozeptiven System[163] weiter. Wird über die FRAs ein NFR ausgelöst, so kommt es neben der Flexion der spezifischen ipsilateralen Muskeln[164, 165] auch zu kontralateralen Extensionsbewegungen[146], um eine möglichst präzise motorische

Antwort auf den potenziell schädlichen Stimulus bei gleichzeitig anhaltender posturaler Stabilität zu gewährleisten. Deswegen wird der NFR in der Literatur häufig auch präziser als Rückzugsreflex („withdrawal reflex“) bezeichnet. Aufgrund der etablierten Nomenklatur der aktuellen Veröffentlichungen klinischer Daten wird in dieser Arbeit dennoch der Begriff nozizeptiver Flexorenreflex verwendet.

Entsprechend der gängigsten Methodik und der Validierung des verwendeten Messinstruments bezieht sich die folgende beispielhafte Darstellung des NFR auf eine Auslösung über dem N. suralis und seine Reflexantwort am ipsilateralen M. biceps femoris: Durch die Stimulation folgt auf die Afferenzen eine zweiteilige Antwort, die in der Literatur in RII und RIII aufgeteilt wird (vgl. Abb. 1). Hierbei handelt es sich um motorische Reaktionen der angesteuerten Muskulatur mit unterschiedlicher Latenz, die mittels Elektromyogramms (EMG) erfassbar sind[148, 166]. Die mit ca. 40-60ms[157] schnellere RII-Komponente erhält aufgrund ihres nicht rein nozizeptiven Charakters zur Bestimmung der nozizeptiven Niveaus weniger Aufmerksamkeit in der klinischen Forschung und soll hier nur der Vollständigkeit halber Erwähnung finden.

Die RIII-Komponente hingegen ist das Kernelement der heutigen Methode zur Bestimmung des Schwellenwertes des NFR. Mit einer Latenz von ca. 85-120ms ist sie langsamer als die RII Komponente[157], variiert aber je nach Definition (z.B. Rhudy und France 2006: 90-150ms)[167]. Sie wird maßgeblich über Aδ-Fasern vermittelt und gilt als nozizeptionsspezifisch[149, 151, 168, 169]. Weiterhin spielen C-Fasern bei ihrer Modulation eine Rolle[170].

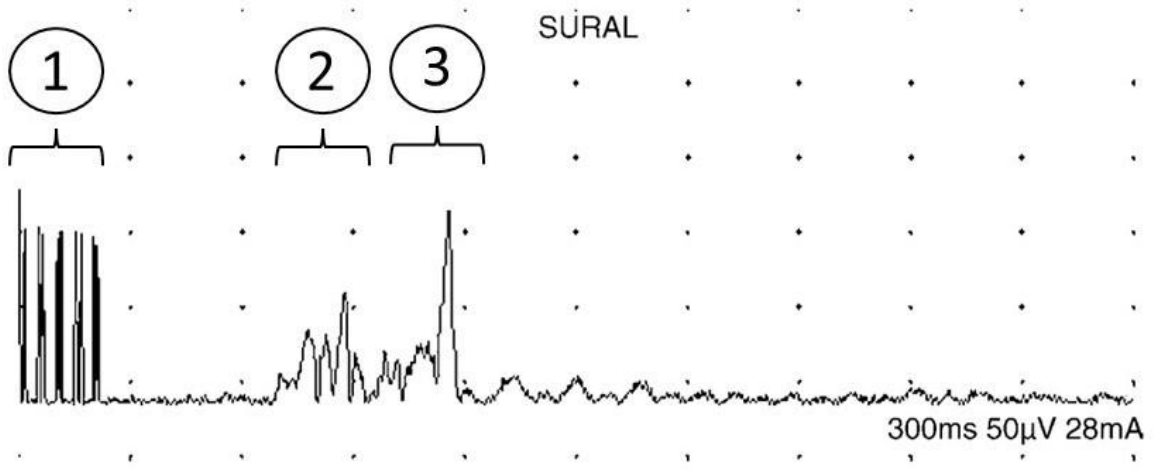

Abbildung 1: EMG-Kurve des M. biceps femoris nach Stimulation am N. suralis.
(1) Stimulation mit fünf 1ms langen Impulsen, (2) unspezifische RII-Komponente des NFR,
(3) nozizeptionsspezifische RIII Komponente des NFR (aus: Sandrini et al 2005[157], ergänzend beschriftet)

Für die Auslösung des NFR sind bereits die neurophysiologischen Phänomene der Habituation[148, 150] und zeitlichen Summation beschrieben. Beide haben auch Einfluss auf die jeweilige Reizschwelle und die Reflexamplitude.

Es ist nachgewiesen, dass eine Abschwächung der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation auftritt (= Habituation). Das heißt, bei mehrfacher Aktivierung des NFR fällt die Amplitude der RIII-Komponente in der Folge niedriger aus[148]. Ein längeres Intervall zwischen einzelnen Stimuli bedingt eine mildere Habituation. Von Dincklage und Kolleg*innen schlagen deswegen ein Interstimulus-Intervall (ISI) von 3-6s vor[171]. Schwächere Stimuli führen eher zu Habituation als stärkere[171, 172]. Die Reizschwelle bleibt hiervon unbeeinflusst. Der Habituationseffekt wird allerdings durch eine zufällige Variation der Stimulationsabstände vermindert[173].

Andererseits können sehr schnell aufeinander folgende schwache Stimuli eine Reflexantwort bedingen, auch wenn die eigentlich notwendige Reizschwelle durch keine der Einzelstimulationen erreicht wird. Dieses Phänomen bezeichnet man als zeitliche Summation. Dies bedingt außerdem eine verstärkte Reflexantwort im Sinne einer erhöhten RIII-Amplitude[169, 174]. Eine Stimulationsfrequenz von 2,0Hz wird durch Terry et al. als ideale Stimulationsfrequenz zur Nutzung der zeitlichen Summation postuliert[175]. Diese liegt allerdings deutlich oberhalb der Frequenz zur Habituationsvermeidung (vgl. oben).

Die klinischen Messgrößen: Der NFRT und die Amplitude der RIII-Komponente

Die Reizschwelle, ab der die RIII-Komponente auslösbar ist, wird als Nociceptive Flexion Reflex Threshold (NFRT) bezeichnet. Hierbei hat sich die bereits oben erwähnte Methode der elektrischen Simulation des N. suralis mit EMG-Aufzeichnung am lateralen M. biceps femoris bewährt. Die Erkenntnis der Nozizeptionsspezifität der RIII-Komponente ermöglichte neue Ansätze in der Schmerzforschung und in den folgenden Jahren wurde das Wissen um den NFRT und die bedingte Reflexantwort weiter ausgebaut.

Shahani und Young stellten heraus, dass die Amplitude der nozizeptionsspezifischen RIII Komponente mit der Stimulusstärke korreliert, die zur Auslösung des Reflexes angewendet wird: Ein stärkerer Stimulus bedingt eine höhere Amplitude der Reflexantwort im EMG[148].

Weiterhin gilt als sicher, dass der interindividuell unterschiedliche NFRT[158, 171] eng mit der persönlichen Schmerzschwelle von Proband*innen korreliert[176–180]. Zudem liegt die individuelle Schmerzschwelle oft, je nach Definition derselben, unterhalb der Auslöseschwelle des NFRT, was eine klinische Anwendung erleichtert[158, 171]. Dennoch muss betont werden, dass die Stimulation durch die Proband*innen eher als unangenehm empfunden wird.

Zahlreiche Studien untersuchten Einflüsse auf den NFR: So beeinflussen Körperhaltung, Bewegung, Anstrengung, Stand des Menstruationszyklus bei Frauen sowie der zirkadiane Rhythmus die Reflexschwelle und das Alter der Proband*innen den NFRT[157]. Diese Einflüsse sind in den bisherigen klinischen Studien, ebenso wie in der hier vorliegenden, allerdings nur selten ausführlich bedacht worden. Sicherlich auch, weil ihr Einfluss im Vergleich zum medikamentösen als klein bezeichnet werden kann. Zusätzlich muss man in Studien, die den klinischen Alltag begleiten, eine deutlich erhöhte Komplexität in der Umsetzung annehmen. Der Benefit eines entsprechend höheren Aufwands bei Bedenken aller Einflussfaktoren ist angesichts dessen mindestens zu hinterfragen.

Neben den genannten Einflüssen sind auch der Effekt von Medikamenten auf den NFR und seine Auslöseschwelle untersucht: Opioide verursachen in mehreren Studien einen Anstieg des NFRT sowie eine verringerte Reflexamplitude: Für Morphin[181, 182] ist im nicht-klinischen Setting eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen, die durch den Opioid-Antagonisten Naloxon reversierbar ist[182]. Weiterhin ist eine deutliche Erhöhungen des NFRT durch Dermorphin[183] und Fentanyl[184] in experimentellen Untersuchungen am Menschen nachgewiesen. Für Pethidin sind die Ergebnisse nicht eindeutig[185]. Diese Ergebnisse sind auch in die klinische Praxis übertragen und für Alfentanil[186] und Remifentanil[103, 103, 187, 188] bestätigt worden (vgl. Kapitel „Entwicklung der klinischen Messmethode“).
Weitere Medikamente, mit Effekt auf den NRFT, sind in Tabelle 4 (Analgetika) und Tabelle 5 (Nicht-Analgetika) aufgeführt.

Tabelle 4: Nicht-Opioid-Analgetika mit Effekt auf den Grenzwert des Nozizeptiven Flexorenreflexes

ANALGETIKUM	EFFEKT AUF DEN NFRT
ACETYLSALICYLSÄURE	Steigerung (1 von 2 Studien)[176, 189]
IBUPROFEN	Steigerung[190]
INDOMETACIN	Steigerung[191]
KETOPROFEN	Steigerung[192]
NEFOPAM	Steigerung[193]
PARACETAMOL	Steigerung[189]

NFRT, Nociception Flexion Reflex Threshold

Tabelle 5: Nicht-Analgetika mit Effekt auf den Grenzwert des Nozizeptiven Flexorenreflexes

MEDIKAMENT	ANWENDUNG	EFFEKT AUF DEN NFRT
AMITRIPTYLIN	Systemisch	Steigerung[153]
APOMORPHIN	Systemisch	Unterdrückung des NFR[194]
BACLOFEN	intrathekal	Steigerung[195]
CAPSAICIN	Topische Anwendung an Stimulationsstelle	Senkung[196]
DOTHIEPIN	Systemisch	Steigerung[197]
DESMIPRAMIN	Systemisch	Steigerung[198]
FLUPIRTIN	Systemisch	Steigerung[199]
LIDOCAIN	Topische Anwendung an Stimulationsstelle und systemische Injektion	Steigerung[185, 200]
MOCLOBEMID	Systemisch	Steigerung[198]
PROPOFOL	Systemisch	s. Kapitel „Entwicklung der klinischen Messmethode“
RITANSERIN	Systemisch	Steigerung[201]

NFRT, Nociception Flexion Reflex Threshold

Entwicklung der klinischen Messmethode

Frühen Studien, die sich mit dem Nociceptive Flexion Reflex beschäftigen fehlt es an einheitlicher Methodik. Sowohl die Auslösung des Reflexes als auch die verwendeten Messgrößen waren nicht standardisiert[167].

Mit der Einführung der Staircase-Methode existiert nun eine etablierte Messmethodik, die in vielen Studien aufgegriffen worden ist[202]. Hierbei wird der Stimulus erst im nicht-effektiven Bereich angelegt und schrittweise gesteigert, bis der Reflex ausgelöst wird. Die erreichte Stimulusstärke wird als Reizschwelle definiert.

Im Rahmen der Staircase-Methode muss jedoch sichergestellt sein, dass es nicht zu einer Habituation der Reflexantwort, also zu einer Abschwächung auf Basis der wiederholten Stimulation kommt, wie sie für den NFR bereits beschrieben ist. Ebenfalls muss gewährleistet sein, dass zeitliche Summation das Messergebnis nicht verfälscht und die Messung einen validen NFRT ausgibt (vgl. oben). Dieser Bedarf mündete 2015 in die Entwicklung eines Algorithmus zur Bestimmung der NFRT auf Basis aufeinanderfolgender ansteigender Messungen durch Lichtner et al. . Zusätzlich zeigte sich diese Optimierung als weniger unangenehm in der Anwendung für die Proband*innen[203]: Die Grundlage der Neuerung besteht in der Anpassung der Staircase-Methode. Im verbesserten Algorithmus wird nach der Auslösung eines Reflexes bei der darauffolgenden Stimulation eine deutlich niedrigere Stromstärke angelegt, ohne nennenswerte Einbußen bei der Findung des NFRT zu machen [203] (vgl. Abb. 2.).

