

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auswirkung extremer Lagerungsmanöver und Kapnoperitoneum auf den NOL-Index
während roboterassistierter Chirurgie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jonas Hofermann
aus Minden Westfalen

Mainz, 2025

CC-BY-4.0

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 02. September 2025

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Schmerzen und Nozizeption.....	1
1.2 Extreme Lagerungsmanöver und Kapnoperitoneum bei roboterassistierter Chirurgie	3
1.3 Anästhesie und Anti-Nozizeption.....	5
1.4 Nozizeptionsmonitoring während der Allgemeinanästhesie	5
1.4.1 Kontinuierliche Nozizeptionsmonitore	6
1.4.2 Reizgetriggerte Nozizeptionsmonitore	8
1.5 Nozizeptionsmonitoring und Anästhesie in der Zukunft.....	9
1.6 Ziele der vorliegenden Arbeit.....	10
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Studiendesign.....	11
2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	11
2.1.2 Materialien und Methoden.....	12
2.2 Studienprotokoll.....	15
2.2.1 Studienablauf	15
2.2.2 Datenerhebung	17
3 Ergebnisse	20
3.1 Patientenkollektiv	20
3.2 Statistische Analyse	20
3.3 Intraoperative Daten.....	21
3.3.1 Kapnoperitoneum.....	22
3.3.2 Extreme Trendelenburglage.....	24
3.3.3 Anlage der Magensonde	27

3.3.4	Rücklagerung	30
3.3.5	Intravenöse Applikation von Sufentanil	33
4	Diskussion	36
4.1	Auswirkung des Kapnoperitoneums auf den NOL-Index.....	37
4.2	Auswirkung der extremen Trendelenburglagerung auf den NOL-Index	38
4.3	Auswirkung der Anlage der Magensonde auf den NOL-Index.....	40
4.4	Auswirkung der Rücklagerung auf den NOL-Index	40
4.5	Auswirkung der intravenösen Sufentanilapplikation auf den NOL-Index....	41
4.6	Limitationen.....	42
4.7	Schlussfolgerung.....	44
5	Zusammenfassung	45
5.1	Hintergrund.....	45
5.2	Material und Methoden.....	45
5.3	Ergebnisse	45
5.4	Diskussion	46
6	Literaturverzeichnis	47
7	Danksagung	57
8	Lebenslauf.....	58

Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalogramm
etCO ₂	enttidales Kohlenstoffdioxid
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PONV	postoperative nausea and vomiting
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
TOF	Train of Four

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schmerzweiterleitung aus der Peripherie zum zentralen Nervensystem (1).....	2
Abbildung 2: Extreme Trendelenburglage in 30° (eigenes Foto)	4
Abbildung 3: PMD-200™ Nozizeption Monitor (NOL®; Medasense, Ramat Gan, Israel) mit Fingerclip ohne Einwegsensoren (eigenes Foto).....	13
Abbildung 4: NOL-Fingerclip mit Einwegsensoren (eigenes Foto)	14
Abbildung 5: Simulation NOL-Fingerclip mit Einwegsensoren (eigenes Foto).....	14
Abbildung 6: Grafische Darstellung der einzelnen Messungen im Zeitverlauf	18
Abbildung 7: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme des Kapnoperitoneums mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.....	23
Abbildung 8: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme der extremen Trendelenburglage mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.....	25
Abbildung 9: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme der Anlage der Magensonde mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.....	28
Abbildung 10: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme der Rücklagerung mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.....	31
Abbildung 11: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme der Applikation des Sufentanils mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen beim Kapnoperitoneum im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten	22
Tabelle 2: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse vom Kapnoperitoneum zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten.....	22
Tabelle 3: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen bei der extremen Trendelenburglage im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.....	24
Tabelle 4: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse von der extremen Trendelenburglage zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten aufgeführt.	24
Tabelle 5: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen der Anlage der Magensonde im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten	27
Tabelle 6: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse von der Anlage der Magensonde zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten aufgeführt.	27
Tabelle 7: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen der Rücklagerung im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.....	30
Tabelle 8: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse von der Rücklagerung zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten aufgeführt.	30
Tabelle 9: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen der Applikation des Sufentanils im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten	33
Tabelle 10: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse von der Applikation des Sufentanils zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten aufgeführt.	33

1 Einleitung

1.1 Schmerzen und Nozizeption

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage“ (2).

Schmerzen sind umfassende Sinnesreize, die mit einer gegenwärtigen oder möglichen Schädigung von Gewebe verbunden sind. Sie werden von Nozizeptoren des peripheren Nervensystems ausgelöst oder können auch vom Nerv selbst entstammen. Die Sinnesempfindung wird dann im zentralen Nervensystem prozessiert und bewertet (3, 4). Grundlegend ist zu erwähnen, dass Schmerzen auch ohne Nozizeption auftreten können und Nozizeption ebenfalls ohne Schmerz möglich ist (5).

Auf physiologischer Ebene beginnt der Ablauf der Nozizeption bzw. gegebenenfalls der Empfindung von Schmerz mit einem chemischen, thermischen oder mechanischen Stimulus, welcher einen Nozizeptor aktiviert. Zunächst wird ein Ionenkanal geöffnet und es kommt zum Einstrom von Kationen, wodurch ein Rezeptorpotential entsteht. Sollte das Rezeptorpotential einen gewissen Wert, den sogenannten Schwellenwert, überschreiten, entsteht ein weiterleitungsfähiges Aktionspotential (6). Es folgt die Fortleitung des Schmerzstimulus in Form von elektrochemischen Impulsen in das zentrale Nervensystem (ZNS) (7). Diverse Nervenfasern dienen der Weiterleitung von Signalen aus der Peripherie ins ZNS. Die polymodalen Fasern für die Weiterleitung von nozizeptiven Reizen sind die nicht-myelinisierten C-Fasern, die eine eher langsame Leitungsgeschwindigkeit haben, und die dünn-myelinisierten A δ -Fasern, die sich durch schnelle Leitungsgeschwindigkeiten auszeichnen (5, 8). Über das Hinterhorn des Rückenmarks gelangen die nozizeptiven Projektionsneurone, nach Kreuzung zur Gegenseite, zum Thalamus, Cortex und weiteren Hirnarealen, die als „pain matrix“ bezeichnet werden (3, 9, 10). Hier werden die ankommenden Informationen über die Nozizeption bewertet und letztendlich - sofern ein ausreichend

quantitativer Bewusstseinszustand vorherrscht - als Schmerz wahrgenommen (11, 12).

Absteigende Bahnen aus dem Hirnstamm können die Nozizeption fördern und hemmen. Besonders das periaquäduktale Grau und die rostroventromediale Medulla spielen eine Rolle in der Modulation der Nozizeption (9, 13).

Innerhalb der deszendierenden Hemmung interagieren spezielle Neurone des Hirnstamms und modulieren eingehende sensorische Signale (14, 15).

Folgen der nozizeptiven Reize sind motorischer und vegetativer Natur, sie unterliegen aber auch einer affektiven Bewertung. Klinisch äußert sich dies z. B. durch Aktivierung sympathischer Nerven mit Hypertonie, Tachykardie, Diaphorese, flacher Atmung, Ruhelosigkeit, Grimassieren, Schonhaltung, Blässe und Mydriasis (7).

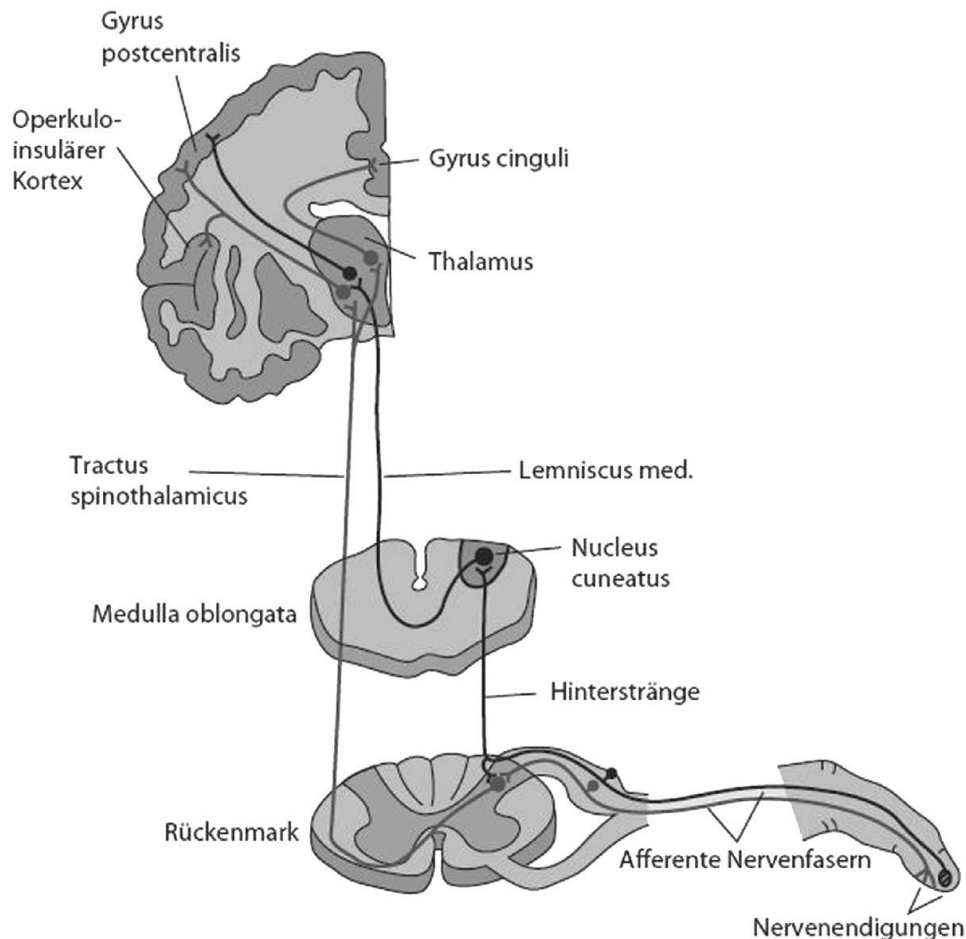


Abbildung 1: Schmerzweiterleitung aus der Peripherie zum zentralen Nervensystem (1)

1.2 Extreme Lagerungsmanöver und Kapnoperitoneum bei roboterassistierter Chirurgie

Die korrekte Positionierung der Patient*innen ist eine Grundvoraussetzung bei allen Operationen. Insbesondere bei der Lagerung für roboterassistierte Operationen im kleinen Becken bedarf es einer besonderen Vorbereitung und Überwachung der Patientenpositionierung. Für die roboterassistierte Prostatektomie ist es notwendig, den Patienten in eine extreme Trendelenburglagerung zu bringen. Grund für die Notwendigkeit dieser Lagerung ist die optimale Sicht in das kleine Becken bzw. das untere Abdomen (16).

Auch die Notwendigkeit, die Bauchhöhle bei der roboterassistierten Chirurgie mit Kohlenstoffdioxid (CO₂) zu insufflieren (Kapnoperitoneum), führt zu pathophysiologischen Veränderungen beim Patienten. Das Kapnoperitoneum ermöglicht eine bessere Sicht bei roboterassistierten Operationen und generell bei laparoskopischen Eingriffen. Zugunsten der optimalen Operationsvoraussetzungen kommt es zu diversen pathophysiologischen Veränderungen (17, 18).