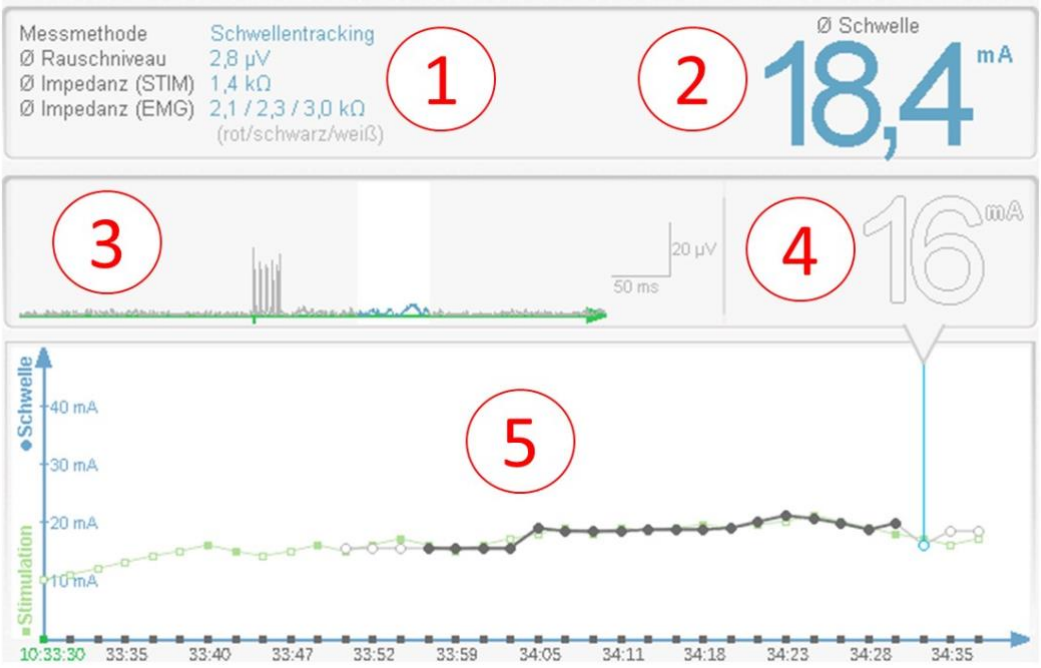

Abbildung 2: Ansicht des Paintracker Displays anhand einer Beispiel-Messung.

(1) Zahlenangaben zu Störwerten, (2) final ausgegebene durchschnittliche Auslöseschwelle des NFR, (3) EMG-Kurve des biceps femoris (vgl. Abb. 1), (4) Stromstärke der letzten Simulation, (5) Anzeige über den Messverlauf mit Zeitangabe (X-Achse) und Stimulationsstärke (Y-Achse), wobei ausgefüllte Punkte eine aufgezeichnete Reflexantwort markieren. Entsprechend der Staircasemethode wird die Stromstärke (hier startend bei 10mA entgegen der sonstigen Anwendung im Rahmen der Studie) bis zur Auslösung des Reflexes schrittweise erhöht. Bis zum Erreichen von 35 Stimulationen wird weiter um die bestimmte Reflexschwelle stimuliert.

Rhudy und France haben 2006 die verschiedenen Methoden der Bewertung des NFRs bzw. des NFRTs untersucht und hierfür vorab einen Goldstandard festgelegt: „Ein NFR liegt vor, sobald (1) im 90-150ms langen Zeitfenster nach der Stimulation ein relativ zur Baseline deutlich abgrenzbar großer Ausschlag stattfindet der sich (2) eindeutig von der Baseline unterscheidet.“ (eigene Übersetzung, Originalzitat: A NFR exists if (1) at least one sizable difference peak occurs in the 90–150ms post-stimulation window, relative to baseline, but not if (2) activity in the 90–150ms post-stimulation window mimics baseline'')[167].

Anhand dieser Definition verglichen sie verschiedene automatische NFR-Erkennungs-Scores, von denen im Vergleich mit dem Goldstandard (EMG Interpretation durch Expert*innen) der Interval Peak Z Score und der Interval Z Score die höchste Sensitivität und Spezifität aufwiesen[167]. Hierbei handelt es sich um standardisierte Werte, die die jeweilige EMG Kurve mit der der vorherigen Messungen vergleichen und mit der Baseline verrechnen[167].

Die ersten Anwendungen in Narkose am Menschen sind 2009 beschrieben[204, 205]. In der Folge führte eine Berliner Arbeitsgruppe um Von Dincklage und Kolleg*innen mehrere Validierungsstudien durch, die die Anwendung des NFRT in Narkose untersuchten: Der NFRT zeigte sich hier als zuverlässiger Score hinsichtlich der Vorhersage von Bewegungsreaktionen auf nozizeptive Stimuli während Narkosen mit Sevofluran[204, 206], Propofol[204, 207], sowie Propofol und Remifentanil[103, 187, 188].

Weiterhin wurde seine Anwendbarkeit auch in Sedierung bestätigt, Alfentanil bewirkte hier einen starken Anstieg der NFR Reizschwelle[186]. Auch im klinischen Setting wurde bestätigt, dass der NFRT als valider Prädiktor von überschießender Nozizeption bei sedierten Patient*innen auf Intensivstation dienen kann und eng mit bekannten Parametern für Nozizeption korreliert[208–210].

Vorteile der NFRT Erfassung gegenüber anderen Messmethoden der Nozizeption

Das Attraktive in der Nutzung des NFRT besteht darin, dass im Gegensatz zu anderen Methoden (vgl. oben) kein Surrogat der Nozizeption erfasst wird, sondern ein direkter nozizeptiver Reflex aufgezeichnet wird[46].

Weiterhin hat sich die Reflexschwellenbestimmung des NFR in gezielten klinischen Studien als verlässlich erwiesen, Bewegungsreaktionen in Narkose vorherzusagen. Hierbei ist seine Beeinflussung durch Medikamente umfassend analysiert worden. Insgesamt wurde bei Entwicklung von der grundlagenwissenschaftlichen Beschreibung über experiementelle Arbeiten zur Beeinflussung der Messgröße bis hin zur Validierung der klinischen Messmethode eine stringente aufeinander aufbauende Entwicklung verfolgt, die die heutige Anwendung auf ein solides naturwissenschaftliches Fundament fußen lässt. Widersprüchliche klinische Ergebnisse, wie bei vielen der oben besprochenen Instrumente, wurden nicht berichtet.

Nachteile der NFRT Erfassung: Wissenschaftliche Limitationen und Einschränkungen im klinischen Alltag

Insgesamt ist die Datenlage zum NFRT hinsichtlich seiner klinischen Anwendung schwach. Studien die abseits der experimentellen Ansätze reale Patient*innen begleiten und die Entwicklung des Grenzwertes im perioperativen Umfeld aufzeichnen sind rar oder fehlen gänzlich. Zur abschließenden Evaluation mangelt es ebenfalls noch an Studien, die den klinischen Nutzen im Sinne eines Einsparens analgetischer Medikation, verminderter unerwünschter Medikamentenwirkungen (z.B. verminderte Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen nach Narkose) und schließlich einer Verbesserung des Outcomes (z.B. niedrigere Schmerzscores) durch die Verwendung der Methode nachweisen. Viele andere Methoden offenbarten hier eklatante Schwächen (vgl. oben). In den wenigen Studien, die die klinische Anwendung des NFRT thematisieren, sind Interessenskonflikte der Autoren häufig.

Ebenso fehlt es an Evidenz zu bestimmten Patient*innen. In der Herzchirurgie exisistieren z.B. nur postoperative Daten des NFRT. Die Anwendung im klinischen beschränkte sich bisher vor allem auf Patient*innen auf Intensivstation oder fokussierte im perioperativen Umfeld nicht gezielt auf die Umstände einzelner Fachdisziplinen.

Limitationen, die nicht durch erhöhtes Forschungsinteresse zu kompensieren sind, liegen in der Natur der Methode: Eine intraoperative Messung des Reflexes wird in der Praxis häufig durch den Einsatz von Muskelrelaxanzien verhindert. Ist aufgrund der äußeren Umstände ein Erreichen des Beins nicht möglich, so kann die Methode nicht angewandt werden. Eine gegebenenfalls notwendig Repositionierung der Elektroden oder eine eine Diskonnektion der verwendeten Kabel, kann je nach Situation z.B. im Operationssaal nur schwer erfolgen.

Daten zur klinischen Anwendung sind aber nach wie vor selten und, wie auch bei vielen der anderen Scores, oft aus Interessenskonflikt-belasteten Studien. Eine intraoperative Messung wird in der Praxis häufig durch Nicht-Erreichbarkeit des Beins oder durch den Einsatz von den NFR blockierenden Muskelrelaxanzien erschwert bzw. verhindert. Ebenso fehlt es an Ergebnissen hinsichtlich der Entwicklung des NFRT im perioperativen Setting. Also die Beschreibung der Veränderung einer individuellen Baseline während des Krankenhausaufenthaltes unter u.U. Einfluss von (post-)operativem Stress, Schmerzmedikation und anderen medizinischen Interventionen.

Zielsetzung dieser Studie

Im Rahmen der Studie sollte die individuelle perioperative Veränderung der Auslöseschwelle des Nozizeptiven Flexorenreflexes bei kardiochirurgischen Patient*innen untersucht werden. Bis hierher ist es unklar, ob sich das Potenzial in der NFRT-Messung in die Kardiochirurgie portieren lassen wird. Die primären Endpunkte der Studie bestehen also aus den NFRT-Werten zu den drei vorher bestimmten Zeitpunkten: Vor Operation (T_{pre}), unmittelbar nach der Operation auf der Intensivstation an noch intubiert und sedierten Patient*innen (T_{ICU}) und postoperativ auf der Allgemeinstation vor Krankenhaus-Entlassung (T_{post}). Als sekundäre Endpunkte werden die applizierten Schmerzmittel und die erhobenen Punkte auf den verwendeten Schmerzskalen bestimmt.

Material und Methoden

Studiendesign

Diese Studie war als prospektive Beobachtungsstudie angelegt. Vorab wurde sie der medizinischen Ethikkommission Oldenburg vorgestellt und genehmigt (Antragnummer: 2019-054, Genehmigung am 12. Juli 2019). Sie wurde zusätzlich im Deutschen Register für klinische Studien registriert (Nummer: DRKS00021617). Neben der strengen Einhaltung der Deklaration von Helsinki wurde sie in strikter Einhaltung der guten klinischen und wissenschaftlichen Praxis durchgeführt. Alle beteiligten Studienmitglieder waren entsprechend geschult. Weiterhin erfüllt die Studie die STROBE Kriterien für Beobachtungsstudien[211].

Studienteilnehmer*innen

Patient*innen, die zwischen August 2019 und März 2020 im Klinikum Oldenburg für eine elektive Herz-Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine geplant waren, wurden durch das Studienteam auf Einschluss und Ausschlusskriterien analysiert. Wenn die Einschlusskriterien erfüllt bzw. die Ausschlusskriterien nicht erfüllt waren, wurden die Patient*innen aufgesucht und hinsichtlich einer freiwilligen Teilnahme angesprochen und aufgeklärt. Bei Zustimmung der Teilnahme am Forschungsvorhaben wurde mittels Stimmgabeltest nach Rydel und Seiffer[212] auf Polyneuropathie gescreent und bei keinem Verdacht, nach ausführlichem Gespräch und Klärung offener Fragen die schriftliche Einwilligung eingeholt.

Einschlusskriterien waren: elektive Herz-OP unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, Einwilligung in die Studie, Volljährigkeit.

Als ***Ausschlusskriterien*** wurden festgelegt: Minderjähigkeit, Schwangerschaft oder Stillen in den letzten vier Wochen, Ablehnung des Forschungsvorhabends bzw. fehlende Einverständniserklärung, mangelhafte Kenntnisse der deutschen Sprache oder anderweiter Zweifel am Verständnis der Aufklärung, Notfall-Eingriffe, elektrische Implantate (z.B. tiefe Hirnstimulation, Herzschrittmacher, Defibrillator), Testwert von kleiner als sechs Achtel im Stimmgabeltest nach Rydel und Seiffer, Vorerkrankungen oder medizinische Zustände, die eine Messung kompromittieren könnten wie ein chronisches Schmerzleiden,

Polyneuropathie, Amputation der Beine, aktive Erkrankung bzw. bestehende Verletzung des Zentralnervensystems und Opioid- oder Benzodiazepintherapie für größer zwei Wochen innerhalb des letzten halbes Jahres.

Datenerhebung und Messablauf

Insgesamt wurden vier Messzeitpunkte (vgl. Abbildung 1) festgelegt: Zwei Messungen vor der Operation, eine am Tag davor (T_{pre1}) eine unmittelbar vor Einleitung (T_{pre2}) bilden die zusammengefasste präoperative Baseline (T_{pre}). Postoperative Messungen wurden für unmittelbar postoperativ auf der Intensivstation (intubiert und sediert, T_{ICU}) und auf der Allgemeinstation vor Entlassung (T_{post}) geplant. Hierbei wurden neben der Messung des NFRT und dessen technischer Hintergrunddaten (Impedanz, Rauschniveau), Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Dauermedikation, Akutschmerz (NRS 0-10 bei Wachen bzw. BPS 3-12 bei Nicht-Wachen), Punktwerte auf der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) sowie im Cognitive Assessment for Intensive Care Unit (CAM-ICU) erhoben.

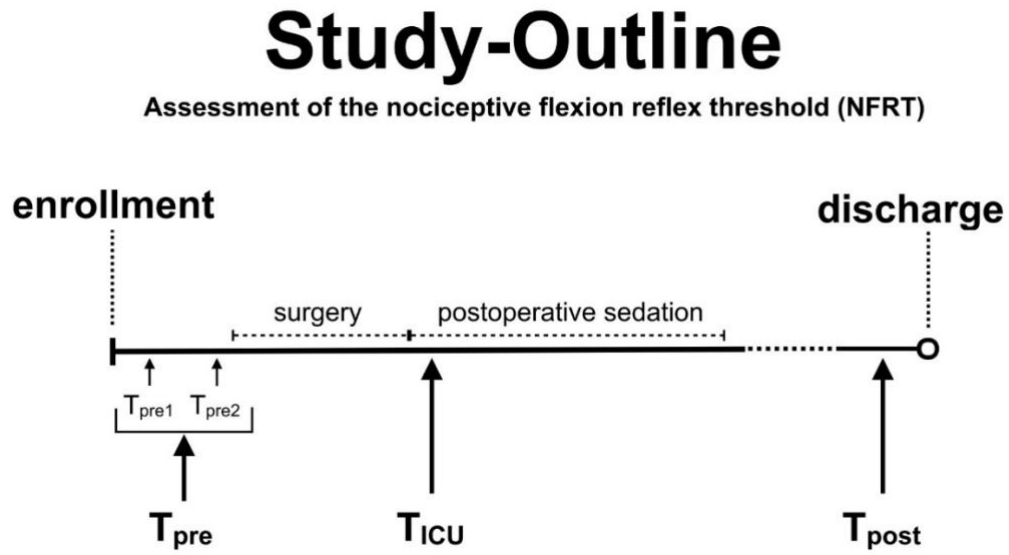

Abbildung 3: Studienablauf

*Nach dem Einschluss wurden vier Messungen an den Proband*innen durchgeführt: T_{pre1} und T_{Pre2} bilden die gemeinsame präoperative Baseline T_{pre}. T_{ICU} bezeichnet die unmittelbar postoperative Messung auf der Intensivstation (intubiert, sediert). T_{post} ist die abschließende Messung auf der Allgemeinstation vor der Entlassung der Patient*innen.*

Aus der Patient*innen-Akte wurden demographische Daten (Körpergröße, Gewicht, Geschlecht), EUROScore, geplante Operation, Vorerkrankungen, Punktwerte im Stimmgabeltest links und rechts, maximaler postoperativer Schmerz und die Anzahl der PONV (postoperative nausea and vomiting) Ereignisse erhoben und alle Daten auf einem pseudonymisierten Datenerhebungsbogen notiert.

NFRT-Messung

Zur Bestimmung des NFRT wurde der Paintracker der Firma Dolosys (Dolosys GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet. Für die Messung wurden die Patient*innen bequem in Rückenlage gelagert. Vor jeder Messung wurde die Haut entsprechend der Gebrauchsanweisung mittels eines Abrasionsbands (Red Dot Trace Prep, 3M Health Care, St. Paul, USA) an den benötigten Stellen vorbereitet. Die Klebelektroden für die Stimulation und EMG-Aufzeichnung wurden gemäß Herstellerangabe angebracht[213]. Die Stimulationselektroden wurden am lateralen Außenknöchel über dem Verlauf des Nervus Suralis aufgeklebt. Die EMG-Elektroden wurden über der distalen Sehne des Musculus Biceps femoris aufgeklebt (vgl. Abbildung 2). Die maximal zu applizierende Stromstärke wurde gemäß Vorstudien auf 50mA eingestellt[187]. Die Stimulation und Auswertung des EMGs wurde automatisch durch den Paintracker vorgenommen. Insgesamt wurden pro Messung 35 in der Intensität ansteigende Stimuli mit einer Frequenz von 0,45-0,55Hz appliziert (sog. Staircase-Methode, enthalten im Algorithmus des Paintracker). Zur Verbesserung der interindividuellen Vergleichbarkeit und zur Ermöglichung des einfachen Austausches mit anderen Arbeitsgruppen wurde als Interpretationswert der Reflexamplitude der bewährte peak-z-score verwendet, der vom Gerät selbstständig errechnet wird. Der cut-off-Wert zur Reflex Bestimmung wurde auf 6,085 festgelegt.

War keine Reflexauslösung möglich, so wurden die Elektroden entfernt, eine erneute Vorbereitung der Haut durchgeführt und neue Elektroden aufgeklebt. Blieb eine Reflexauslösung auch nach drei Stimulationsvorgängen aus, so wurde als NFRT 50mA notiert.

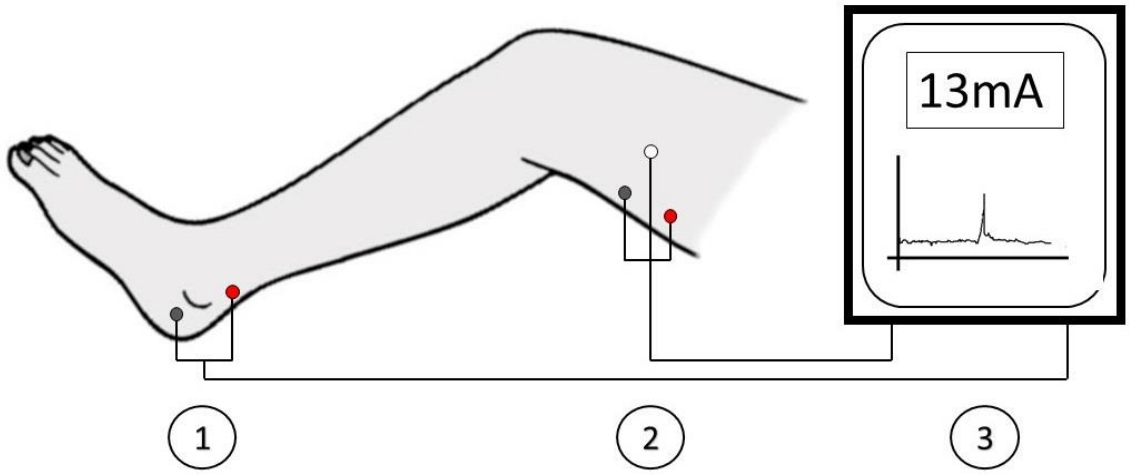

Abbildung 4: Messaufbau zur NFRT-Bestimmung

*Die Proband*innen befanden sich bei der Messung in Rückenlage, das Bein lag flach und bequem auf (in dieser Darstellung abweichend, um die Platzierung der EMG Elektroden am Oberschenkel besser darstellen zu können). (1) Stimulationselektroden über dem N. suralis, (2) EMG Elektroden über dem lateralen M. biceps femoris, (3) automatische Aufnahme und Prozessierung des Signals mit Ausgabe des NFRT (vgl. Abb. 2).*

Neuromonitoring zum Ausschluss von anhaltender neuromuskulärer Blockade

Um postoperativ den Einfluss von Muskelrelaxanzien auf die durchgeführte Messung auszuschließen, wurde zum Messzeitpunkt T_{ICU} auf Intensivstation vor der Messung eine Relaxometrie der Thenarmuskulatur durchgeführt. Hierfür wurde festgelegt, dass eine NFRT Messung nur stattfinden soll, wenn der sog. T4-Quotient der Train-of-four-Messung (TOF) größer als 90% ergab und somit eine restliche neuromuskuläre Blockade nicht anzunehmen war[214]. War dies nicht gegeben, so wurde zu einem späteren Zeitpunkt erneut kontrolliert und die NFRT-Erhebung erst durchgeführt, sobald der T4-Quotient 90% überstieg und damit ein Einfluss der intraoperativ verwendeten Muskelrelaxanzien ausgeschlossen war.

Stimmgabeltest nach Rydel und Seiffer zum Screening auf Polyneuropathie

Als Screening Untersuchung auf Polyneuropathie hat sich im klinisch-neurologischen Alltag aufgrund seiner Einfachheit und Aussagekraft der Stimmgabeltest nach Rydel und Seiffer durchgesetzt[212, 215]. Ein Wert kleiner als sechs Achtel am malleolus lateralis gilt hierbei als

Hinweis auf eine Polyneuropathie[215]. Patient*innen wurden beim Aufklärungsgespräch durch das Studienteam mittels dieser Methode auf Polyneuropathie getestet und bei einem solchen Verdacht mit der zusätzlichen Aufklärung und Bitte um ambulante Abklärung nicht als Studienteilnehmende berücksichtigt.

Datenerfassung und statistische Analyse

Als Baseline T_{pre} wurde ein gemittelter Wert der Messergebnisse zu T_{pre1} und T_{pre2} festgelegt. Sofern nur einer der beiden Messwerte verfügbar war, wurde dieser als Baseline verwendet, um eine weitere Analyse der Daten zu ermöglichen.

Die erhobenen Daten wurden händig von den Datenerhebungsbögen in Microsoft Excel (Microsoft Cooperation, Redmond, USA) erfasst und von dort in IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, USA) übertragen. Die statistische Auswertung fand mit SPSS statt.

Auf Basis einer Pilotphase wurden anhand von 20 Ergebnissen eine Fallzahlschätzung durchgeführt: Um einen signifikanten Unterschied ($p< 0,05$) mit einer power von 0,8 zwischen den NFRT-Werten T_{pre} und T_{post} nachweisen zu können, errechneten wir bei angenommener Dop-Out-Rate von 30% eine Fallzahl von 52 benötigten Patient*innen

Als Maße der Mitte und Streuung wurden Median und Interquartile Range verwendet. Der Unterschied zwischen den beiden Baseline-Messungen wurde mittels Wilcoxon Test analysiert. Die Veränderung bzw. die Unterschiede zwischen den NFRT-Werten aller Messpunkte wurde mit Friedmanns ANOVA für verbundene nicht-parametrische Stichproben geprüft. Die jeweiligen Einzelvergleiche innerhalb der ANOVA wurden nach Bonferroni korrigiert. Als Korrelationskoeffizient wurde aufgrund der hohen Anzahl an Bindungen Kendall's Tau verwendet.

Ein P-Wert < 0,05 wurde als signifikant festgelegt.

Ergebnisse

Wie in Abbildung 3 dargestellt wurden 264 Patient*innen zum Einschluss in die Studie gescreent, wovon 209 aufgrund der vorbestimmten Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen wurden: 57 wurde aufgrund von vorbestehender neurologischer Erkrankungen nicht eingeschlossen, 43 nahmen Medikamente ein, die den Einschluss verhinderten, bei 15 Patient*innen waren elektrische Implantate vorhanden, 61 Patient*innen lehnte eine Teilnahme ab und 33 Patient*innen wurden aufgrund anderer Gründe nicht eingeschlossen. Das ergab eine Anzahl von 55 eingeschlossener Patient*innen. Hiervon wiesen 25 lückenhafte Datensätze auf und wurden von der weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen, sodass 30 vollständige Datensätze analysiert wurden.