Aufgrund der notwendigen Gasinsufflation und der damit verbundenen transperitonealen Diffusion des Kohlenstoffdioxids kommt es zu einer Hyperkapnie (19). Der intraabdominell erhöhte Druck steigert die Ausschüttung von Katecholaminen und führt zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit der zusätzlichen Ausschüttung von Vasopressin. Durch die Ausschüttung vasoaktiver Substanzen steigt der systemisch vaskuläre Widerstand (SVR) und der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) (20-22). Durch das Inserieren der Nadel für die Gasinsufflation (Veress-Nadel) und/oder den Zufluss des Gases kann es durch vagale Stimulation zu Bradykardien, Bradyarrhythmien bis hin zu Asystolien kommen (23). Der Abfall des Cardiac Index (CI), des Schlagvolumens (SV) und des linksventrikulärem enddiastolischem Volumens (LVEDV) ist ebenfalls ein wichtiger Aspekt der hämodynamischen Veränderungen durch das Kapnoperitoneum (24).

Im Zusammenhang mit der kontinuierlichen Zuführung von CO₂ wird ebenso ein Abfall der Körpertemperatur beschrieben, was das Risiko einer Auskühlung des Patienten und deren Folgen mit sich bringt (25).

Einleitung

Durch die Trendelenburglagerung und das Kapnoperitoneum kommt es zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks (MAD), des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP), des zentralvenösen Drucks (ZVD) und des pulmonalkapillären Wedge Drucks (PCWP) (26). Des Weiteren steigt bei der Trendelenburglagerung der systemische vaskuläre Widerstand und das Herzzeitvolumen, auch Cardiac output (CO). Hingegen kommt es zu einem Abfall dieser Werte auf die Ausgangswerte, sobald die Kombination von Trendelenburglagerung und Kapnoperitoneum vorliegen (27, 28). Zusätzlich steigt die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO_2) abhängig von der Steigerung vom Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut ($PaCO_2$) (29).

Durch das Pneumoperitoneum und die extreme Trendelenburglagerung kommt es zu einer Verlagerung des Zwerchfells (Diaphragmas) und der mediastinalen Strukturen nach kranial. Dies führt dazu, dass die funktionelle Residualkapazität (FRC) und die Compliance der Lunge durch die Kombination von erhöhtem intraabdominellen Druck und Kopftieflage deutlich abnehmen (28).



Abbildung 2: Extreme Trendelenburglage in 30° (eigenes Foto)

1.3 Anästhesie und Anti-Nozizeption

Empfindungslosigkeit, als iatrogen verursachter Zustand, ist der Oberbegriff für jede Anästhesie. Zu den Säulen der Anästhesie zählen die Bewusstlosigkeit, die Schmerzfreiheit, die Dämpfung vegetativer Reflexe und ggf. die Erschlaffung der Muskulatur (Relaxation). Die Kombination all dieser Bestandteile ermöglicht die optimale Durchführung einer Operation, sowohl für den Patienten als auch für die Operateur*innen (30).

Als am 16. Oktober 1846 William Morton die erste Äthernarkose durchführte, verbreitete sich diese Neuigkeit innerhalb kürzester Zeit in Europa (31). Bereits ein Jahrhundert später etablierte Thomas Cecil Gray die auch heute noch aktuelle, wenn auch optimierte, balancierte Anästhesie (32).

Gezielt eingesetzte Pharmaka sind Analgetika, Anästhetika und ggf. Muskelrelaxantien. Diese werden gegenwärtig bei der am häufigsten genutzten, balancierten Anästhesie eingesetzt (33).

Anti-Nozizeption beschreibt Abläufe auf neuronaler Ebene, die der Nozizeption entgegenarbeiten. Das gegenwärtig intraoperativ überwiegend durchgeführte, effektivste, anti-nozizeptive Konzept basiert exklusiv auf der Nutzung von Opioiden – mit all ihren unerwünschten Nebenwirkungen (33).

1.4 Nozizeptionsmonitoring während der Allgemeinanästhesie

Während der Allgemeinanästhesie ist es dem Team der Anästhesie möglich, über Monitoringsysteme die Narkosetiefe anhand eines prozessierten EEGs zu überwachen und damit den Bedarf an Hypnotika zu steuern (34). Auch die Dosierung der Muskelrelaxation lässt sich anhand von neuromuskulären Monitorsystemen, der Relaxometrie, optimieren (35).

Eine direkte Überwachung der dritten Säule der Anästhesie, der Analgesie bzw. der Nozizeption, ist bis heute leider nicht möglich. Bisher ist die Detektion von Nozizeption durch Anästhesist*innen anhand von Ersatzparametern, wie Blutdruck, Herzfrequenz und der Schweißproduktion erfolgt und damit auch die Dosierung der Opioiden während der Allgemeinanästhesie (36).

Dass eine Aktivität innerhalb der Nozizeptoren nicht mit dem Empfinden Schmerz gleichzusetzen ist, hat bereits die IASP im Jahr 2020 beschrieben (2). Nichtsdestotrotz strebt jede*r Anästhesiolog*in an, die Weiterleitung nozizeptiver Signale an das zentrale Nervensystem suffizient zu unterdrücken, um eine Erhöhung des Sympathikotonus und die damit verbundenen hämodynamischen Veränderungen zu vermeiden (37).

In den letzten Jahren sind vermehrt Systeme auf dem Markt erschienen, welche zur Detektion von Nozizeption konzipiert wurden. Durch die neu in der Entwicklung und Anwendung stehenden Monitorsysteme soll die Dosierung anti-nozizeptiver Wirkstoffe besser titriert und etwaige perioperative Negativpunkte vermieden werden. Unterschieden werden zwei Gruppen der Nozizeptionsmonitore. Zum einen Systeme, welche kontinuierlich die Nozizeption monitoren und zum anderen Verfahren, welche mit einem sogenannten Reiztrigger-Verfahren arbeiten (37).

1.4.1 Kontinuierliche Nozizeptionsmonitore

Bei diesen, nun folgenden Verfahren, werden physiologische Signale fortlaufend erfasst und als Surrogatparameter prozessiert und bewertet. Insbesondere während chirurgischer Eingriffe werden physiologische Parameter detektiert, welche mit dem Sympathikus in Verbindung stehen. Beispielsweise werden unter anderem die Herzfrequenzvariabilität, Blutdruck, aber auch die Hautleitfähigkeit gemessen und verarbeitet (37).

1.4.1.1 Analgesia Nozizeption Index, ANI (MetroDoloris, Lille, France)

Dieser Index, der zwischen 100 und 0 liegt, ist dimensionslos aus der Herzfrequenzvariabilität berechnet (37). Ausgangspunkt für den Index sind die auf der atemabhängigen Arrhythmie beruhenden Veränderungen des R-R-Intervalls, die bei hohem Tonus des Parasympathikus besonders ausgeprägt sind (37-39). Die Höhe des Parasympathikotonus korreliert mit der Höhe des ANI und dementsprechend geht ein niedriges Stresslevel mit einem hohen Index einher (40). In einem Review konnten Hum et al. zeigen, dass dieses Verfahren zur Erkennung einer Nozizeption dienlich sein kann, aber eine Reduktion des intraoperativen Opioidkonsums wurde nicht sicher nachgewiesen (41).

1.4.1.2 Surgical Pleth Index, SPI (GE Healthcare, Helsinki, Finnland)

Der SPI basiert auf Veränderungen des Herzfrequenzintervalls und der über einen Pulsoxymetrie-Fingersensor fotoplethysmographisch gewonnenen Amplitudenhöhe. Aus diesen Werten wird anhand einer speziellen Gleichung ein Index zwischen 0 und 100 expediert, wobei 100 das höchste Level an Stress repräsentiert (37, 42-44). Ledowski et al. und Stasiowski et al. konnten zeigen, dass der SPI auch präoperativ genutzt werden kann, um Vorhersagen über postoperative Schmerzen zu treffen (45, 46).

Oh et al. fassten die Vorzüge des SPI zusammen und stellten einen erweiterten Nutzen für die perioperative Opioiddosierung heraus (42).

1.4.1.3 Skin Conductance Algesimeter Index, SCA (Med Storm innovations, AS, Oslo, Norwegen)

Der Skin Conductance Algesimeter Index (SCA) misst Veränderungen der Hautleitfähigkeit, die in der Hand- oder Fußinnenfläche über drei Elektroden erfasst werden. Grundlage dieses Verfahrens ist die Anzahl der Fluktuationen der Hautleitfähigkeit, auch als „number of fluctuations in skin conductance“ (NFSC) bezeichnet (37, 47). Die Messwerte, angegeben in Mikro Siemens, spiegeln die Aktivität der Schweißdrüsen wider. In diesem Konzept schließen Werte unter 0,07 NFSC das Vorliegen von Nozizeption aus. Hingegen zeigen Werte über 0,07 NFSC eine quantifizierbare Nozizeption an, die durch ein farbkodiertes System in unterschiedlichen Intensitätsstufen dargestellt wird (37, 47, 48).

1.4.1.4 Composite Variability Index, CVI (Medtronic, Dublin, Irland)

Dieser Nozizeptionsindex basiert auf der Prozessierung von EEG- und EMG-Daten, die von einem bilateralen EEG-Monitoring-System erfasst werden (37, 49, 50). Bisher ist dieser Monitor nicht zugelassen und wurde lediglich in Studien untersucht (37).

1.4.1.5 Nozizeption Level Index, NOL (NOL®; Medasense, Ramat Gan, Israel)

Dieser Nozizeptionsindex, welcher auch in dieser Studie verwendet wurde, basiert auf der Prozessierung mehrerer biologischer Signale des autonomen Nervensystems. Die Ableitung der Signale erfolgt durch einen Fingerclip, welcher mit einer speziellen

Einmalelektrode versehen wird (37). Unter 2.1.2.1 wird dieses Verfahren näher erläutert.

1.4.1.6 Nociceptive Response Index, NR (Fa. MASIMO, Irvine, CA, USA)

Der Nociceptive Response Index wird aus den drei Einflussgrößen Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Perfusionsindex berechnet (37, 51). Die einheitenlose Skala zeigt bei einem Wert von 0,70 die Abwesenheit von Nozizeption an. Werte über 0,70 deuten auf das Vorliegen einer Nozizeption hin, wobei höhere Werte mit einer stärkeren Ausprägung der Nozizeption korrelieren (52). Weitere Materialien werden für die Messung des Nociceptive Response Index nicht benötigt (37).

1.4.1.7 EEG-basierte Nozizeptionsmessung, qNOX (Fa. QuantiumMedical, Barcelona, Spanien)

Der Nozizeptionsindex qNOX liegt auf einer Skala von 0 bis 99 und basiert auf einer EEG- und EMG-Messung. Laut Herstellerangaben ist bei Werten zwischen 40 und 60 die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf nozizeptive Reize gering. Hingegen sind bei Werten über 60 Reaktionen auf nozizeptive Reize zu erwarten (37).

1.4.2 Reizgetriggerte Nozizeptionsmonitore

Bei dieser Art der Verfahren werden definierte, elektrische nozizeptive Reize sowie die Grenzmarken zur Auslösung einer Reflexantwort bestimmt und zur Bewertung der Analgesie verwendet. Genutzte Reize sind beispielsweise thermischer, elektrischer oder mechanischer Natur und lösen eventuelle physiologische Veränderungen aus, welche wiederum durch den Monitor erfasst und verarbeitet werden (4).

1.4.2.1 Pupillometrie-Pupillary Pain Index, PPI (Fa. IDMED, Marseille, Frankreich)

Nach einem standardisierten elektrischen Reiz am Nervus medianus wird die Dilatation der Pupille mittels eines Videopupillometers gemessen (37). Über den Pupillendilatationsreflex (Pupillendurchmesser und Variabilität der Pupillendilatation), welcher dem vegetativen Nervensystem unterliegt (53), wird bei dieser Technologie der sogenannte Pupillary Pain Index gebildet, der auf einer Skala von 1 bis 9 liegt (37,

54). PPI-Werte von 9 zeigen eine hohe Nozizeption an, wohingegen Werte von 1 das Fehlen von Nozizeption darstellen (37, 54).

1.4.2.2 Nozizeptiver Flexorenreflex, NFR (Fa. Dolosys GmbH, Berlin, Deutschland)

Bei diesem Verfahren wird der spinale, mehrsynaptisch verbundene Reflexbogen zwischen dem Vorderhorn und dem Hinterhorn des Rückenmarks genutzt (55).

Ein elektrischer Reiz am Nervus suralis löst eine ipsilaterale reflektorische Kontraktion des Musculus biceps femoris aus, die mithilfe eines oberflächlich abgeleiteten EMG aufgezeichnet wird. Beobachtet wird hier die niedrigste Stromstärke, welche noch eine Reflexantwort auslöst. Je höher der benötigte Reiz ist, desto stärker ist die unterdrückte Nozizeption (37, 55).

1.5 Nozizeptionsmonitoring und Anästhesie in der Zukunft

Wie oben bereits erwähnt, ist das Ziel einer Anästhesie die Hypnose, Amnesie, Analgesie und Akinese. Übergeordnet lässt sich dies als Unterdrückung des autonomen Nervensystems beschreiben. In den letzten Jahren haben sich immer mehr Möglichkeiten ergeben, Teilgebiete der Anästhesie zu quantifizieren. Insbesondere die Narkosetiefe, also die Überwachung der Hypnose, ist immer weiter vorangeschritten und erfolgt überwiegend durch die Verarbeitung eines abgeleiteten EEGs (56).

Weniger fortgeschritten sind die Überwachung und Quantifizierung der Nozizeption bzw. Analgesie. Dennoch sind die oben genannten Monitore teilweise auf dem Markt erhältlich und in der klinischen Arbeit etabliert (56).

Letztendlich bedarf es bei beiden Monitoringsystemen weiterer Studien, angepasst an die Weiterentwicklung der klinischen Medizin. Hier sind vor allem das Voranschreiten der regionalen Verfahren und der damit verbundene Zustand der Wachheit zu bedenken (56).

1.6 Ziele der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse ist es, die Auswirkungen verschiedener perioperativer und operativer Schritte bei der roboterassistierten radikalen Prostatektomie auf den NOL-Index zu untersuchen. Die Effekte auf den NOL-Index vielgestaltiger Veränderungen und Maßnahmen am Patienten bei einem Eingriff in einer standardisierten Umgebung sollen die Machbarkeit und Validität des NOL-Systems überprüfen. Primär wird die Veränderung des NOL-Index durch die Anlage des Kapnoperitoneums und die Verwendung von extremen Lagerungsmanövern analysiert. Insbesondere wird die extreme Trendelenburglage in 30° kopftief sowie die Rücklagerung in die 0°-Position nach Beendigung der Operationsschritte im kleinen Becken untersucht.

Weitere Beobachtungen dieser Studie umfassen die Analyse verschiedener Faktoren, die den NOL-Index beeinflussen könnten. Hierzu gehören die Anlage einer Magensonde und die intravenöse Applikation von Sufentanil-Boli. Durch diese Analyse können ggf. weitere, prospektive Studien etabliert und durchgeführt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, bei der die erfassten, perioperativen NOL-Parameter, die während roboterassistierten radikalen Prostatektomien gemessen wurden, ausgewertet werden. Die Daten wurden im Zeitraum von Mai 2023 bis August 2023 am Universitätsklinikum in Mainz, Rheinland-Pfalz erfasst. Anschließend wurden diese mit etablierten klinischen Parametern (Herzfrequenz, Blutdruck, Bispektraler-Index) verglichen.

Die Studie wurde bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz eingereicht und genehmigt (Ethikanzeige zur strukturierten retrospektiven Erfassung qualitätssichernder Maßnahmen; Nummer = 2021- 16201-retrospectiv).

2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Patienten für die Teilnahme an der Studie wurden wie folgt beschrieben:

- Alter: > 18 Jahre
- schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten
- Notwendigkeit der elektiven roboterassistierten radikalen Prostatektomie

Die folgenden Ausschlusskriterien der Studie wurden definiert:

- vorbestehende Arrhythmien, wie Vorhofflimmern, AV-Block Grad II und Grad III, Schrittmachertherapie
- präoperative Therapie mit einem Parasympatholytikum
- präoperative Therapie mit einem Sympathomimetikum
- schwere pAVK (Grad IV)
- Drogenabusus (Betäubungsmittel), Opiatgewöhnung, chronische Schmerztherapie

2.1.2 Materialien und Methoden

2.1.2.1 Nozizeption Level Index – NOL-Monitor

In dieser Studie wurde der PMD-200™ Nozizeption Monitor (NOL®; Medasense, Ramat Gan, Israel) verwendet. Dieser setzt sich aus einer Monitoreinheit und einem wiederverwendbaren Fingersensor zusammen, ergänzt durch einen Einwegsensoren. Die Sensoreinheit besteht aus vier Untereinheiten, die verschiedene physiologische Parameter (Puls, Hautleitfähigkeit, Hauttemperatur, Bewegung) erfassen und somit Rückschlüsse auf die Aktivierung des sympathischen Nervensystems ermöglichen. Dadurch kann die Nozizeption bewertet und die analgetische Therapie beurteilt werden (37).

Die Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität und die plethysmographische Amplitude werden durch Fotoplethysmographie abgeleitet. Darüber hinaus werden die Anzahl der Fluktuationen in der Hautleitfähigkeit (NFSC) sowie die Skin Conductance erfasst, wobei dies über die galvanische Hautleitfähigkeit erfolgt. Etwaige Bewegungen werden durch einen integrierten Beschleunigungssensoren erfasst und ein Thermometer misst die Hauttemperatur im Bereich des Fingerclips (37, 57-59).

Der NOL-Index ist ein dimensionsloser Wert zwischen 0 und 100, welcher verhältnismäßig zur Nozizeption steigt (60, 61). Die Entnahme der verschiedenen Werte erfolgt zwischen 50-500 Hz und wird anhand einer nicht-linearen Random-Forest Regressionsanalyse ermittelt (59, 62, 63). Der Zielindex ist laut Hersteller zwischen 10 und 25 (64, 65).



Abbildung 3: PMD-200™ Nozizeption Monitor (NOL®; Medasense, Ramat Gan, Israel) mit Fingerclip ohne Einwegsensoren (eigenes Foto)

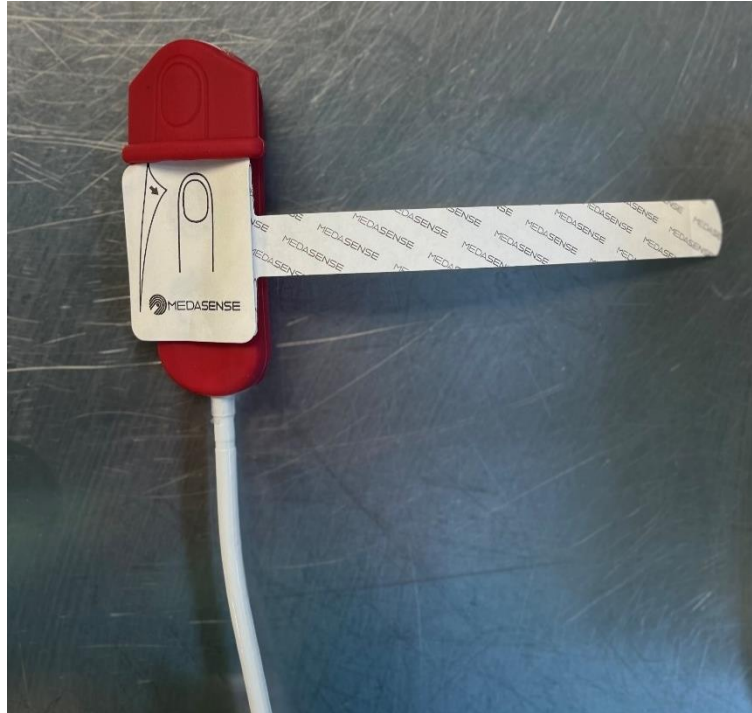


Abbildung 4: NOL-Fingerclip mit Einwegsensoren (eigenes Foto)



Abbildung 5: Simulation NOL-Fingerclip mit Einwegsensoren (eigenes Foto)

2.1.2.2 BIS-Monitoring

Die Überwachung des Bewusstseinsniveaus erfolgte mittels prozessierten Elektroenzephalogramms (Bispectral Index – BIS, Covidien, Dublin, Irland). Neben einem speziellen Monitormodul war auch ein BIS™ Quatro Sensor erforderlich, der auf die zuvor entfettete Stirn des Patienten aufgebracht wurde. Der Bispektral-Index ist ein dimensionsloser Zahlenwert, der von 0 bis 100 reicht und zur Interpretation des Bewusstseinsniveaus dient. Werte zwischen 40 und 60 deuten auf eine ausreichende Tiefe der Narkose hin (34, 66-68). Angezeigt wird der dimensionslose BIS-Index, Trendgraphiken, das Roh-EEG, der SQI (Signal Quality Index) und ein EMG. Anhand des SQI lässt sich die Zuverlässigkeit des BIS-Index abschätzen. Je höher der SQI (maximal 100%), desto reliabler ist der BIS-Index (66).

Diverse Studien konnten zeigen, dass die Tiefe der Narkose zuverlässig mit dem BIS-Index messbar ist. Unter anderem konnten Punjasawadwong et al. in einem Cochrane Review zeigen, dass die Narkosetiefe, gemessen anhand des BIS-Index, bei Hochrisikopatienten für eine Awareness, dem klinischen Eindruck überlegen ist (68).

2.2 Studienprotokoll

2.2.1 Studienablauf

Nach der Umlagerung des Patienten auf den OP-Tisch für den Einsatz des Da-Vinci-Systems wurde das Monitoring-System für die perioperative Überwachung eingerichtet. Zu Beginn erhielt jeder Patient ein 3- oder 5-poliges EKG, eine nicht-invasive, oszillometrische Blutdruckmessung, eine Pulsoxymetrie und das BIS-Monitoring. Sofern kardiovaskuläre Vorerkrankungen bei Patienten vorlagen, wurde eine invasive Blutdruckmessung etabliert. Der Blutdruck wurde in Abständen von 2,5 Minuten gemessen. Zusätzlich wurde das NOL-System etabliert und kalibriert. Der Fingerclip des NOL-Systems wurde überwiegend am Digitus II der linken Hand angebracht.