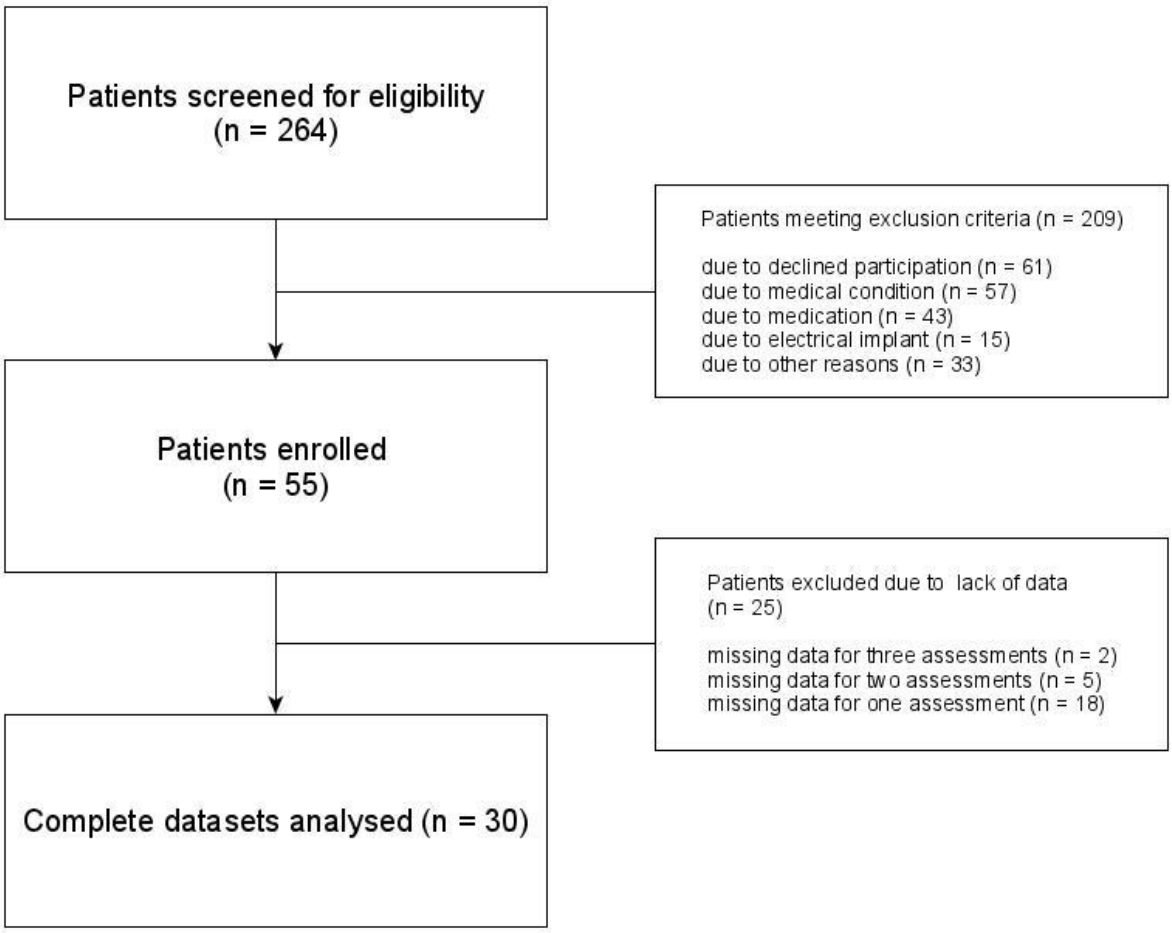

Abbildung 5: Studiendiagramm

Demographische Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Median	(IQR)
Alter [Jahren]	66,0	(60,8 – 70,3)
BMI [kg/m²]	27,9	(24,3 – 31,6)
EURO Score II [%]	1,6	(1,1 – 2,4)
	n =	(%)
Weiblich/Männlich	5 / 25	(17 / 83)
Diabetes Mellitus	1	(3)
ASA Score*[1]		
3	1	(3)
4	29	(97)
Durchgeführte Operation		
Coronare Bypass Operation (CABG)	18	(60)
Aortenklappen Ersatz (AVR)	5	(17)
Ersatz der Aortenklappe und Aorta Ascendens	3	(10)
CABG + AVR	2	(7)
Pulmonalklappenersatz	1	(3)
Aortenklappenrekonstruktion	1	(3)
Gesamt	30	(100)

*[1]: Morbidität gemäß der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) von 1 (= gesund) bis 6 (= hirntot).

Tabelle 6: Demographische Daten

Zusammenfassend lässt sich vorab sagen: Die Erhebung des NFRT war an allen der vordefinierten Zeitpunkte möglich und beeinflusste zu keiner Zeit negativ den klinischen Ablauf.

Der Verlauf des NFRT zeigte im Vergleich zur Baseline signifikant erhöhte postoperative Werte. Sowohl bei sedierten und beatmeten Patient*innen auf Intensivstation (T_{ICU} (Median [IQR]): 31,1 mA [21,5mA – 50,0 mA]) als auch vor Entlassung auf Allgemeinstation (T_{post}: 11,9mA [9,2mA – 16,6mA]) konnten höhere Werte gemessen werden als vor der Operation (T_{pre}: 9,2mA [5,4mA – 13,4mA]). Bei elf (36,6%) Patient*innen konnte auf Intensivstation kein Reflex ausgelöst werden und es wurde, entsprechend des Studienprotokolls, hier der Wert 50mA eingetragen. Sowohl der Gesamtunterschied in der Friedmann ANOVA, als auch die

beinhalteten paarweisen Bonferroni-korrigierten Vergleiche waren signifikant (p in Klammern): ANOVA ($p < 0{,}001$, n = 30), T_{pre} vs. T_{ICU} ($p < 0{,}001$), T_{pre} vs. T_{post} ($p = 0{,}043$), T_{ICU} vs. T_{post} ($p < 0{,}001$).

In Tabelle 6 sind die klinischen Daten der sekundären Endpunkte aufgeführt.

	Median	(IQR)
Kumulative Opioide T_{pre2}*2 bis T_{ICU}*3 [*1]	5,8	(4,6 – 6,7)
Gesamte intravenöse Opioide [*1]	7,0	(5,7 – 8,3)
Kumulative Propofoldosis T_{pre2}*2 bis T_{ICU}*3 [mg/kg]	13,8	(8,6 – 19,2)
Propofol Gesamtdosis [mg/kg]	31,7	(25,4 – 41,3)
Zeit: T_{pre2}*2 bis T_{ICU}*3 [h]	5,8	(4,9 – 7,5)
Beatmungszeit T_{ICU}*3 bis Extubation [h]	8,3	(5,9 – 10,7)
Gesamte Beatmungszeit [h]	14,0	(11,8 – 16,9)
Behavioural Pain Scale auf T_{ICU}*3 [3-12]	3	(3 – 3)
Numerische Rangskala zum Zeitpunkt T_{post}*4 [0-10]	0	(0 – 2)
Maximaler NRS*5 Wert [0-10]	5	(3 – 6)
Gesamt	30	(100)

*1: Opioid-Dosierungen als Morphinäquivalente, angegeben in mg pro kg Körpergewicht

*2: T_{pre2} = unmittelbar vor Einleitung der Narkose (Einleitungsraum).

*3: T_{ICU} = Intensivstation max. 2h nach postoperativer Ankunft

*4: T_{post} = Vor Entlassung (Allgemeinstation)

*5: NRS = Numerische Rangskala zur Schmerzerfassung (0-10)

Tabelle 7: Klinische Daten zu sekundären Endpunkten

Die postoperative Schmerztherapie erfolgte bei allen Patient*innen gemäß des Hausstandards mit Medikamenten der WHO Klassen 1 (Nicht-Opioidanalgetika) und 3 (starke Opioidanalgetika) sowie zusätzlichen Boli intravenöser starker Opioide nach Bedarf (Intensivstation). Zum Zeitpunkt der letzten Messung (T_{post}) erhielt elf Patient*innen (36,8%) ausschließlich Medikamente der WHO Klasse 1. Zwei Patient*innen (7,8%) waren mit Klasse 3 Analgetika eingestellt, wohingegen sieben Patient*innen (23,3%) eine Kombinationstherapie

mit Scherzmitteln der WHO Stufen 1 und 3 erhielten. Bei sieben Patient*innen (23,3%) war zum Zeitpunkt T_{post} keinerlei Schmerztherapie mehr notwendig.

Um den Verlauf der NFRT-Entwicklung zu analysieren wurden Korrelationsanalysen mittels Kendall's Tau durchgeführt: Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den NFRT Werten zu den jeweiligen Messpunkten (T_{pre} – T_{ICU}: $\tau = 0{,}175$, $p = 0{,}193$ | T_{pre}– T_{post}: $\tau = 0{,}217$, $p = 0{,}093$ | T_{ICU} –T_{post}: $\tau = 0{,}119$, $p = 0{,}379$ | $n = 30$).

Ebenfalls keine signifikanten Korrelationen wurden festgestellt zwischen den Schmerzskala-Werten (BPS bzw. NRS) und den jeweils zugehörigen postoperativen NFR-Grenzwerten (T_{ICU}: NFRT – BPS: $\tau = -0{,}130$, $p = 0{,}416$ | T_{post}: NFRT – NRS: $\tau = -0{,}146$, $p = 0{,}314$).

Auch für die intraoperativ verwendeten Opioide und Propofol-Dosierungen (vgl. Tabelle 2) zeigte sich keine Korrelation mit den unmittelbar postoperativen NFRT-Werten auf der Intensivstation: NFRT – Opioide: $\tau = -0{,}012$, $p = 0{,}927$ bzw. NFRT – Propofol: $\tau = 0{,}091$, $p = 0{,}498$.

Weitere Analysen hinsichtlich der Gruppenunterschiede zwischen Patient*innen die zum unmittelbar postoperativen Zeitpunkt T_{ICU} einen NFRT >50mA aufwiesen und solchen, bei denen die Reflexantwort auslösbar blieb sind in Tabelle 3 dargestellt. Hier fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

	NFRT (T_{ICU}) < 50mA		NFRT (T_{ICU}) nicht auslösbar		
	Median	(IQR)	Median	(IQR)	*p*-Wert
Gesamtdosis Opioide [*[1]]	7,3	(5,6 – 8,5)	6,6	(5,7 – 7,2)	0,372
Gesamtdosis Propofol [mg/kg]	31,0	(26,2 – 41,6)	32,2	(22,1 – 37,5)	0,767
NFRT T_{post}*[2] [mA]	11,6	(8,4 – 18,5)	13,3	(11,2 – 15,9)	0,372
NRS T_{post}*[2] [0-10]	0	(0 – 1)	0	(0 – 5)	n/a
Maximaler NRS Wert*[3] [0-10]	4	(3 – 5)	5	(3 – 7)	n/a
Gesamt	19 (63,3%)		11 (36,7%)		

*[1]: Opioiddosen als Morphinäquivalnte in mg pro kg Körpergewicht

*[2]: T_{post} = vor Entlassung (Allgemeinstation)

Tabelle 8: Gruppenunterschiede T_{ICU}

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung des NFRT bei Patient*innen vor und nach herzchirurgischen Eingriffen möglich ist, ohne auf die standardisierten Abläufen der Kardioanästhesie oder Herzchirurgie einzuwirken. Dies stellt eine neue Erkenntnis dar, da bisherige Daten sich lediglich auf die postoperative Intensivtherapie nach herzchirurgischen Eingriffen bezogen. Die Reizschwelle des NFR zeigte unmittelbar postoperativ, bei Ankunft auf Intensivstation, unter anhaltender Analgosedierung höhere Werte als zur präoperativen Baseline. Es zeigte sich über den ganzen Krankenhausaufenthalt eine zufriedenstellende Schmerztherapie mit im Median individuell maximalem postoperativen NRS-Wert von 5 (IQR 3-6).

Im Sinne des Pilotcharakters der Studie konnte wir zeigen, dass die perioperative Erfassung des NFRTs bei herzchirurgischen Patient*innen möglich ist. Die prä- und postoperative Anwendung interferierte nicht mit geplanten Abläufen. Nichtsdestotrotz muss erwähnt sein, dass die Messung von wachen Patient*innen als unangenehm empfunden wurde, bei sechs (entspricht 9,8% aller 61 mindestens einmalig gemessenen Patient*innen) wurde die erste Messung aufgrund dessen abgebrochen und die Patient*innen wurden nicht weiter verfolgt. Speziell postoperativ, wenn Patient*innen ohnehin körperlich wie mental belastet sind, erscheint dies keine optimale Option der Erfassung des nozizeptiven Niveaus. Allerdings sind diese Patient*innen in der Regel in der Lage ihren (Mehr-)Bedarf an Schmerzmedikation zu äußern, sodass hier eine Dosierung anhand der NRS erfolgen kann, welche den Goldstandard der Schmerzerfassung darstellt[33].

Die Messung des NFRT in der angewandten Methode war zeitaufwändig. Eine Durchführung musste durch geübtes Personal erfolgen. Die Präparation der Haut und korrekte Platzierung der Elektroden benötigte Schulung und Erfahrung, wie auch schon andere Autor*innen befanden[187, 216].

Für eine bisher selten angewandte intraoperative Messung[188, 217], konnten im Rahmen der Herzchirurgie kritische Umstände identifiziert werden: Eine Messung unter Muskelrelaxierung ist nicht möglich. Einige Anästhesist*innen verzichteten allerdings nach der endotrachealen Intubation auch in der Herzchirurgie auf die Anwendung von Muskelrelaxanzien. Weiterhin wurden im Rahmen von Herzoperationen am Klinikum Oldenburg regelhaft beide Beine für eine etwaige Präparat-Entnahme zur Etablierung eines Bypass-Grafts vorbereitet (V. saphena magna). In diesem Rahmen war eine Messung nicht mehr möglich, da die Sterilität des Beins dann nicht gewährleistet werden konnte.

Speziell die postoperative Messung bei sedierten und beatmeten Patient*innen zeigte sich in ihrer Durchführung hingegen als einfach. Hier zeigten Patient*innen die geringsten Muskelartefakte und keine negativen Reaktionen auf die Durchführung der Messung. Analog zu anderen Studien kann die Anwendung auf Intensivstation, speziell bei Patient*innen in Analgosedierung entsprechend als gut geeignet bezeichnet werden[208–210].

Die NFRT-Werte entsprachen in etwa den vorbekannten Baseline-Werten anderer Arbeiten[158]. Auch für die unmittelbar postoperative Phase deckten sich die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Arbeitsgruppen[208, 210]. Hierfür muss einschränkend gesagt werden, dass in dieser Arbeit nicht über 50mA stimuliert wurde, weswegen in einem Drittel der Fälle der reale Wert nicht bekannt war.