Nachdem die Baseline-Werte erfasst waren, wurde ein peripher-venöser Zugang angelegt und eine kristalloide Lösung (Sterofundin, B. Braun, 1000 ml) in niedriger Flussrate infundiert. Nach ausreichender Präoxygenierung leitete das Team der Anästhesie die Narkose ein. Die Einleitung erfolgte mit den Opiaten Sufentanil (0,3-

0,5µg/kg/KG) (Sufentanil-hameln 5 Mikrogramm/ml) oder Remifentanil (0,5-1 µg/kg/KG), dem Narkotikum Propofol (1-3 mg/kg/KG) (Propofol 1% MCT Fresenius) und dem Muskelrelaxans Atracurium (0,5 mg/kg/KG) (Atracurium-hameln 10mg/ml). Nach der Induktion wurde zunächst die Oxygenierung mit einer Beutel-Masken-Beatmung fortgeführt und die Anschlagszeit des Muskelrelaxans abgewartet. Die Intubation erfolgte mittels konventioneller Laryngoskopie mit einem ID 8,0 Murphy-Tubus. Nach erfolgreicher endotrachealer Intubation wurden die Kapnographie und eine kontrollierte Beatmung angeschlossen. Auch die Etablierung des neuromuskulären Monitorings (TOF) erfolgte am kontralateralen Arm des NOL-Monitorings. Die Messung des Relaxierungsgrades erfolgte automatisch in 5-minütigen Abständen beim narkotisierten Patienten. Die Beatmung wurde mit einem Tidalvolumen von 6-8 ml/kg/KG Idealgewicht und einer normofrequenten Beatmungsfrequenz eingestellt, sodass ein etCO₂ von 35-40mmHg erreicht wurde (Wert gilt bei nicht etabliertem Kapnoperitoneum).

Zusätzlich wurde die zentrale Körpertemperatur oral mittels Einmaltemperatursonde gemessen. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte überwiegend als balancierte Anästhesie mit Sevoflurane (MAC_{0,8-1.0}) und Sufentanil-Bolusgaben. Bei Patienten mit hohem PONV-Risiko wurde die Narkose mittels TIVA (Propofol und Remifentanil) fortgeführt.

Zur Erhaltung der Körpertemperatur wurde eine 3M™ Bair Hugger™ Multipositions-Oberkörperdecke auf den Oberkörper des Patienten aufgelegt und fixiert sowie an das 3M™ Bair Hugger™ System angeschlossen. Die Wärmeerhaltung wurde anhand der gemessenen Körperkerntemperatur gesteuert und über das System angepasst.

Als weitere Maßnahmen wurde ein zusätzlicher großlumiger, peripher-venöser Zugang gelegt, eine orale Ablaufsonde etabliert und ein Blasenkatheter angelegt. Die Lagerung des Patienten wurde im Team mit den Operateur*innen und den Pflegekräften der OP- und Anästhesieabteilung durchgeführt. Anschließend erfolgte die beidseitige, körpernahe Anlagerung der Arme des Patienten. Danach lagerte das Team der Anästhesie den Kopf des Patienten auf ein spezielles Trendelenburgkissen, welches folgend mit vorhandenen Schulterstützen am Tisch fixiert wurde.

Nach der Lagerung des Patienten und der Überprüfung, dass die Sicherheit des Patienten für die extreme Trendelenburglagerung gewährleistet ist, erfolgte eine Testlagerung.

2.2.2 Datenerhebung

Im Rahmen der Studie erfassten die wissenschaftlichen Mitarbeitenden mehrere Parameter während roboterassistierten Prostatektomien und übertrugen simultan die Daten in eine Excel-Tabelle. Dokumentiert wurden die Werte mittlerer Blutdruck, Herzfrequenz, Bispektraler-Index und NOL-Index. Zunächst wurde zu Beginn der Messreihe, bei Minute 0, eine Baseline mit den o.g. Werten erfasst und darauffolgend wiederholt die Werte bei Minute 1, 3 und 5 protokolliert. Für die Messungen und Datenerhebung waren die Werte der Lagerung in extremer Trendelenburglage, die Rücklagerung des Patienten, die Einlage der Magensonde, die Insufflation des Kapnoeritoneums sowie die Auswirkungen von Sufentanil-Bolus-Applikationen von besonderem Interesse.

Zunächst erfolgte, wie bereits beschrieben, die Erfassung der Baseline. Dies wurde nach Rücksprache mit den Operateur*innen bzw. dem OP-Personal unmittelbar bevor die zu beobachtende Prozedur begonnen hat in der Excel-Tabelle notiert. Die erste Messung wurde bei der Anlage der Magensonde durchgeführt. Im Verlauf notierten die narkoseführenden Anästhesiolog*innen bei Minute 1, 3 und 5 abermals die oben genannten Werte. Alle weiteren Messungen wurden in gleicher Weise ausgeführt. Die anschließende Reihenfolge der Messungen erfolgte im zeitlichen Verlauf der Operation bei der Anlage des Kapnoeritoneums, der Lagerung in die extreme Trendelenburglage und gegen Ende der Operation bei der Rücklagerung. Während der gesamten roboterassistierten Prostatektomie erfolgte die Messung der Sufentanil-Gaben, sofern ein Bolus appliziert wurde.

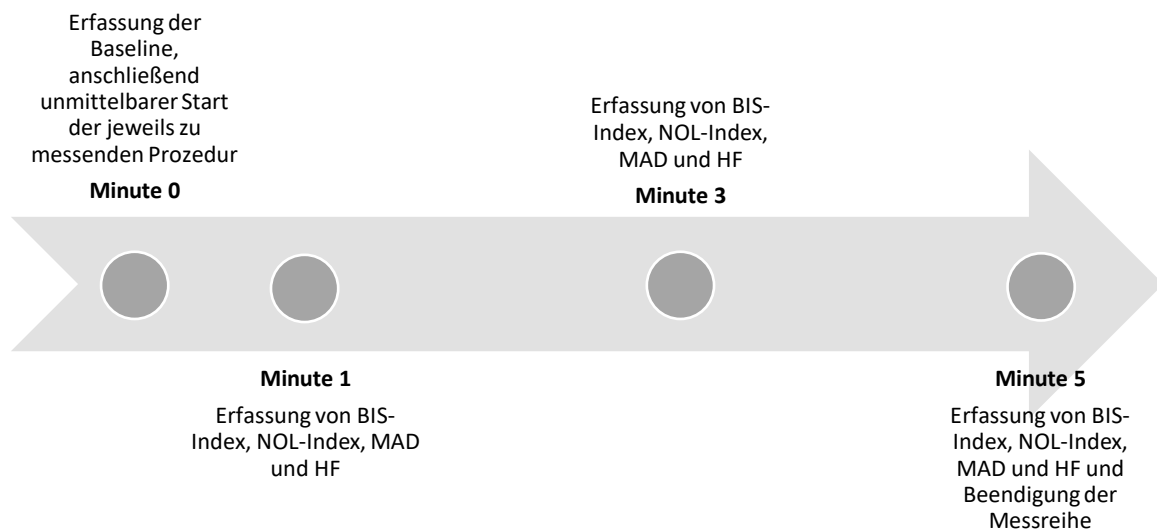


Abbildung 6: Grafische Darstellung der einzelnen Messungen im Zeitverlauf

2.2.2.1 Kapnoperitoneum

Nach der Hautinzision und der Platzierung des ersten Trokars für die intraperitoneale CO₂-Insufflation erfolgte der Einlass des Gases in die Bauchhöhle des Patienten. Vor dem Schnitt wurden zunächst die Baseline-Werte (Minute 0) für den NOL-Index, den mittleren Blutdruck, die Herzfrequenz und die BIS-Werte erfasst. Anschließend notierten die narkoseführenden Anästhesiolog*innen jeweils nach Minute 1, 3 und 5 erneut die gemessenen Werte.

2.2.2.2 Extreme Trendelenburglagerung

Die Lagerung während der roboterassistierten Prostatektomie wird in Steinschnittlage und extremer Trendelenburglagerung durchgeführt. Am Universitätsklinikum Mainz ist

die Ziellagerung für die roboterassistierte Prostatektomie konkret die 30°-Kopftieflagerung.

Nach den Hautschnitten und der Platzierung der Trokare für das robotische OP-System wurde das Kapnoperitoneum angelegt und die Kopftieflagerung vorgenommen. Vor der Lagerung wurden die Parameter bei Minute 0, also vor Durchführung des Lagerungsmanövers, erfasst. Im Anschluss wurde der Patient gelagert und nach jeweils 1, 3 und 5 Minuten die Werte bestimmt.

2.2.2.3 Anlage der Magensonde

Die Anlage der Magensonde erfolgte, soweit möglich, oral. Auch in diesem Fall wurden vor der Anlage die Baseline-Werte (0 min) des NOL-Index, der Herzfrequenz (HF), des mittleren arteriellen Drucks (MAD) und des BIS-Index erfasst. Nach bzw. während der Anlage der Magensonde wurden die Werte erneut in zeitlichen Intervallen von 1, 3 und 5 Minuten aufgezeichnet.

2.2.2.4 Rücklagerung

Am Ende der laparoskopischen intraabdominellen OP-Schritte lagerte das Team den Patienten aus der 30°-extremen Trendelenburglage auf das 0°-Niveau zurück. Die Eintragung der Werte erfolgte wieder nach standardisiertem Schema. Bei der Baseline-Messung lag der Patient noch in 30° Kopftieflage. Anschließend startete die Rücklagerung und im Anschluss die schriftliche Aufnahme der Werte bei Minute 1, 3 und 5. Die eigentliche Umpositionierung dauerte dabei etwa 30-60 Sekunden.

2.2.2.5 Applikation von Sufentanil

Die intravenöse Applikation von Sufentanil erfolgte nach dem klinischen Eindruck der narkoseführenden Anästhesiolog*innen anhand von Surrogatparametern wie Herzfrequenzanstieg, Blutdruckanstieg, aber auch Schwitzen oder Tränenfluss des Patienten. Direkt vor der Applikation wurde erneut die Baseline bei Minute 0 aufgezeichnet und im Anschluss an die intravenöse Gabe des Sufentanils die Werte bei Minute 1, 3 und 5 festgehalten.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Untersuchung wurde eine retrospektive Datenanalyse von 33 Patienten durchgeführt, die sich im Zeitraum von Mai 2023 bis August 2023 an der Universitätsklinik Mainz Rheinland-Pfalz aufgrund eines Prostatakarzinoms einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie unterzogen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 66 Jahre. Die ASA-Klassifikation für das perioperative Risiko lag bei 25 Patienten bei Grad II und bei 8 Patienten bei Grad III.

Zu den häufigsten Vorerkrankungen im Patientenkollektiv zählten die arterielle Hypertonie oder metabolische Störungen wie Diabetes mellitus. Patienten mit bekannten chronischen Schmerzen oder einer bestehenden Dauertherapie mit Opiaten oder anderen Analgetika wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Alle erhobenen Daten konnten vollständig genutzt und verarbeitet werden. Die Daten stammen aus der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz und wurden im Rahmen der o. g. Studie erhoben.

3.2 Statistische Analyse

Die Software GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Boston, MA, USA) visualisierte die Grafiken in Form von Boxplot-Diagrammen. Für die Regressionsanalyse kam SPSS 29.0.2.0 (IBM Corp., 2023, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.2.0, Armonk, NY: IBM Corp.) zum Einsatz. Es gab keine Vorabdatenerhebung oder eine statistische Planung, da es sich bei der Analyse um ein Pilotprojekt handelt. Die statistische Analyse der Daten erfolgte in Kooperation mit meinem Doktorvater und dem „Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik“ an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Um die verschiedenen NOL-Index-Werte besser vergleichbar zu machen, wurden diese in Prozent angegeben. Die Boxplots in den Abbildungen beinhalten alle den

Median und die Quartile. Zusätzlich zeigen die *-Markierungen signifikante Unterschiede zur Baseline an. Durch die Diagramme wird der Interquartilsabstand anschaulich dargestellt, der den Prozentsatz relativ zur Baseline zeigt.

Die vorgestellten Analysen sind in erster Linie deskriptiv aufgebaut. Die Messungen wurden zusätzlich einer Regressionsanalyse unterzogen, wobei p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant angesehen wurden.

Der „Intercept“ bzw. der Achsenabschnitt ist der Punkt, in welchem die Regressionslinie den y-Achsenabschnitt schneidet. Er repräsentiert den geschätzten Wert der abhängigen Variablen, wenn alle unabhängigen Variablen x den Wert 0 haben (69). Mit dem Regressionsmodell, welches jeweils die Kovariante „Messungen bei 1/3/5 Minuten“ enthält, wurde die Hypothese geprüft, ob die Messung zum Zeitpunkt 0 Minuten und die Erwartungswerte der Messungen zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten identisch sind.

Der Koeffizient „Beta“ gibt das Ausmaß des durchschnittlichen Unterschieds zwischen den beiden Größen und zeigt zusätzlich die Ausprägung und Richtung des Effekts einer Messung an (69).

Der p-Wert in der „1/3/5 Minuten“-Zeile der Tabellen gibt an, ob sich die Mittelwerte zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten signifikant von den Messungen zum Zeitpunkt 0 Minuten unterscheiden. Das Konfidenzintervall definiert den Bereich, in dem der wahre Wert mit 95 % Sicherheit liegt. Sollte das Konfidenzintervall keine 0 beinhalten, spricht dies ebenfalls für eine signifikante Änderung (70).

3.3 Intraoperative Daten

Die Datenerhebung erfolgte nach einem standardisierten Ablauf wie in 2.2.2 beschrieben.

3.3.1 Kapnoperitoneum

	0 min	1 min	3 min	5 min
NOL-Index (MW ± SD)	10 ± 10	18 ± 16	21 ± 17	35 ± 21
MAD mmHg (MW ± SD)	79 ± 11	82 ± 12	88 ± 16	92 ± 20
HF min ⁻¹ (MW ± SD)	51 ± 9	53 ± 10	57 ± 11	63 ± 12
BIS-Index (MW ± SD)	42 ± 12	42 ± 12	42 ± 12	43 ± 13

Tabelle 1: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen beim Kapnoperitoneum im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten

	n	Beta	95% KI	p-Wert
NOL Intercept	129	10.41	4.15, 16.66	0.001
NOL nach 1/3/5 Minuten	129	14.22	8.21, 20.23	<0.001
MAD Intercept	132	78.52	72.99, 84.04	<0.001
MAD nach 1/3/5 Minuten	132	9.00	4.61, 13.39	<0.001
HF Intercept	132	50.67	46.73, 54.60	<0.001
HF nach 1/3/5 Minuten	132	7.26	4.63, 9.89	<0.001
BIS Intercept	132	41.52	37.09, 45.94	<0.001
BIS nach 1/3/5 Minuten	132	0.57	-0.93, 2.06	0.5

Tabelle 2: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse vom Kapnoperitoneum zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten

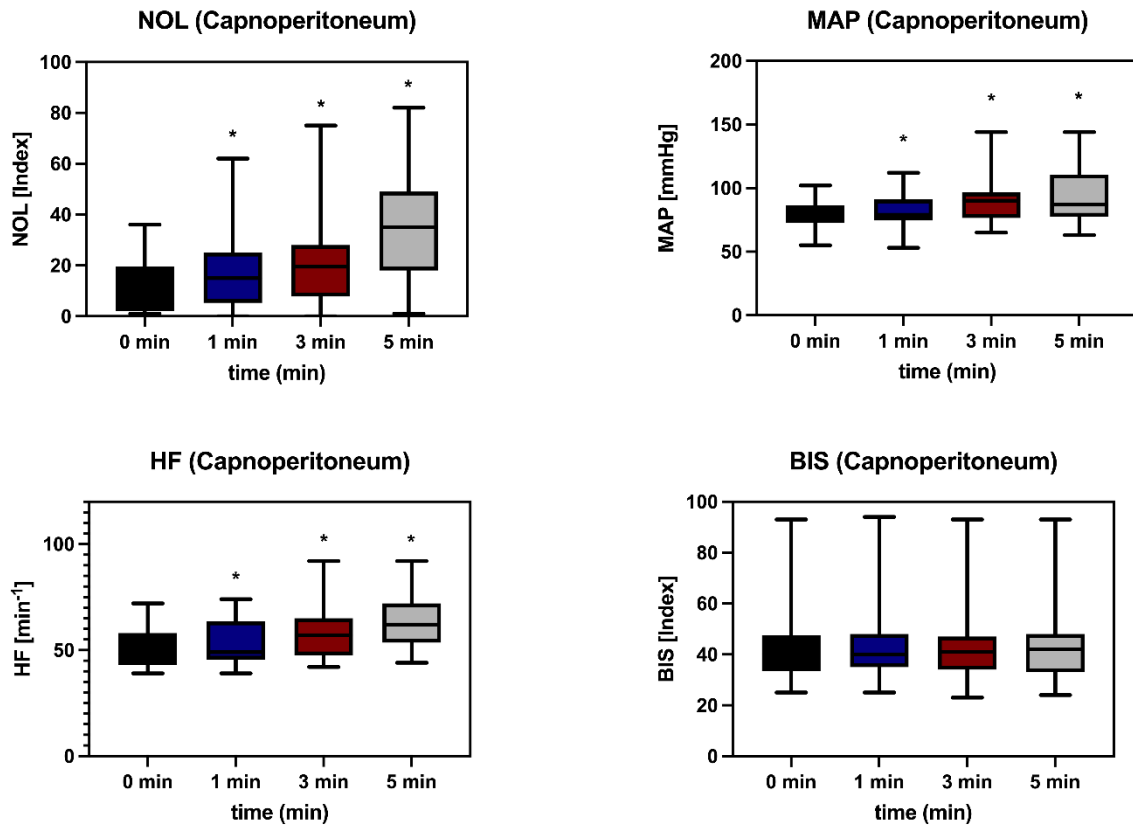


Abbildung 7: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme des Kapnoperitoneums mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.

* = signifikanter Unterschied zur Baseline

Erkennbar am Boxplot-Diagramm und der Tabelle 1 und 2 ist ein starker (Beta 14.22), hochsignifikanter Anstieg ($p < 0.001$) des NOL-Index im Verlauf der Messung (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 10 ± 10 , 18 ± 16 , 21 ± 17 , 35 ± 21).

Auch der MAD (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 79 ± 11 , 82 ± 12 , 88 ± 16 , 92 ± 20) und die Herzfrequenz (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 51 ± 9 , 53 ± 10 , 57 ± 11 , 63 ± 12) weisen einen hochsignifikanten Anstieg ($p < 0.001$) im gemessenen Zeitintervall zur Baseline auf.

Der BIS-Index (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min: 42 ± 12 , 42 ± 12 , 42 ± 12 , 43 ± 13) bleibt hingegen unverändert und weist keine Signifikanz auf ($p = 0.5$).

3.3.2 Extreme Trendelenburglage

	0 min	1 min	3 min	5 min
NOL-Index (MW \pm SD)	26 \pm 18	23 \pm 14	12 \pm 15	15 \pm 15
MAD mmHg (MW \pm SD)	99 \pm 19	100 \pm 22	104 \pm 14	101 \pm 11
HF min ⁻¹ (MW \pm SD)	63 \pm 12	60 \pm 13	61 \pm 12	61 \pm 11
BIS-Index (MW \pm SD)	39 \pm 9	42 \pm 13	44 \pm 13	43 \pm 13

Tabelle 3: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen bei der extremen Trendelenburglage im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten

	n	Beta	95% KI	p-Wert
NOL Intercept	128	25.61	19.89, 31.33	<0.001
NOL nach 1/3/5 Minuten	128	-8.89	-14.52, -3.26	0.002
MAD Intercept	132	99.03	93.10, 104.96	<0.001
MAD nach 1/3/5 Minuten	132	2.67	-1.88, 7.22	0.2
HF Intercept	132	63.24	59.02, 67.46	<0.001
HF nach 1/3/5 Minuten	132	-2.76	-5.37, -0.15	0.039
BIS Intercept	132	38.79	34.51, 43.06	<0.001
BIS nach 1/3/5 Minuten	132	4.19	1.59, 6.80	0.002

Tabelle 4: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse von der extremen Trendelenburglage zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten aufgeführt.

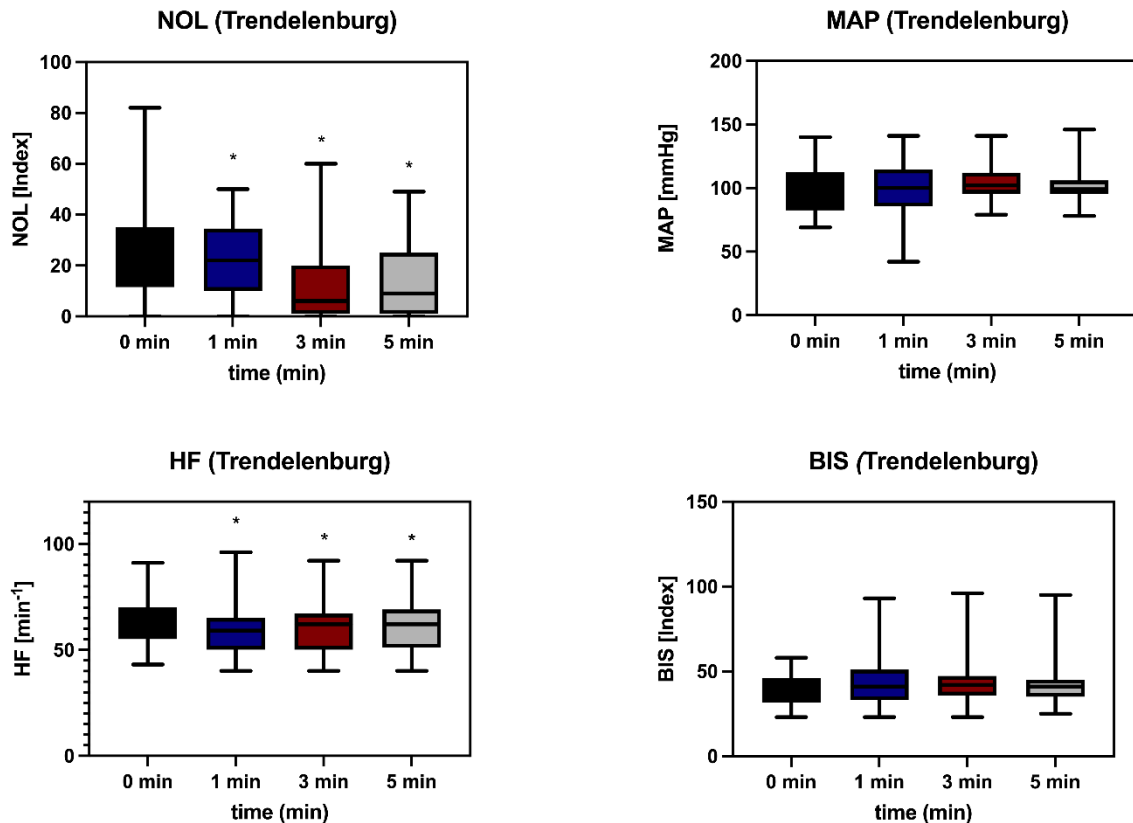


Abbildung 8: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme der extremen Trendelenburglage mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.

* = signifikanter Unterschied zur Baseline

Bei der extremen Trendelenburglagerung zeigte sich der NOL-Index (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 26 ± 18 , 23 ± 14 , 12 ± 15 , 15 ± 15) im Verlauf signifikant ($p=0.002$) abnehmend (Beta -8.89).