Der individuelle Verlauf der NFRT-Werte in der vorliegenden Arbeit entsprach dennoch den Erwartungen. In Anwesenheit stärkster Schmerzmittel beobachteten wir erhöhte NFRT Werte (T_{ICU}) und im Verlauf eine erneute Annäherung an die Baseline (T_{pre}). Der Effekt von Sufentanil auf die Reizschwelle war zu erwarten (vgl. oben). Für den späten postoperativen Messwert (T_{post}) existierten bislang keine vergleichbaren klinischen Daten. Der gesamte Verlauf des NFRT ließ auf ein funktionales nozizeptives System und den adäquaten Effekt der antinozizeptiven Medikation bei den Patient*innen schließen. Die interindividuell großen Unterschiede der Werte zum Zeitpunkt T_{ICU} legten nahe, dass Patient*innen jeweils unterschiedlich stark auf die applizierten Medikamente reagieren. Weiterhin muss betont werden, dass nach hochinvasiver Chirurgie wie der Herzchirurgie auch Entzündungsprozesse und die Reaktion des autonomen Nervensystems einen großen Stellenwert in der Beeinflussung der Nozizeption haben[47]. Die nicht vollständig vollzogene Rückkehr zur Baseline könnte weiterhin die postoperative (vor allem periphere) Schmerztherapie widerspiegeln, allerdings auch ein Hinweis für fortlaufende autonome oder postoperative inflammatorische Prozesse sein. Angesichts der eher geringen Fallzahl ist auch eine zufällig erhöhte Reizschwelle nicht auszuschließen, wobei die statistische Testung dies eher nicht nahelegt. Zusammenfassend ist der NFRT ein Parameter zur Abbildung eines hochkomplexen Systems, bei dem interindividuelle Schwankungen erwartbar waren.

Insgesamt konnte eine gute postoperative Schmerztherapie bei den Patient*innen festgestellt werden. Die Schmerztherapie auf Intensivstation wurde vor Extubation vor allem durch starke Opioide wie Sufentanil oder Piritramid sichergestellt. Im Verlauf wurde diese Therapie deeskaliert und bestand je nach Bedarf der Patient*innen in einer kombinierten analgetischen

Therapie mittels starker Opioide (Piritramid, Morphinsulfat, Oxycodon) und Analgetika der WHO Klasse I (v.a. Paracetamol). Zusätzlich erhielten alle Patient*innen individualisierte Physiotherapie und Atemtraining. Das individuelle Schmerzniveau wurde regelmäßig erfasst und bestätigte die oben getätigte Aussage zur Qualität der Schmerztherapie: Der Median aller maximalen Schmerzscores unter den Patient*innen definierte mit 5 (IQR 3-6) auf der NRS „moderaten Ruheschmerz“ als maximale Ausprägung im postoperativen Verlauf. Zum Zeitpunkt der späten postoperativen Messung vor Entlassung (T_{post}) lag der mediane Ruheschmerz bei 0 (IQR 0-2).

Obwohl der NFRT unter Opioidtherapie höhere Werte aufwies, zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen NFRT und der bis dahin applizierten Dosis von Opioiden oder Propofol. Eine fixe Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte also nicht nachgewiesen werden. Dies war bisher lediglich für Remifentanil gelungen[210]. Im Rahmen unserer Beobachtung könnte die niedrige Fallzahl das Aufzeigen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung beeinträchtigt haben. Ebenso könnte die hohe Anzahl an Messungen, die die maximal zu applizierende Stromstärke übertrafen das statistische Aufzeigen einer Assoziation verhindert haben. Weiterhin wäre denkbar, dass im Rahmen der Herzchirurgie so hohe Dosierungen verwendet werden, dass sich ein Ceilling-Effekt einstellt.

Ebenfalls keine Korrelationen konnten für die NFRT-Messwerte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten gefunden werden. Das bedeutet, ein hoher Baseline-Wert war nicht unbedingt mit einem hohen Schwellenwert zum Zeitpunkt T_{ICU} oder T_{post} assoziiert. Die Ergebnisse können als unabhängig betrachtet werden. Wie oben bereits diskutiert könnte dies ebenfalls die individuell unterschiedlichen nozizeptiven Systeme darstellen. Jeder Mensch reagiert unterschiedlich auf die Mannigfaltigkeit der Reize und Reaktionen im Rahmen einer (Herz-)Operation. Entsprechend unterschiedlich fallen die Veränderungen von einem zum anderen Messzeitpunkt aus. Solche Analysen waren bisher nicht publiziert.

Im Gegensatz zu bereits veröffentlichten Daten konnte in dieser Studie auch keine Korrelation der Schmerzintensität mit der Höhe der Reizschwelle des NFR gezeigt werden[188]. Erklärungen hierfür können einerseits die niedrige Fallzahl, andererseits die bestehenden Effekte postoperative Analgetika sein. Aufgrund der fehlenden Vergleichswerte in anderen Studien kann der Zusammenhang zwischen Schmerzwahrnehmung und NFRT im postoperativen herzchirurgischen Setting nicht abschließend bewertet werden.

Auffällig waren wie oben betont die hohen NFRT-Werte auf Intensivstation, die sich darin widerspiegeln, dass ein Drittel der Patient*innen die maximal eingestellte Stimulationsintensität von 50mA überstieg. Zur genaueren Analyse anhand dieses willkürlich gewählten Wertes wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Patient*innen mit einem NFRT Wert von 50mA zum Zeitpunkt T_{ICU} wurden getrennt von denen analysiert, die einen echten Messwert aufzeigten. In diesen Subgruppen konnten jeweils keine der oben beschriebenen Korrelationen dargestellt werden.

Die vorliegenden Daten weisen einige Limitationen auf, auf die im Folgenden eingegangen werden soll:

Erstens bestand ein hoher Anteil an Patient*innen, deren Messungen nicht abgeschlossen werden konnten, was zu unvollständigen Datensätzen führte. Gründe hierfür fanden sich in der Komplexität der elektrophysiologischen Methode und den Besonderheiten des klinischen Alltags. Speziell Messungen an wachen Patient*innen waren Artefakt-anfällig. Weiterhin führten verschobene Operationen oder unangekündigt zügige Entlassungen zu fehlenden Messergebnissen. Im Rahmen unserer Fallzahlschätzungen hatten wir eine hohe Drop-Out Rate bedacht, sodass die statistische Auswertung dennoch durchgeführt werden konnte. Weiterhin konnten wir die perioperative Messung im Rahmen der Herzchirurgie etablieren.

Zweitens beobachteten wir zum Messzeitpunkt T_{ICU} viele gleiche Werte durch das überschreitend der voreingestellten maximalen Stimulationsstärke. Ein Drittel der Patient*innen zeigte demnach eine Reflexschwelle von mindestens 50mA. Eine Nichtauslösung ist damit nicht ausgeschlossen. Die statistische Auswertung wurde hierdurch erschwert. Allerdings konnte eine generelle Nicht-Auslösung durch die präoperative Erhebung der Baseline ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde die statistische Auswertung für nicht normalverteilte Daten geplant, um eine adäquate Analyse schiefer Daten bzw. mit einem hohen Anteil an Bindungen zu ermöglichen.

Drittens weist die letzte Messung T_{post} eine hohe Variabilität zwischen den Patient*innen auf. Dies kann durch interindividuell unterschiedlichen Heilungsfortschritt, Varianz in der Schmerztherapie und die geringe Einheitlichkeit des Messzeitpunkts hinsichtlich des Abstands zur OP erklärt werden. Aufgrund des Pilotcharakters der Studie und ihrer kleinen Fallzahl erschien eine Stratifizierung der Kohorte anhand der postoperativen Schmerztherapie als nicht sinnvoll. Die zeitlichen Unterschiede der Abschlussmessung unterlagen der freien Entscheidung der Patient*innen, die z.B. in einigen Fällen keine Messung am ersten Tag auf

Allgemeinstation wünschten. Um dennoch einen Verlauf pragmatisch abbilden zu können und dem klinischen Alltag Rechnung zu tragen, hatte sich das Studienteam gegen eine genaue Definition des letzten Messzeitpunkts entschieden.

Mit Blick auf die zukünftige Anwendung der NFRT Erfassung (und deren wissenschaftlicher Betrachtung) lässt sich sagen, dass sie sich auf Operationen ausrichten sollte bei denen nur eine kurze bzw. keine Muskelrelaxierung notwendig und mindestens ein Bein für die Anästhesie zugänglich ist (z.B. Hals-Nasen-Ohren-, Mund-Kiefer-Gesichts- und alle andere - Operationen ohne steriles Abwaschen der Beine und unter Verwendung einer supraglottischen Atemwegshilfe). Eine intraoperative Anwendung in der Herzchirurgie scheint eher nicht geeignet, hier sollten andere verfügbare Methoden zum Einsatz kommen. Ebenfalls sollte seine Anwendung bei analgosedierten Patient*innen auf der Intensivstation weiter beforscht werden. Von besonderem Interesse sollte die Bestätigung einer festen Dosis-Wirkungs-Beziehung, sowie im Verlauf gegebenenfalls die Steuerung der Analgetika-Dosierung anhand der Messergebnisse der NFRT-Erhebung sein.

Zusammenfassend lässt sich allerdings sagen, dass die Messung der Auslöseschwelle des Nociceptive Flexion Reflex zur Bestimmung des anti-nozizeptiven individuellen Niveaus insbesondere für Patient*innen die sich nicht äußern können großen Potenzial aufweist. Er reflektiert wie bereits vorbekannt gut den Effekt antinozizeptiver Medikamente und könnte in der Zukunft eine individualisierte Analgesie unterstützen.

Quellenverzeichnis

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song X-J, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K: The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain 2020;161:1976–82.
2. Nobis H-G, Rolke R: Was ist Schmerz, 2022.000Z. Available at: https://www.schmerzgesellschaft.de/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/was-ist-schmerz. Accessed December 7, 2022.854Z.
3. Loeser JD, Treede R-D: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008;137:473–7.
4. Kröner-Herwig B: Einfluss von kognitiv-emotionalen Prozessen auf Schmerz und Funktionsbeeinträchtigung. Eine psychobiologische Perspektive. Schmerz (Berlin, Germany) 2014;28:537-44; quiz 545-6.
5. Bevers K, Watts L, Kishino ND, Gatchel RJ: The Biopsychosocial Model of the Assessment, Prevention, and Treatment of Chronic Pain. US Neurology 2016;12:98.
6. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ: Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet (London, England) 2006;367:1618–25.
7. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ: Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesthesia & Analgesia 2003;97:534–40.
8. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, Neugebauer E, Montes A, Pergolizzi J: Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. Current medical research and opinion 2015;31:2131–43.
9. Meißner W, Komann M, Erlenwein J, Stamer U, Scherag A: The Quality of Postoperative Pain Therapy in German Hospitals. Deutsches Arzteblatt international 2017;114:161–7.
10. Zubrzycki M, Liebold A, Skrabal C, Reinelt H, Ziegler M, Perdas E, Zubrzycka M: Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery. Journal of pain research 2018;11:1599–611.

11. Wu CL, Raja SN: Treatment of acute postoperative pain. Lancet (London, England) 2011;377:2215–25.

12. Liu SS, Wu CL: Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. Anesthesia and analgesia 2007;104:689–702.

13. Small C, Laycock H: Acute postoperative pain management. The British journal of surgery 2020;107:e70-e80.

14. Esther M. Pogatzki-Zahn, Daniel Segelcke, Stephan A. Schug: Postoperative pain—from mechanisms to treatment. Pain reports 2017;2.

15. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W: Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology 2013;118:934–44.

16. Gjeilo KH, Stenseth R, Klepstad P: Risk factors and early pharmacological interventions to prevent chronic postsurgical pain following cardiac surgery. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions 2014;14:335–42.

17. Guimarães-Pereira L, Reis P, Abelha F, Azevedo LF, Castro-Lopes JM: Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. Pain 2017;158:1869–85.

18. Bucher M: Narkose: Definition: Pschyrembel, 2017. Available at: https://www.pschyrembel.de/narkose/K0EW8/doc/. Accessed September 25, 2018.

19. Lichtner G, Auksztulewicz R, Velten H, Mavrodis D, Scheel M, Blankenburg F, Dincklage F von: Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. British journal of anaesthesia 2018;121:291–302.

20. Dubin AE, Patapoutian A: Nociceptors: the sensors of the pain pathway. The Journal of clinical investigation 2010;120:3760–72.

21. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. European journal of pain (London, England) 2005;9:463–84.

22. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. British journal of anaesthesia 2000;85:109–17.

23. Reddi D: Preventing chronic postoperative pain. Anaesthesia 2016;71 Suppl 1:64–71.

24. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, Zhang K, Cakmakkaya OS: Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. British journal of anaesthesia 2012;109:742–53.

25. Rawlinson A, Kitchingham N, Hart C, McMahon G, Ong SL, Khanna A: Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques. Evidence-based medicine 2012;17:75–80.

26. Person B, Wexner SD: The management of postoperative ileus. Current Problems in Surgery 2006;43:6–65.

27. Macintyre PE, Loadsman JA, Scott DA: Opioids, ventilation and acute pain management. Anaesthesia and intensive care 2011;39:545–58.

28. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M: Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 2000;93:409–17.

29. Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C: The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. European journal of pain (London, England) 2013;17:562–70.

30. Guenther U, Riedel L, Radtke FM: Patients prone for postoperative delirium: preoperative assessment, perioperative prophylaxis, postoperative treatment. Current opinion in anaesthesiology 2016;29:384–90.

31. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA: Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2010;24:555–9.

32. Radtke FM: Detektion und Prävention des postoperativen Delirs [Habilitationsschrift]. Berlin: Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2012.

33. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, Kvarstein G, Stubhaug A: Assessment of pain. British journal of anaesthesia 2008;101:17–24.

34. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J: Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 2005;113:9–19.

35. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S3 Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer posttraumatischer Schmerzen 2022.

36. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G: Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. The Clinical journal of pain 2004;20.

37. Warden V, Hurley AC, Volicer L: Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. Journal of the American Medical Directors Association 2003;4:9–15.

38. Sampson EL, West E, Fischer T: Pain and delirium: mechanisms, assessment, and management. European geriatric medicine 2020;11:45–52.

39. Basler HD, Hüger D, Kunz R, Luckmann J, Lukas A, Nikolaus T, Schuler MS: Beurteilung von Schmerz bei Demenz (BESD). Untersuchung zur Validität eines Verfahrens zur Beobachtung des Schmerzverhaltens. Schmerz (Berlin, Germany) 2006;20:519–26.

40. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C: Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Critical care medicine 2001;29:2258–63.

41. Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R: Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. Anesthesia & Analgesia 2005;101:1470–6.

42. Chanques G, Pohlman A, Kress JP, Molinari N, Jong A de, Jaber S, Hall JB: Psychometric comparison of three behavioural scales for the assessment of pain in critically ill patients unable to self-report. Critical care (London, England) 2014;18:R160.

43. Chanques G, Payen J-F, Mercier G, Lattre S de, Viel E, Jung B, Cissé M, Lefrant J-Y, Jaber S: Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. Intensive care medicine 2009;35:2060–7.

44. Wood BM, Nicholas MK, Blyth F, Asghari A, Gibson S: Assessing Pain in Older People With Persistent Pain: The NRS Is Valid But Only Provides Part of the Picture. The Journal of Pain 2010;11:1259–66.

45. Gélinas C, Arbour C: Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different? Journal of critical care 2009;24:628.e7-17.

46. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C: Assessing pain objectively: the use of physiological markers. Anaesthesia 2015;70:828–47.

47. Bantel C, Trapp S: The role of the autonomic nervous system in acute surgical pain processing - what do we know? Anaesthesia 2011;66:541–4.

48. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement inder Intensivmedizin: DAS-Leitlinie 2015, 2015. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf. Accessed April 2, 2019.

49. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert S de, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C: 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). European Heart Journal 2014;35:2383–431.

50. Mol KHJM, Liem VGB, van Lier F, Stolker RJ, Hoeks SE: Intraoperative hypotension in noncardiac surgery patients with chronic beta-blocker therapy: A matched cohort analysis. Journal of clinical anesthesia 2023;89:111143.

51. Gruenewald M, Ilies C: Monitoring the nociception-anti-nociception balance. Best practice & research. Clinical anaesthesiology 2013;27:235–47.

52. Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, Yppärilä-Wolters H, Takala P, Huiku M, Kymäläinen M, Seitsonen E, Korhonen I: Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. British journal of anaesthesia 2006;96:367–76.

53. Melia U, Gabarron E, Agustí M, Souto N, Pineda P, Fontanet J, Vallverdu M, Jensen EW, Gambus P: Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. Journal of clinical monitoring and computing 2017;31:1273–81.

54. Ledowski T: Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. British journal of anaesthesia 2019;123:e312-e321.

55. Dincklage F von: Monitoring von Schmerz, Nozizeption und Analgesie unter Allgemeinanästhesie: Relevanz, aktueller wissenschaftlicher Stand und klinische Praxis. Der Anaesthesist 2015;64:758–64.

56. Jeanne M, Logier R, Jonckheere J de, Tavernier B: Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. Autonomic neuroscience : basic & clinical 2009;147:91–6.

57. Korhonen I, Yli-Hankala A: Photoplethysmography and nociception. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2009;53:975–85.

58. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A: Assessment of surgical stress during general anaesthesia. British journal of anaesthesia 2007;98:447–55.

59. Kim MK, Choi GJ, Oh KS, Lee SP, Kang H: Pain Assessment Using the Analgesia Nociception Index (ANI) in Patients Undergoing General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of personalized medicine 2023;13.

60. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R: Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. Journal of clinical monitoring and computing 2013;27:659–68.

61. Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV: Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. Anesthesia and analgesia 2012;114:759–70.

62. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 2004;100:1353–72.

63. Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC: Skin conductance correlates with perioperative stress. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2002;46:887–95.

64. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J: Pupillary Response to Noxious Stimulation During Isoflurane and Propofol Anesthesia. Anesthesia & Analgesia 1993;76.

65. Constant I, Nghe M-C, Boudet L, Berniere J, Schrayer S, Seeman R, Murat I: Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. British journal of anaesthesia 2006;96:614–9.

66. Storm H: Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. Current opinion in anaesthesiology 2008;21:796–804.

67. Nisbet HI, Norris W, Brown J: Objective measurement of sedation. IV. The measurement and interpretation of electrical changes in the skin. British journal of anaesthesia 1967;39:798–805.

68. Cullen DJ, Eger EI, Stevens WC, Smith NT, Cromwell TH, Cullen BF, Gregory GA, Bahlman SH, Dolan WM, Stoelting RK, Fourcade HE: Clinical signs of anesthesia. Anesthesiology 1972;36:21–36.

69. Loewenfeld I: Mechanisms of reflex dilatation of the pupil; historical review and experimental analysis. Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology 1958;12:185–448.

70. Sabourdin N, Diarra C, Wolk R, Piat V, Louvet N, Constant I: Pupillary Pain Index Changes After a Standardized Bolus of Alfentanil Under Sevoflurane Anesthesia: First Evaluation of a New Pupillometric Index to Assess the Level of Analgesia During General Anesthesia. Anesthesia and analgesia 2019;128:467–74.

71. Sarén-Koivuniemi TJM, Yli-Hankala AM, van Gils MJ: Increased variation of the response index of nociception during noxious stimulation in patients during general anaesthesia. Computer methods and programs in biomedicine 2011;104:154–60.

72. Struys MMRF, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert NBK, Mortier EP: Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. British journal of anaesthesia 2007;99:359–67.

73. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, Bein B: Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. British journal of anaesthesia 2009;103:586–93.

74. Mustola S, Parkkari T, Uutela K, Huiku M, Kymäläinen M, Toivonen J: Performance of Surgical Stress Index during Sevoflurane-Fentanyl and Isoflurane-Fentanyl Anesthesia. Anesthesiology research and practice 2010;2010.

75. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B: Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. Minerva anestesiologica 2015;81:480–9.

76. Ahonen J, Olkkola KT, Hynynen M, Seppälä T, Ikävalko H, Remmerie B, Salmenperä M: Comparison of alfentanil, fentanyl and sufentanil for total intravenous anaesthesia with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery. British journal of anaesthesia 2000;85:533–40.

77. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P: Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. British journal of anaesthesia 2011;106:101–11.

78. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo A-M, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A: Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2008;52:1038–45.

79. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, Bauer M, Hinz JM: Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. British journal of anaesthesia 2013;110:622–8.

80. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B: Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. Anesthesiology 2010;112:1175–83.

81. Won YJ, Lim BG, Lee SH, Park S, Kim H, Lee IO, Kong MH: Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anesthesia: A randomized controlled trial. Medicine 2016;95:e4743.

82. Guo J, Zhu W, Shi Q, Bao F, Xu J: Effect of surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia techniques on fentanyl consumption under multimodal analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized and controlled study. BMC anesthesiology 2021;21:167.

83. Colombo R, Raimondi F, Rech R, Castelli A, Fossali T, Marchi A, Borghi B, Corona A, Guzzetti S: Surgical Pleth Index guided analgesia blunts the intraoperative sympathetic response to laparoscopic cholecystectomy. Minerva anestesiologica 2015;81:837–45.

84. Kim JH, Jwa EK, Choung Y, Yeon HJ, Kim SY, Kim E: Comparison of Pupillometry With Surgical Pleth Index Monitoring on Perioperative Opioid Consumption and Nociception During Propofol-Remifentanil Anesthesia: A Prospective Randomized Controlled Trial. Anesthesia and analgesia 2020;131:1589–98.

85. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B: Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. British journal of anaesthesia 2014;112:898–905.

86. Funcke S, Pinnschmidt HO, Wesseler S, Brinkmann C, Beyer B, Jazbutyte V, Behem CR, Trepte C, Nitzschke R: Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia

Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release: A Randomized Controlled Pilot Study. Anesthesia and analgesia 2020;130:1264–73.

87. Höcker J, Broch O, Gräsner JT, Gruenewald M, Ilies C, Steinfath M, Bein B: Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. British journal of anaesthesia 2010;105:150–4.

88. Huiku M, Kamppari L, Viertiö-Oja H: Surgical Plethysmographic Index (SPI) in Anesthesia Practice: GE Healthcare Whitepaper: GE Healthcare, 2018. Accessed November 5, 2023.

89. Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J: Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. Anaesthesia 2009;64:727–31.

90. Hamunen K, Kontinen V, Hakala E, Talke P, Paloheimo M, Kalso E: Effect of pain on autonomic nervous system indices derived from photoplethysmography in healthy volunteers. British journal of anaesthesia 2012;108:838–44.

91. Thee C, Ilies C, Gruenewald M, Kleinschmidt A, Steinfath M, Bein B: Reliability of the surgical Pleth index for assessment of postoperative pain: a pilot study. European journal of anaesthesiology 2015;32:44–8.

92. Jeanne M, Clément C, Jonckheere J de, Logier R, Tavernier B: Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. Journal of clinical monitoring and computing 2012;26:289–94.

93. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, Bein B: Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. British journal of anaesthesia 2013;110:1024–30.

94. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C: Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2014;58:74–9.

95. Kommula LK, Bansal S, Umamaheswara Rao GS: Analgesia Nociception Index Monitoring During Supratentorial Craniotomy. Journal of neurosurgical anesthesiology 2019;31:57–61.

96. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, Hanouz J-L: A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine 2017;36:229–32.

97. Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, Dewitte A, Ouattara A: Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine 2019;38:35–9.

98. Szental JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S: 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 2015;114:640–5.

99. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW: Intraoperative "Analgesia Nociception Index"-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. Anesthesia and analgesia 2017;125:81–90.

100. Issa R, Julien M, Décary E, Verdonck O, Fortier L-P, Drolet P, Richebé P: Évaluation de l’indice ANI (analgesia nociception index) chez des volontaires sains éveillés. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 2017;64:828–35.

101. Jess G, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Meyer-Frießem CH: Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index: A randomised volunteer study. European journal of anaesthesiology 2016;33:118–25.

102. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N: Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. British journal of anaesthesia 2013;111:627–9.

103. Dincklage F von, Correll C, Schneider MHN, Rehberg B, Baars JH: Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia. Anaesthesia 2012;67:899–905.

104. Ellerkmann RK, Grass A, Hoeft A, Soehle M: The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesia and analgesia 2013;116:580–8.

105. Heyse B, Proost JH, Hannivoort LN, Eleveld DJ, Luginbühl M, Struys MMRF, Vereecke HEM: A response surface model approach for continuous measures of hypnotic and analgesic effect during sevoflurane-remifentanil interaction: quantifying the pharmacodynamic shift evoked by stimulation. Anesthesiology 2014;120:1390–9.

106. Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Agustí M, Ramos Y, Serra R, Jospin M, Pineda P, Gambus P: Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2014;58:933–41.

107. Gumelar W, Hamzah H, Sumartono C: The Effectiveness of Intraoperative Ketamine and Fentanyl as Preemptive Analgesia Assessed with qNOX Score. JAI b 2021;13:67–77.

108. Kaur A, Mehta N, Gupta S: Intraoperative Nociception Monitoring by qNOX Score Using Three Different Doses of Fentanyl. JK Science 2021;23:185–90.

109. Pantalacci T, Allaouchiche B, Boselli E: Relationship between ANI and qNOX and between MAC and qCON during outpatient laparoscopic cholecystectomy using remifentanil and desflurane without muscle relaxants: a prospective observational preliminary study. Journal of clinical monitoring and computing 2023;37:83–91.

110. Rogozov V, Vanek T, Maly M, Rocek J, Kacer P: The nociceptive response during adult cardiac surgery measured by the qNOX index: A feasibility study. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia 2022.

111. Martini CH, Boon M, Broens SJL, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, Dahan A: Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology 2015;123:524–34.

112. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI: Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. Anesthesiology 2016;125:193–203.

113. Stöckle P-A, Julien M, Issa R, Décary E, Brulotte V, Drolet P, Henri M, Poirier M, Latulippe J-F, Dorais M, Verdonck O, Fortier L-P, Richebé P: Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. Minerva anestesiologica 2018;84:1160–8.

114. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wesseler S, Beyer B, Fischer M, Nitzschke R: Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. British journal of anaesthesia 2021;126:516–24.

115. Treister R, Kliger M, Zuckerman G, Aryeh IG, Eisenberg E: Differentiating between heat pain intensities: the combined effect of multiple autonomic parameters. Pain 2012;153:1807–14.

116. Luginbühl M, Schumacher PM, Vuilleumier P, Vereecke H, Heyse B, Bouillon TW, Struys MMRF: Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. Anesthesiology 2010;112:872–80.

117. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J: Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2007;51:8–15.

118. Nickel MM, May ES, Tiemann L, Postorino M, Ta Dinh S, Ploner M: Autonomic responses to tonic pain are more closely related to stimulus intensity than to pain intensity. Pain 2017;158:2129–36.