Die Werte des mittleren Blutdrucks (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 99 ± 19 , 100 ± 22 , 104 ± 14 , 101 ± 11) blieben im Messzeitraum konstant und waren bei geringerer Streuung dementsprechend nicht signifikant verändert ($p=0.2$).

Die Herzfrequenzänderungen während der extremen Trendelenburglagerung waren bei den Messungen gering (Beta -2.76), jedoch signifikant ($p=0.039$) zu verzeichnen (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 63 ± 12 , 60 ± 13 , 61 ± 12 , 61 ± 11).

Ergebnisse

Werte für den Bispektralen-Index zeigten im gemessenen Zeitraum ebenfalls geringe, aber signifikante ($p=0.002$), ansteigende (Beta 4.19) Veränderungen. Die Streuung wurde auch hier im Verlauf der Messung geringer (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 39 ± 9 , 42 ± 13 , 44 ± 13 , 43 ± 13).

3.3.3 Anlage der Magensonde

	0 min	1 min	3 min	5 min
NOL-Index (MW ± SD)	9 ± 13	16 ± 14	10 ± 13	10 ± 11
MAD mmHg (MW ± SD)	91 ± 22	87 ± 22	87 ± 21	84 ± 16
HF min ⁻¹ (MW ± SD)	56 ± 11	56 ± 11	53 ± 11	52 ± 10
BIS-Index (MW ± SD)	43 ± 12	44 ± 13	44 ± 12	42 ± 12

Tabelle 5: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen der Anlage der Magensonde im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten

	n	Beta	95% KI	p-Wert
NOL Intercept	130	9.36	4.93, 13.80	<0.001
NOL nach 1/3/5 Minuten	130	2.65	-1.76, 7.06	0.2
MAD Intercept	132	90.64	83.39, 97.88	<0.001
MAD nach 1/3/5 Minuten	132	-4.39	-9.66, 0.87	0.10
HF Intercept	132	55.97	52.20, 59.74	<0.001
HF nach 1/3/5 Minuten	132	-2.21	-4.03, -0.40	0.017
BIS Intercept	132	43.00	38.55, 47.45	<0.001
BIS nach 1/3/5 Minuten	132	0.55	-1.30, 2.39	0.6

Tabelle 6: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse von der Anlage der Magensonde zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten aufgeführt.

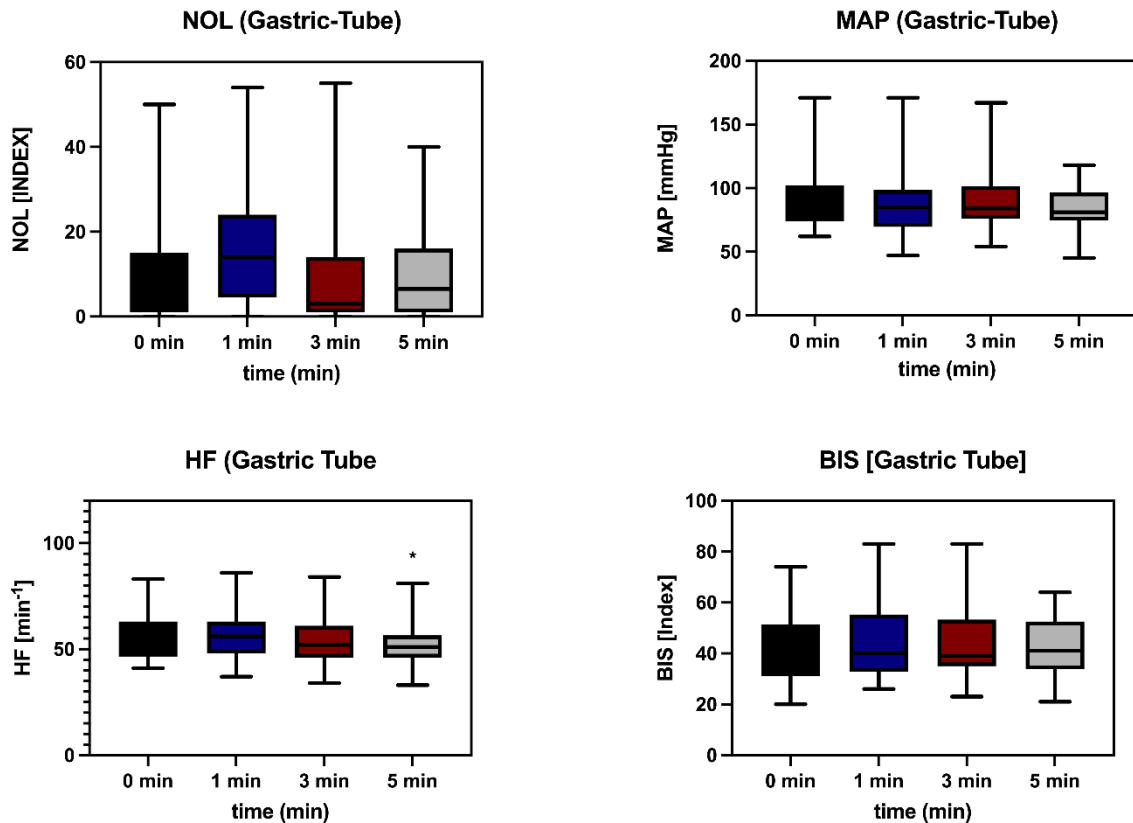


Abbildung 9: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme der Anlage der Magensonde mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.

* = signifikanter Unterschied zur Baseline

Erkennbar ist unter anderem an den Boxplot-Diagrammen sowie in der Regressionsanalyse, dass sich beim NOL-Index keine signifikante ($p=0.2$) (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; $9 \pm 13, 16 \pm 14, 10 \pm 13, 10 \pm 11$) Veränderung zeigt.

Beim mittleren Blutdruck (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; $91 \pm 22, 87 \pm 22, 87 \pm 21, 84 \pm 16$) ist ebenfalls keine signifikante ($p=0.1$) Änderung erkennbar.

Die Herzfrequenz (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; $56 \pm 11, 56 \pm 11, 53 \pm 11, 52 \pm 10$) sinkt gering (Beta -2.21), aber signifikant ($p=0.017$) ab.

Ergebnisse

Der Bispektral-Index (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 43 ± 12 , 44 ± 13 , 44 ± 12 , 42 ± 12) zeigt während der Anlage der Magensonde keine signifikanten ($p=0.6$) erweiterten Änderungen.

3.3.4 Rücklagerung

	0 min	1 min	3 min	5 min
NOL-Index (MW ± SD)	11 ± 11	14 ± 11	16 ± 15	16 ± 12
MAD mmHg (MW ± SD)	83 ± 11	81 ± 15	78 ± 15	80 ± 12
HF min ⁻¹ (MW ± SD)	67 ± 11	69 ± 13	70 ± 13	68 ± 12
BIS-Index (MW ± SD)	46 ± 8	45 ± 9	46 ± 10	46 ± 10

Tabelle 7: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen der Rücklagerung im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten

	n	Beta	95% KI	p-Wert
NOL Intercept	130	11.42	7.04, 15.80	<0.001
NOL nach 1/3/5 Minuten	130	4.00	0.01, 8.00	0.050
MAD Intercept	132	83.36	78.72, 88.01	<0.001
MAD nach 1/3/5 Minuten	132	-3.91	-7.91, 0.09	0.055
HF Intercept	132	66.97	62.60, 71.34	<0.001
HF nach 1/3/5 Minuten	132	2.13	0.81, 3.45	0.002
BIS Intercept	132	45.64	42.35, 48.93	<0.001
BIS nach 1/3/5 Minuten	132	-0.05	-1.77, 1.67	>0.9

Tabelle 8: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse von der Rücklagerung zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten aufgeführt.

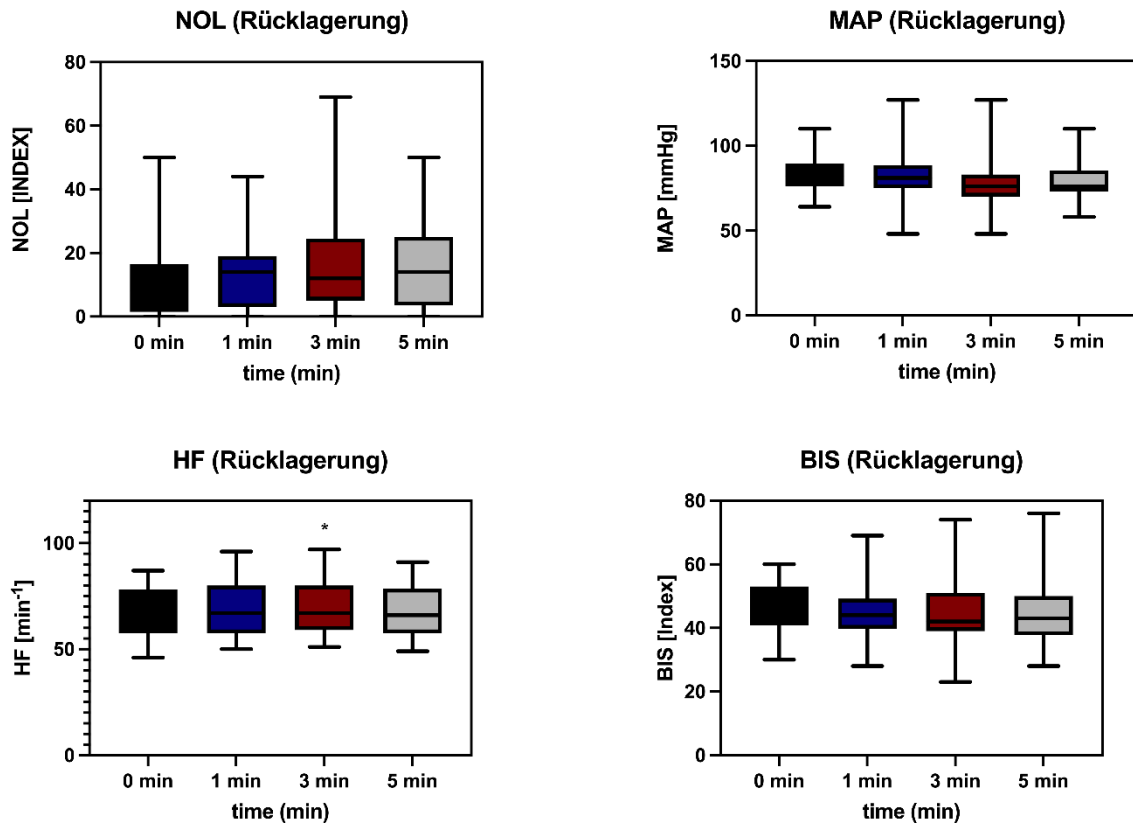


Abbildung 10: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme der Rücklagerung mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.

* = signifikanter Unterschied zur Baseline

Es sind minimale (Beta 4.00), allerdings nicht signifikante bzw. genau auf der Signifikanzgrenze liegende ($p=0.050$) Steigerungen im Bereich des NOL-Index (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 11 ± 11 , 14 ± 11 , 16 ± 15 , 16 ± 12) erkennbar.

Die Werte des mittleren Blutdrucks (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 83 ± 11 , 81 ± 15 , 78 ± 15 , 80 ± 12) bleiben weitestgehend konstant, mit einer tendenziell dezenten, nicht signifikanten ($p=0.055$) Abnahme (Beta -3.91).

Ein geringer (Beta 2.13), aber signifikanter ($p=0.002$) Anstieg der Herzfrequenz (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 67 ± 11 , 69 ± 13 , 70 ± 13 , 68 ± 12) lässt sich bei dieser Messung erkennen.

Ergebnisse

Der Bispektral-Index (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 46 ± 8 , 45 ± 9 , 46 ± 10 , 46 ± 10) weist keine ausgeprägten (Beta -0.05) Veränderungen auf.

3.3.5 Intravenöse Applikation von Sufentanil

	0 min	1 min	3 min	5 min
NOL-Index (MW ± SD)	35 ± 19	25 ± 20	14 ± 17	13 ± 15
MAD mmHg (MW ± SD)	104 ± 16	104 ± 18	100 ± 17	94 ± 13
HF min ⁻¹ (MW ± SD)	69 ± 12	68 ± 9	65 ± 11	65 ± 10
BIS-Index (MW ± SD)	48 ± 13	46 ± 11	44 ± 12	44 ± 12

Tabelle 9: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Messungen der Applikation des Sufentanils im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten

	n	Beta	95% KI	p-Wert
NOL Intercept	164	34.64	28.93, 40.35	<0.001
NOL nach 1/3/5 Minuten	164	-17.67	-22.57, -12.77	<0.001
MAD Intercept	168	104.12	99.01, 109.23	<0.001
MAD nach 1/3/5 Minuten	168	-4.82	-7.35, -2.29	<0.001
HF Intercept	168	68.90	65.56, 72.25	<0.001
HF nach 1/3/5 Minuten	168	-2.75	-4.48, -1.03	0.002
BIS Intercept	168	47.98	44.19, 51.76	<0.001
BIS nach 1/3/5 Minuten	168	-3.27	-4.82, -1.72	<0.001

Tabelle 10: In dieser Tabelle sind die Werte (NOL, MAD, HF und BIS) der Regressionsanalyse von der Applikation des Sufentanils zu dem Zeitpunkt 0 Minuten verglichen mit den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Minuten aufgeführt.

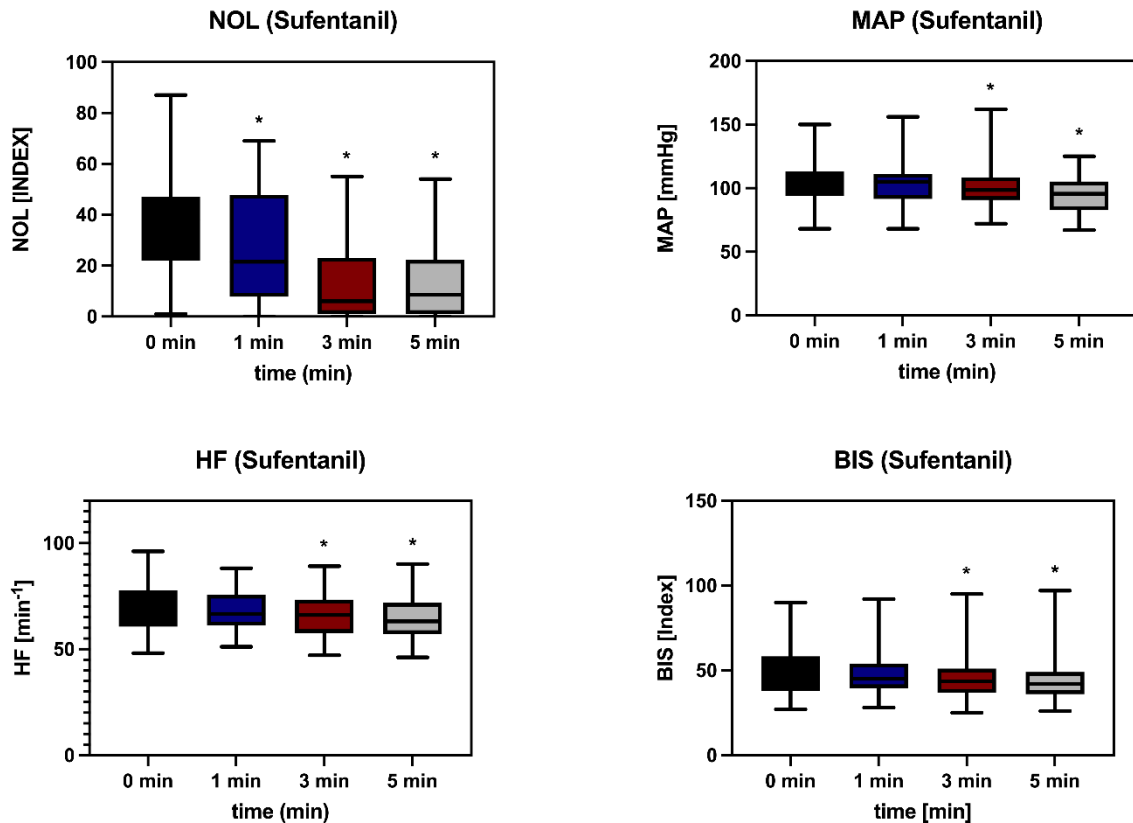


Abbildung 11: Die Abbildung zeigt Boxplot-Diagramme der Applikation des Sufentanils mit Median, oberem und unterem Quartil, dem jeweiligen Maximalwert und Minimalwert im Verlauf der Zeit 0, 1, 3, 5 Minuten.

* = signifikanter Unterschied zur Baseline

Nach der Gabe von Sufentanil i.v. zeigte sich eine deutliche (Beta -17.67), signifikante ($p < 0.001$) Reduktion des NOL-Index im fünfminütigen Messintervall (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 35 ± 19 , 25 ± 20 , 14 ± 17 , 13 ± 15).

Auch die Werte des mittleren Blutdrucks (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 104 ± 16 , 104 ± 18 , 100 ± 17 , 94 ± 13) und der Herzfrequenz (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 69 ± 12 , 68 ± 9 , 65 ± 11 , 65 ± 10) weisen nach der i.v. Applikation des Sufentanils eine Reduktion auf. Der mittlere arterielle Blutdruck sinkt signifikant ($p < 0.001$). Die Herzfrequenz sinkt ebenfalls gering (Beta -2.75), aber signifikant ab ($p = 0.002$).

Ergebnisse

Der Bispektral-Index (0 min vs. 1 min vs. 3 min vs. 5 min; 48 ± 13 , 46 ± 11 , 44 ± 12 , 44 ± 12) zeigt ebenfalls eine leichte absinkende (Beta -3.27) und signifikante ($p < 0.001$) Tendenz im Messintervall nach der Applikation von Sufentanil.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war, Veränderungen des NOL-Index durch verschiedene Maßnahmen in der roboterassistierten Chirurgie zu erfassen. Der Fokus lag auf der Anwendungsbeobachtung und Erfassung der Auswirkungen von extremen Lagerungsmanövern (extreme Trendelenburglagerung und Rücklagerung) und dem Kapnoperitoneum. Weitere Datenanalysen erfolgten bei der Anlage der Magensonde und der intravenösen Applikation von Sufentanil.

Untersuchungen des NOL-Index bei robotischen Prostatektomien wurden durch Niebhagen et al. und auch Kadoya et al. durchgeführt (64, 71). Diese Studien untersuchten allerdings den NOL-gesteuerten Opioidverbrauch. Studien zu Veränderungen des NOL-Index durch extreme Lagerungsmanöver und das Kapnoperitoneum wurden bislang nicht veröffentlicht. Validierungsstudien von Stöckle et al., Edry et al., Renaud-Roy et al. und Martini et al. konnten zeigen, dass der NOL-Monitor zwischen schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Stimuli differenzieren kann (36, 60, 61, 72). Des Weiteren konnten Stöckle et al. als auch Renaud-Roy et al. zeigen, dass mit steigender Opioiddosierung ein signifikanter, schrittweiser Abfall des NOL-Index (Negativkorrelation) erkennbar ist (61, 72).

Einflussfaktoren, wie beispielsweise die intravenöse Gabe von Katecholaminen, wurden ebenfalls untersucht. Raft et al. konnten einen signifikanten Anstieg des NOL-Index durch die intravenöse Applikation von Phenylephrin, einem überwiegend am α_1 -Adrenozeptor wirkenden Sympathomimetikum, zeigen, allerdings wahrscheinlich ohne klinische Relevanz (73).

Auch eine Dauertherapie mit Betablockern scheint keinen Einfluss auf die Messungen des NOL-Index zu haben. So konnten Bergeron et al. zeigen, dass gleichwertige NOL-Werte bei Patienten unter chronischer Betablocker-Therapie erreicht werden, wie bei Patienten ohne dauerhafte Therapie mit Betablockern (74).

Funcke et al. untersuchten in zwei Studien, bei der die Steuerung der Analgesie mittels verschiedener Nozizeptionsmonitore durchgeführt wurde, die Höhe der

Blutkonzentration von Stresshormonen. Es konnte abgeleitet werden, dass die Stresshormonlevels mit ansteigender Opioiddosierung abfielen (75, 76).

Meijer et al. konnten bei einer Untersuchung der NOL-gesteuerten Analgesie während großer abdomineller Eingriffe feststellen, dass eine Reduktion des Remifentanil-Verbrauchs von 30% erreicht werden kann (77).

Allerdings zeigte sich in einer Übersichtsarbeit mit verschiedenen Nozizeptionsmonitoren von Snoek et al. lediglich beim Pupillometry Pain Index eine Reduktion der gesamten intraoperativen Opioidmenge (78).

Die Daten aus dieser retrospektiven Analyse zeigen die Korrelation zwischen erwartbaren, schmerzhaften Stimuli und dem Anstieg des NOL-Index auf über 25. In Verbindung mit dem Monitoring des BIS-Index konnte gezeigt werden, dass während der Messungen eine ausreichende Narkosetiefe gewährleistet war (68).

Auch die anti-nozizeptive Wirkung des Opiats Sufentanil und der Rückgang des NOL-Index auf Werte, die eine Nozizeption unwahrscheinlich machen, zeigten sich in dieser retrospektiven Analyse deutlich.

4.1 Auswirkung des Kapnoeritoneums auf den NOL-Index

Ein erwartbarer Schmerzreiz, wie die Insufflation des CO₂ in die Bauchhöhle des Patienten, sollte auch im NOL-Index wiedergespiegelt werden. Wissenschaftliche Untersuchungen oder Veröffentlichungen zu diesem Thema liegen bisher jedoch nicht vor.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse zeigt sich eindeutig, dass die Insufflation des Kapnoeritoneums eine Steigerung des NOL-Index verursacht. Die Baseline bei Minute 0 zeigt überwiegend normale Werte, die keiner Nozizeption entsprechen. Der Verlauf der erhobenen Werte und die statistische Analyse lassen die Schlussfolgerung zu, dass im 5-minütigen Messzeitraum häufig eine Nozizeption detektiert wurde, was auf eine signifikante Schmerzbelastung hinweist.

Auch der signifikante Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz spiegelt als Surrogatparameter eine Reaktion auf nozizeptive Stimulation wider. Beachtet werden sollte aber auch, dass durch die intraabdominelle Druckerhöhung, neben diversen

weiteren pathophysiologischen Mechanismen, auch die Gefäße im Splanchnikusgebiet komprimiert werden. Dies führt dazu, dass durch die Steigerung der kardialen Vorlast sowohl die Herzfrequenz als auch der Blutdruck zunehmen (19, 22, 28, 79). Der Anstieg von der Herzfrequenz und dem mittleren arteriellen Blutdruck lässt sich mit kardiovaskulären als auch nozizeptionsbedingten Reaktionen begründen (4).