119. Khanna P, Chandralekha C, Pandey RK, Sharma A: Pain assessment in the critically ill mechanically ventilated adult patients: Comparison between skin conductance algesimeter index and physiologic indicators. Saudi journal of anaesthesia 2018;12:204–8.

120. Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA: Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. British journal of anaesthesia 2006;97:862–5.

121. Hullett B, Chambers N, Preuss J, Zamudio I, Lange J, Pascoe E, Ledowski T: Monitoring electrical skin conductance: a tool for the assessment of postoperative pain in children? Anesthesiology 2009;111:513–7.

122. Hansen JO, Storm H, Boglino-Hörlin A, Le Guen M, Gayat E, Fischler M: Skin conductance as a pain assessment tool during chest tube removal: An observational study. European journal of pain (London, England) 2017;21:987–96.

123. Loggia ML, Juneau M, Bushnell CM: Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. Pain 2011;152:592–8.

124. Breimhorst M, Sandrock S, Fechir M, Hausenblas N, Geber C, Birklein F: Do intensity ratings and skin conductance responses reliably discriminate between different stimulus intensities in experimentally induced pain? The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2011;12:61–70.

125. Günther AC, Schandl AR, Berhardsson J, Bjärtå A, Wållgren M, Sundin Ö, Alvarsson J, Bottai M, Martling C-R, Sackey PV: Pain rather than induced emotions and ICU sound increases skin conductance variability in healthy volunteers. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2016;60:1111–20.

126. Fratino S, Peluso L, Talamonti M, Menozzi M, Costa Hirai LA, Lobo FA, Prezioso C, Creteur J, Payen J-F, Taccone FS: Evaluation of Nociception Using Quantitative Pupillometry and Skin Conductance in Critically Ill Unconscious Patients: A Pilot Study. Brain sciences 2021;11.

127. Choo EK, Magruder W, Montgomery CJ, Lim J, Brant R, Ansermino JM: Skin conductance fluctuations correlate poorly with postoperative self-report pain measures in school-aged children. Anesthesiology 2010;113:175–82.

128. Czaplik M, Hübner C, Köny M, Kaliciak J, Kezze F, Leonhardt S, Rossaint R: Acute pain therapy in postanesthesia care unit directed by skin conductance: a randomized controlled trial. PloS one 2012;7:e41758.

129. Ledowski T, Albus S, Stein J, Macdonald B: Skin conductance for monitoring of acute pain in adult postoperative patients: influence of electrode surface area and sampling time. Journal of clinical monitoring and computing 2011;25:371–6.

130. Strehle E-M, Gray WK: Comparison of skin conductance measurements and subjective pain scores in children with minor injuries. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) 2013;102:e502-6.

131. Sugimine S, Saito S, Takazawa T: Normalized skin conductance level could differentiate physical pain stimuli from other sympathetic stimuli. Scientific reports 2020;10:10950.

132. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, Kapoor V: Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. Anaesthesia 2010;65:1001–6.

133. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP: Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. Anesthesiology 1996;84:52–63.

134. Guglielminotti J, Grillot N, Paule M, Mentré F, Servin F, Montravers P, Longrois D: Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. Anesthesiology 2015;122:985–93.

135. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C: Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. Critical care (London, England) 2013;17:R161.

136. Fedder IL, Vlasses PH, Mojaverian P, Rocci ML, Rotmensch HH, Swanson BN, Ferguson RK: Relationship of morphine-induced miosis to plasma concentration in normal subjects. Journal of pharmaceutical sciences 1984;73:1496–7.

137. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F: Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. Anesthesiology 1997;87:849–55.

138. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN: Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. British journal of anaesthesia 2003;91:347–52.

139. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye M-L, Dadure C, Constant I: Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. Anesthesiology 2017;127:284–92.

140. Wildemeersch D, Baeten M, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G: Pupillary dilation reflex and pupillary pain index evaluation during general anaesthesia: a pilot study. Romanian journal of anaesthesia and intensive care 2018;25:19–23.

141. Berthoud V, Nguyen M, Appriou A, Ellouze O, Radhouani M, Constandache T, Grosjean S, Durand B, Gounot I, Bahr P-A, Martin A, Nowobilski N, Bouhemad B, Guinot P-G: Pupillometry pain index decreases intraoperative sufentanyl administration in cardiac surgery: a prospective randomized study. Scientific reports 2020;10:21056.

142. van Vlaenderen D, Hans G, Saldien V, Wildemeersch D: Pupillary reflex dilation and pain index evaluation during general anesthesia using sufentanil: a double-blind randomized controlled trial. Pain management 2022;12:931–41.

143. Sabourdin N, Peretout J-B, Khalil E, Guye M-L, Louvet N, Constant I: Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion: A Crossover Randomized Pilot Study. Anesthesia and analgesia 2018;126:70–7.

144. Larson MD, Berry PD: Supraspinal pupillary effects of intravenous and epidural fentanyl during isoflurane anesthesia. Regional anesthesia and pain medicine 2000;25:60–6.

145. Bartholmes F, Malewicz NM, Ebel M, Zahn PK, Meyer-Frießem CH: Pupillometric Monitoring of Nociception in Cardiac Anesthesia. Deutsches Arzteblatt international 2020;117:833–40.

146. Sherrington CS: Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. The Journal of Physiology 1910;40:28–121.

147. Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G: The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. Cephalalgia : an international journal of headache 1993;13:21–7.

148. Shahani BT, Young RR: Human flexor reflexes. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1971;34:616–27.

149. Ertekin C, Ertekin N, Karcioglu M: Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1975;38:959–65.

150. Fuhrer MJ: Habituation of skin conductance responses and flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. Brain Research 1972;42:353–66.

151. Wiesenfeld-Hallin Z, Hallin RG, Persson A: Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? Brain Research 1984;311:375–9.

152. Schouenborg J, Kalliomki J: Functional organization of the nociceptive withdrawal reflexes. Exp Brain Res 1990;83.

153. Skljarevski V, Ramadan NM: The nociceptive flexion reflex in humans – review article. Pain 2002;96:3–8.

154. Jankowska E: Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. Progress in neurobiology 1992;38:335–78.

155. Floeter MK, Gerloff C, Kouri J, Hallett M: Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. Muscle Nerve 1998;21:591–8.

156. Kofler M, Fuhr P, Leis AA, Glocker FX, Kronenberg MF, Wissel J, Stetkarova I: Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2001;112:1053–63.

157. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC: The lower limb flexion reflex in humans. Progress in neurobiology 2005;77:353–95.

158. Neziri AY, Andersen OK, Petersen-Felix S, Radanov B, Dickenson AH, Scaramozzino P, Arendt-Nielsen L, Curatolo M: The nociceptive withdrawal reflex: normative values of thresholds and reflex receptive fields. European journal of pain (London, England) 2010;14:134–41.

159. Kugelberg E, Eklund K, Grimby L: An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. Brain 1960;83:394–410.

160. Jenner JR, Stephens JA: Cutaneous reflex responses and their central nervous pathways studied in man. The Journal of Physiology 1982;333:405–19.

161. Grimby L: Normal plantar response: integration of flexor and extensor reflex components. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1963;26:39–50.

162. Schouenborg J, Holmberg H, Weng HR: Functional organization of the nociceptive withdrawal reflexes. II. Changes of excitability and receptive fields after spinalization in the rat. Exp Brain Res 1992;90:469–78.

163. Eccles R, Lundber A: Supraspinal control of interneurones mediating spinal reflexes. The Journal of Physiology 1959;147:565–84.

164. Sonnenborg FA, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Treede RD: Withdrawal reflex organisation to electrical stimulation of the dorsal foot in humans. Exp Brain Res 2001;136:303–12.

165. Andersen OK, Sonnenborg FA, Arendt-Nielsen L: Modular organization of human leg withdrawal reflexes elicited by electrical stimulation of the foot sole. Muscle Nerve 1999;22:1520–30.

166. Kugelberg E: Demonstration of A and C fibre components in the Babinski plantar response and the pathologgical flexion reflex. Brain 1948;71:304–19.

167. Rhudy JL, France CR: Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. Pain 2007;128:244–53.

168. Dowman R: Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. Pain 1991;45:269–81.

169. Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P: Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. Europ. J. Appl. Physiol. 1994;68:266–73.

170. Schomburg ED, Steffens H, Mense S: Contribution of TTX-resistant C-fibres and Aδ-fibres to nociceptive flexor-reflex and non-flexor-reflex pathways in cats. Neuroscience Research 2000;37:277–87.

171. Dincklage F von, Olbrich H, Baars JH, Rehberg B: Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia 2013;20:848–50.

172. Fuhrer MJ: Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 1976;57:577.

173. Dimitrijevic MR, Faganel J, Gregoric M, Nathan PW, Trontelj JK: Habituation: effects of regular and stochastic stimulation. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1972;35:234–42.

174. Bajaj P, Arendt-Nielsen L, Andersen OK: Facilitation and inhibition of withdrawal reflexes following repetitive stimulation: electro- and psychophysiological evidence for activation of noxious inhibitory controls in humans. European journal of pain (London, England) 2005;9:25–31.

175. Terry EL, France CR, Bartley EJ, DelVentura JL, Kerr KL, Vincent AL, Rhudy JL: Standardizing procedures to study sensitization of human spinal nociceptive processes: Comparing parameters for temporal summation of the nociceptive flexion reflex (TS-NFR). International Journal of Psychophysiology 2011;81:263–74.

176. Willer JC: Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. Pain 1977;3:69–80.

177. Chan C, Dallaire M: Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. Brain Research 1989;479:145–50.

178. Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MATV, Rambo P: Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. Psychophysiology 2005;42:579–87.

179. Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL, Russell JL: Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. Pain 2006;126:221–33.

180. Jurth C, Rehberg B, Dincklage F von: Reliability of Subjective Pain Ratings and Nociceptive Flexion Reflex Responses as Measures of Conditioned Pain Modulation. Pain Research and Management 2014;19:93–6.

181. Willer J-C: Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. Brain Research 1985;331:105–14.

182. Le Bars D, Willer JC, Broucker T de: Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. Pain 1992;48:13–20.

183. Sandrin G, Degli Ubert EC, Salvadori S, Margutti A, Trasforini G, Tomatis R, Nappi G, Pansini R: Dermorphin inhibits spinal nociceptive flexion reflex in humans. Brain Research 1986;371:364–7.

184. Dehen H, Willer JC, Prier S, Boureau F, Cambier J: Congenital insensitivity to pain and the "morphine-like" analgesic system. Pain 1978;5:351–8.

185. Willer JC, Bathien N: Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man. Pain 1977;3:111–9.

186. Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Zbinden AM: Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil). British journal of anaesthesia 1996;77:165–71.

187. Dincklage F von, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH: Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index. British journal of anaesthesia 2010;2010:201–8.

188. Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, Dincklage F von: Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. European journal of anaesthesiology 2017;34:297–305.

189. Piletta P, Porchet HC, Dayer P: Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. Clin Pharmacol Ther 1991;49:350–4.

190. Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Garofoli F, Beretta A, Nappi G: Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans. International journal of clinical pharmacology research 1992;12:197–204.

191. Guieu R, Blin O, Pouget J, Serratrice G: Analgesic effect of indomethacin shown using the nociceptive flexion reflex in humans. Annals of the rheumatic diseases 1992;51:391–3.

192. Wilier J-C, Broucker T de, Bussel B, Roby-Brami A, Harrewyn J-M: Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. Pain 1989;38:1–7.

193. Guirimand F, Dupont X, Bouhassira D, Brasseur L, Chauvin M: Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R(III)) reflex in humans. Pain 1999;80:399–404.

194. Paradiso G, Khan F, Chen R: Effects of apomorphine on flexor reflex and periodic limb movement. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2002;17:594–7.

195. Parise M, García-Larrea L, Mertens P, Sindou M, Mauguière F: Clinical use of polysynaptic flexion reflexes in the management of spasticity with intrathecal baclofen. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1997;105:141–8.

196. Grönroos M, Pertovaara A: Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans. Neuroscience Letters 1993;159:215–8.

197. Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Danilov A, Beretta A, Nappi G: Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans. European journal of pharmacology 1993;243:99–102.

198. Coquoz D, Porchet HC, Dayer P: Central analgesic effects of desipramine, fluvoxamine, and moclobemide after single oral dosing: a study in healthy volunteers. Clinical pharmacology and therapeutics 1993;54.

199. Timmann D, Plummer C, Schwarz M, Diener HC: Influence of flupirtine on human lower limb reflexes. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1995;97:184–8.

200. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Stigsby B, Dejgård A: The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. Pain 1990;40:29–34.

201. Sandrini G, Alfonsi E, Rysky C de, Marini S, Facchinetti F, Nappi G: Evidence for serotonin-S2 receptor involvement in analgesia in humans. European journal of pharmacology 1986;130:311–4.

202. Levitt H: Transformed Up-Down Methods in Psychoacoustics. The Journal of the Acoustical Society of America 1971;49:467–77.

203. Lichtner G, Golebiewski A, Schneider MH, Dincklage F von: Introduction and validation of a less painful algorithm to estimate the nociceptive flexion reflex threshold. Brain Research 2015;1608:147–56.

204. Baars JH, Mager R, Dankert K, Hackbarth M, Dincklage F von, Rehberg B: Effects of sevoflurane and propofol on the nociceptive withdrawal reflex and on the H reflex. Anesthesiology 2009;111:72–81.

205. Dincklage F von, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH: Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. British journal of anaesthesia 2009;102:244–50.

206. Dincklage F von, Velten H, Rehberg B, Baars JH: Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. British journal of anaesthesia 2010;2010:740–5.

207. Dincklage F von, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH: Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the. British journal of anaesthesia 2009;2009:244–50.

208. Schick B, Mayer B, Walter S, Gruss S, Stitz R, Stitz P, Barth E: Measurement of the nociceptive flexion reflex threshold in critically ill patients - a randomized observational pilot study. BMC anesthesiology 2021;21:270.

209. Jakuscheit A, Posch MJ, Gkaitatzis S, Neumark L, Hackbarth M, Schneider M, Lichtner G, Baars JH, Dincklage F von: Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia. Somatosensory & motor research 2017;34:139–44.

210. Zujalovic B, Mayer B, Walter S, Gruss S, Stitz R, Stitz P, Barth E: Measurement of the nociceptive flexion reflex threshold in critically ill patients - a monocentric prospective observational study, 2021.

211. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Journal of clinical epidemiology 2008;61:344–9.

212. Rydel A, Seiffer W: Untersuchungen über das Vibrationsgefühl oder die sog. „Knochensensibilität“ (Pallästhesie). Archiv f. Psychiatrie 1903;37:488–536.

213. Vondenbusch B, Baars JH: Gebrauchsanweisung Paintracker [Version 2.11], 2016.

214. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. Anesthesiology 1997;86:765–71.

215. Kästenbauer T, Sauseng S, Brath H, Abrahamian H, Irsigler K: The value of the Rydel-Seiffer tuning fork as a predictor of diabetic polyneuropathy compared with a neurothesiometer. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2004;21:563–7.

216. Nitzschke R, Fischer M, Funcke S: Nozizeptionsmonitoring : Methode zur intraoperativen Opioidsteuerung? Der Anaesthesist 2021;70:735–52.

217. Costa P, Borio A, Marmolino S, Mogno M, Serpella D, Della Cerra E, Morrone O, Garbarino M, Berardino M: Intraoperative recording of nociceptive flexion reflex. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2019;130:e7.

Darstellung des Eigenanteils am Forschungsprojekt

Vorbereitungsphase

Das Forschungsprojekt entstand durch eine Initiativ-Bewerbung des zukünftigen Promovenden Felix Borngässer in der Universitätsklinik für Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin und Schmerztherapie (AINS) des Klinikums Oldenburg AöR. Hier war vor kurzem das verwendete Gerät zur Bestimmung des Nozizpetiven Flexorenreflexes (NFR) angeschafft worden und sollte zukünftig Bestandteil hauseigener Forschung werden. Von vorneherein war es das Ziel in einer Pilotphase (LFC-Projekt der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg „große Forschungsarbeit“) die Anwendbarkeit der Methode zu prüfen und dann in ein Promotionsprojekt münden zu lassen. Im Rahmen eines vorangegangenen LFC-Projektes („kleine Forschungsarbeit“) war Schmerztherapie bereits ein Fokus gewesen, sodass diese Thematik als passend erachtet und weiterverfolgt wurde. Es wurde eine Arbeitsgruppe geformt und das Projekt gestartet.

Konzeption der Studie

Von Beginn an war der zukünftige Promovend an der Konzeption der Studie beteiligt. Vor der Planung des klinischen Ablaufs sollte die vorhandene Literatur gesichtet und in der Arbeitsgruppe vorgestellt werden. Die Literaturrecherche wurde durch den damaligen Studenten durchgeführt und die Ergebnisse in regelmäßigen Treffen mit der Arbeitsgruppe vorgestellt, sodass alle Mitglieder auf Basis der aktuellen Studienlage zur Planung des Projektes beitragen konnten. Dies beinhaltete sowohl naturwissenschaftliche Grundlagen des NFR, das Wissen über seine Modulation durch Medikamente und die bisherige publizierte klinische Expertise. Das Studienkonzept wurde schließlich gemeinsam mit der gesamten Arbeitsgruppe entworfen. Hierbei wurde klinische Erfahrung der Mentoren mit der theoretisch fokussierten Recherche verzahnt und ein gemeinsames Vorgehen geplant und fixiert. Gemeinsam wurde die Schwerpunktsetzung der Forschung diskutiert. Aufgrund der Erfahrung aus dem vorangegangenen LFC Projekt wurde die Schmerzerfassung der Proband*innen ins Studienkonzept mit aufgenommen. Ebenfalls auf Vorschlag des Promovenden wurde das Polyneuropathie-Screening mittels Stimmgabel inkludiert.

Alle zu erfassenden Parameter wurden protokolliert und durch den damaligen Studenten ein Datenerhebungsbogen konzipiert, der im Verlauf immer wieder angepasst wurde. Auch dies geschah durch den Promovenden unter enger Supervision der Mentoren.

Ethikantrag

Auf Basis der getätigten Literaturrecherche und nach abgeschlossener Konzeption des Projekts wurde ein Ethikantrag für das Forschungsvorhaben aufgesetzt. Dies geschah maßgeblich durch den Promovierenden. Er zeigte sich hier hauptverantwortlich für Literaturrecherche, Formulierung und Aufbau des Antrags, der in der Arbeitsgruppe immer wieder besprochen wurde. Das Datenschutzkonzept wurde durch andere Mitglieder der Studiengruppe erstellt. Im Rahmen des Ethikantrags wurden ebenfalls durch den Promovenden der genannte Datenerhebungsbogen und die Informations- und Einwilligungsbögen für Studienteilnehmende erstellt. Als Leiter des Studienteams reichte Herr PD Günther den Antrag bei der medizinischen Ethikkommission Oldenburg ein. Bei der Vorstellung des Projekts in der Ethikkommission partizipierten Herr PD Günther und der Promovend gleichermaßen an der Vorstellung des Projektes.

Anmeldung im Deutschen Register für klinische Studien

Der Antrag auf Aufnahme ins Deutsche Register für klinische Studien (DRKS) stellte die Studienleitung. Die Komplettierung der Angaben inkl. Ausführung des wissenschaftlichen Hintergrunds und Übertrag der Stellungnahme der Ethikkommission wurde durch den Promovenden erledigt.

Durchführungsphase

Nach Annahme des Forschungsprojektes durch die medizinische Ethikkommission startete die Proband*innen-Akquise. Nach Einweisung durch die Studienleitung war es dem Promovenden möglich, selbstständig geeignete Patient*innen anzusprechen. Diese wurden im Klinikinformationssystem durch den Promovierenden identifiziert und aufgesucht. Durch ihn geschah sowohl Aufklärung über das Forschungsvorhaben, sowie ggf. Einholen der informierten, schriftlich fixierten Einwilligung als auch die Screening-Untersuchung bezüglich Polyneuropathie. Der Einschluss bzw. Ausschluss der Proband*innen erfolgte durch Herrn Borngässer und wurde in regelmäßiger Rücksprache mit der Datentreuhänderin entsprechend protokolliert und archiviert. Die Pseudonymisierung und Eintragung auf der Kodierliste

wurden ebenfalls durch den damaligen Studenten vorgenommen. Das Studienteam wurde regelmäßig über den aktuellen Stand unterrichtet. Für Rückfragen hinsichtlich Medikation und Vorerkrankungen oder bei anderen Problemen war dieses immer erreichbar, sodass ein reibungsloser Proband*innen-Einschluss gewährleistet war.

Bei eingeschlossenen Patient*innen wurden die Messungen des NFRT ebenfalls durch den Promovenden durchgeführt. Lediglich im Fall von einer Aufklärung und zwei einzelnen Messungen wurde dies jeweils durch ein anderes Mitglied der Arbeitsgruppe erledigt, da dies durch organisatorische Umstände nicht anders zu bewerkstelligen war. Damit wurden durch Herrn Borngässer insgesamt 264 Patient*innen gescreent, 54 aufgeklärt und über alle Messzeitpunkte abzüglich der nicht durchgeführten Untersuchungen 198 Messungen erledigt. In diesem Rahmen wurden sowohl beide Baseline-Messungen bestehend aus Eingangsmessung (T_{pre1}) und zweiter Baseline-Erhebung vor Narkoseinduktion in der Anästhesie-Einleitung (T_{pre2}) durchgeführt. Ebenso wie die Messungen auf Intensivstation (T_{ICU}) und auf Allgemeinstation (T_{post}). Herr Borngässer hatte durch den festgelegten Klinikalltag hiermit einen vorgegebenen Ablauf, der es so teilweise ermöglichte bis zu sechs Proband*innen an einem Tag zu jeweils unterschiedlichen Messzeitpunkten zu betreuen. Dies beinhaltete außerdem die Aktenrecherche, Kurvenvisite und Auslesung von Monitordaten zur Datenerhebung ebenso wie die standardisierte Erfassung von Schmerz mittels Numerischer Rangskala (NRS) oder Behavioral Pain Scale (BPS), Kognition mittels Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) und Cognitive Assessment Method for Intensive Care Units (CAM-ICU) sowie das Auszählen der Atemfrequenz. Alle Daten wurden durch den Promovierenden auf den Datenerhebungsbogen notiert und im Verlauf digital erfasst.

Datenanalyse und Diskussion der Ergebnisse

Bereits während der Datenerhebung und -erfassung wurde die Datenanalyse durch den Promovierenden vorbereitet. Bei Abschluss der Datenerfassung stand somit ein vollständig programmierter Ablauf für IBM SPSS Statistics zur Verfügung, der mit der Studiengruppe konsentiert war. Alle Ergebnisse wurden im Rahmen eines Treffens des Studienteams präsentiert und diskutiert. Die Aufarbeitung geschah durch Herrn Borngässer. Anhand der Ergebnisse wurden weitere explorative Analysen durch den Promovierenden und die

Mentoren durchgeführt, sowie deren Ergebnisse in mehreren weiteren Treffen der Studiengruppe diskutiert.

Publikation der Ergebnisse

Entsprechend der gewonnenen Erkenntnisse wurde eine mögliche Publikation durch den Promovierenden skizziert. Diese wurde in einem Studientreffen diskutiert und im Konsens der Studiengruppe modifiziert. Die Entscheidung im Rahmen der Publikation zur Hauptfragestellung nur vollständige Datensätze zu präsentieren, wurde maßgeblich auf Präferenz von Herrn Borngässer getroffen, dessen Aufgabe weiterhin die Präsentation und Umsetzung des gemeinsamen Projektes war. Auf Basis der Publikationsskizze wurde durch den Promovierenden ein Erstentwurf erarbeitet, der dann im Umlaufverfahren durch die Mentoren bearbeitet wurde. Nachdem hier ein Konsens erarbeitet worden war, wurde der fertige Entwurf der restlichen Arbeitsgruppe vorgelegt und durch deren Mitglieder weitere Änderungen vorgeschlagen. Die Einarbeitung der Vorschläge geschah in enger Rücksprache mit den Mentoren durch den Promovierenden selbst.

Die Erstellung der Grafiken erfolgte teils durch Herrn PD Günther (Abb. 1 der Publikation), teils durch Herrn Borngässer (restliche Abbildungen und Tabellen).

Im Rahmen der Publikationsbestrebungen wurde der Artikel noch zweimal durch Herrn Borngässer redaktionell editiert, um den Vorgaben der jeweiligen Fachzeitschriften zu entsprechen. Die jeweiligen Einreichungen wurden durch den Promovierenden getätigt. Der Review Prozess wurde analog zum Finalisierungs-Prozess des Entwurfs gehandhabt: Herr Borngässer arbeitete die Vorschläge der Reviewer entsprechend der eigenen Vorstellungen ein und stellte die Veränderungen dem Studienteam vor. Ebenfalls wurde durch den Studierenden eine ausführliche Antwort auf die Schreiben der Reviewer verfasst, die die jeweiligen Änderungen darlegten. Er ist zudem als Korrespondenzautor angegeben.

Weiterhin wurden die Ergebnisse der Publikation sowohl auf den Norddeutschen Anästhesietagen (Hamburg, 16. und 17.12.22, Vorbereitung durch F. Borngässer (erkrankt), Vortrag durch PD Günther) als auch auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen Schmerzmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Göttingen, 16. und 17.5.2023, Vorbereitung und Vortrag durch F. Borngässer) präsentiert.

Erklärung über die Selbstanfertigung der Arbeit

Hiermit versichere ich, Felix Borngässer (Matrikelnummer: 2937527), geboren am 22.07.1992 in Bad Kreuznach an Eides statt, dass ich diese Promotionsarbeit sowie den entsprechenden Disputationsvortrag „Verlaufsentwicklung des Nozizeptiven Flexorenreflexes bei kardiochirurgischen Patient*innen“ selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Außerdem versichere ich, dass ich die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Arbeit und Veröffentlichung, wie sie in den Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg festgelegt sind, befolgt habe.

_____

Oldenburg den 15.06.26, Felix Borngässer