Durch die kontinuierliche Messung des BIS-Index wurde eine zu geringe Narkosetiefe als Ursache für Veränderungen des NOL-Wertes ausgeschlossen. Der BIS-Index als Hypnoseparameter wurde bereits in mehreren Studien validiert (67, 68, 80).

4.2 Auswirkung der extremen Trendelenburglagerung auf den NOL-Index

Bei der extremen Trendelenburglagerung, die im Rahmen der robotisch-assistierten Prostatektomie angewendet wird, wird der Patient in eine 30°-Trendelenburglage gebracht. Diese Lagerung führt zu verschiedenen, bereits in Abschnitt 1.2 beschriebenen, pathophysiologischen Veränderungen. Durch die Lagerung werden auch Werte beeinflusst, die in die Berechnung des NOL-Index einfließen. Zum einen ist ein Akzelerometer verbaut, welches Bewegung detektiert. Laut Hersteller ist der Grund für den Einbau, Bewegungen als mögliche Artefakte zu detektieren, jedoch nicht um direkt eine Nozizeption anzuzeigen, welche beim hypnotisierten und meist auch relaxierten Patienten grundsätzlich nicht vorkommen sollte.

Zum anderen ist aber auch der zwangsläufig erhöhte Rückfluss des Blutes aus der Peripherie für eine Veränderung an der Pulsdruckkurve, welche ebenfalls in den NOL-Index einfließt, beeinflussend (19, 81).

Die Ergebnisse dieser Messungen zeigen, dass bereits bei Minute 0 nozizeptive Stimuli bei einigen Patienten detektiert wurden. Auch bei Minute 1 sind noch NOL-Werte über 25 bei einigen Patienten ersichtlich. Diese erhöhten NOL-Indizes zu Beginn der Messung, also in der Baseline und bei Minute 1, sind am ehesten auf zuvor erforderliche OP-Schritte zurückzuführen. Im Zeitraum um Minute 0 wurden weitere Trokare in das Abdomen des Patienten eingebracht und teilweise noch das Kapnoeritoneum etabliert, sodass sich ggf. die Messung mit nozizeptiven Reizen aus

vorherigen Prozessen überschneiden könnten. Nichtsdestotrotz ist anhand der Messreihe, mit Beachtung der Latenz des NOL-Index, eine signifikante und erwartungsgemäße Abnahme nozizeptiver Reize sichtbar. Direkt im Anschluss an das ca. 30-60 Sekunden dauernde Lagerungsmanöver erfolgten keinerlei chirurgische oder anderweitige Maßnahmen am Patienten, sondern zunächst die korrekte Platzierung des Chirurgie-Roboters im Raum. Dementsprechend hat nach Einnahme der Endposition (30° Trendelenburg) keinerlei Manipulation mehr am Patienten stattgefunden.

Die deutliche, signifikante Reduktion des NOL-Index ab Minute 1 deutet auf das Fehlen jeglicher nozizeptiver Stimuli hin und lässt sich auch mit dem zuvor genannten operativen Verlauf in Einklang bringen.

Die Herzfrequenz sinkt während der Lagerung leicht, aber signifikant ab. Dies konnten auch Likhvantsev et al. in einer Metanalyse zeigen (81). Ursächlich sind laut Lowenstein et al. insbesondere Abwandlungen des autonomen Nervensystems des Herzens, bedingt durch die steile Lagerungsposition (82).

Der mittlere arterielle Druck (MAD) veränderte sich lediglich im Rahmen einer geringeren Streubreite, was auf die extreme Trendelenburglage und damit die erhöhte kardiale Vorlast sowie die verbundene Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) zurückzuführen ist (13). Eine signifikante Änderung des Blutdrucks konnte nicht gezeigt werden. Durchaus denkbar für die fehlende signifikante Änderung ist die bereits erfolgte hämodynamische Kompensation vieler Patienten und der durch vorherige Prozesse bereits erfolgte Anstieg des MAD. Zudem könnten die eingestellten Zeitintervalle für die Messungen, sofern oszillometrische Blutdruckmessung genutzt wurde, eine gewisse Fehleranfälligkeit erklären. Je nach Zeitpunkt der Messung während der Lagerung könnten Anpassungsmechanismen des Körpers entweder bereits stattgefunden haben oder noch nicht eingesetzt haben. Der Bispektral-Index zeigt signifikante Steigerung während der Lagerung in die extreme Trendelenburglage. Bereits Kumar et al. beschrieben dieses Phänomen und vermuteten den Grund in einem erhöhten zerebralen Blutfluss und zerebraler elektrischer Aktivität, nicht jedoch in einer zu geringen Anästhesietiefe (83).

4.3 Auswirkung der Anlage der Magensonde auf den NOL-Index

Die enorale Anlage der Magensonde erfolgte beim narkotisierten, intubierten und beatmeten Patienten.

Bei den Messungen des NOL-Index ist das Fehlen jeglicher nozizeptiver Reize erkennbar. Werte über 25 waren dennoch messbar, hier aber lediglich für kurze Zeit (Messzeitraum <120 Sek.), sodass von fehlender Nozizeption ausgegangen werden muss. Dies spiegelt sich auch in der fehlenden Signifikanz der Wertveränderungen bei der NOL-Messung wider.

Mit Blick auf die Werte des Blutdrucks sind ebenfalls keine signifikanten Veränderungen erkennbar.

Die Herzfrequenz sinkt geringfügig, jedoch signifikant ab. Denkbar als Ursache wäre hier eine mechanische Stimulation des Plexus oesophageus, der parasymphatische Nerven enthält, die durch die Anlage der Magensonde entsteht. Resultierend könnten Bradykardien bis hin zu Asystolien ausgelöst werden (84, 85). Auch eine Zufälligkeit ist ebenso denkbar.

Der BIS-Index, als Hintergrundparameter zur Detektion eines eventuellen Mehrbedarfs an Narkosetiefe, zeigt ebenfalls keine signifikanten Änderungen an.

Letztendlich zeigen die Messungen keine Veränderungen und dementsprechend keine Auswirkungen auf den NOL-Index.

4.4 Auswirkung der Rücklagerung auf den NOL-Index

Die Rücklagerung des Patienten erfolgte nach mehrstündiger Operation aus der extremen Trendelenburglage heraus.

Die Messwerte des NOL-Index zeigen in Einzelfällen Werte oberhalb des nicht-nozizeptiven Bereichs. Erkennbar ist ein geringer, jedoch an der Signifikanzgrenze liegender Anstieg des NOL-Index im Verlauf der Rücklagerung. Denkbar ist hier eine Veränderung der Werte aufgrund sich überschneidender weiterer nozizeptiver OP-Schritte. Beispielsweise der Bergung der OP-Präparate oder der Beginn mit etwaiger Haut- und Fasziennähte, insbesondere am Ende der 5-minütigen Messreihe.

Ebenso präsentieren Herzfrequenz, Blutdruck und Bispektral-Index keinerlei wesentliche und insbesondere keine signifikanten Veränderungen.

Wie bei 4.2 bereits erwähnt haben sich bei dieser Messreihe teilweise OP-Schritte mit Messungen überschritten, sodass eventuelle nozizeptive Stimulationen anderer Maßnahmen teilweise eingeflossen sind und NOL-Werte über 25 angezeigt haben. Eine eindeutige Auswirkung der Rücklagerung auf den NOL-Index ist nicht erkennbar.

4.5 Auswirkung der intravenösen Sufentanilapplikation auf den NOL-Index

Der initial erhöhte mittlere Blutdruck und die Herzfrequenz lassen als Surrogatparameter auf eine Stressreaktion des Körpers schließen, verglichen mit den Mittelwerten vorheriger Messungen ohne Veränderungen des NOL-Index.

Bei der Sichtung der Tabellen sowie der Boxplot-Diagramme ist erkennbar, dass die bei Minute 0 erfassten Werte des NOL-Index, des MAP und der Herzfrequenz bereits auf einen nozizeptiven Stimulus schließen lassen. Der anschließende, deutliche und signifikante Abfall bei Minute 1, 3 und 5 ist gut mit dem Wirkeintritt des intravenös applizierten Sufentanil-Bolus vereinbar (86). Es zeigen alle erhobenen Werte, einschließlich des BIS-Index, einen Rückgang und belegen signifikant eine Veränderung der Werte durch das Sufentanil. Renaud-Roy et al. konnten ebenfalls den signifikanten Rückgang des NOL-Index nach der Applikation von Opiaten stützen (61).

Martini et al. konnten dokumentieren, dass der NOL-Index durch intravenöse Opiatapplikation während nicht-nozizeptiver Stimuli keine Veränderung aufweist (60).

In dieser Studie zeigte sich ausgeprägt und hochsignifikant, dass nach der Applikation des Sufentanils ein Abfall des NOL-Index verzeichnet wurde. Die Gabe des Sufentanils erfolgte anhand von Surrogatparametern durch die betreuenden Anästhesist*innen, sodass bei der Baseline des NOL-Index auch einige Werte einem nicht-nozizeptiven Stimulus entsprachen. So fallen auch i.v. Gaben des hochpotenten Opiats in die Messung hinein, welche ggf. präventiv vor einem bekannten, besonders nozizeptiven Stimulus verabreicht wurden. Auch bei kurzzeitigen nozizeptiven Stimuli, bzw. einem Anstieg von Herzfrequenz oder MAD, die nicht lange anhielten und im Verlauf weder

im NOL-Index noch von den anderen erhobenen Parametern abgebildet wurden, erfolgten ebenfalls Gaben des Sufentanils.

Dennoch ist ersichtlich, dass die Narkosetiefe hinreichend war. Die Ausreißer im Boxplot-Diagramm des BIS-Index sind jeweils nicht von einem Patienten, sodass die Dauer des erhöhten BIS-Index unbedeutend für den Rückschluss auf eine zu geringe Narkosetiefe ist.

4.6 Limitationen

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie war das Ziel, die Auswirkungen verschiedener intraoperativer bzw. perioperativer Maßnahmen am Patienten und deren Auswirkung auf den NOL-Index zu identifizieren.

Ergebnisse dieser Studie lassen Rückschlüsse auf eine isolierte OP-Methode bei Männern im Alter zwischen 54 bis 76 Jahren zu. Annahmen für die Allgemeinbevölkerung sind damit nicht möglich. Dennoch wurden bereits unterschiedliche Studien veröffentlicht, in denen isoliert Frauen, aber auch Patienten geringeren Alters untersucht wurden. Beispielsweise untersuchten Espitalier et al. bei 70 Frauen Effekte im Rahmen einer NOL-Studie bei laparoskopischen Hysterektomien (87). Ruemmler et al. haben im Rahmen von intrazerebralen Eingriffen das NOL-Monitoring eingesetzt, Daten erfasst und ausgewertet (88). Coeckelenbergh et al. untersuchten das NOL-Monitoring im Rahmen von Eingriffen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und veröffentlichten diese Ergebnisse (89). Grundsätzlich zeigt sich, dass keine unterschiedliche Validität zwischen den Geschlechtern oder OP-Arten, bezogen auf das NOL-Monitoring, erfasst wurde. Dies wurde ebenfalls in einer retrospektiven Analyse von acht prospektiven Studien zum NOL-Monitoring durch Ruetzler et al. validiert (90).

Bedingt durch perioperative Abläufe und der Latenz des PMD-200™ kam es während einzelner Messreihen immer wieder zu Überschneidungen, welche Artefakte in einzelne Messreihen verursacht haben könnten. Beispielsweise erfolgte teilweise direkt nach Anlage des Kapnoperitoneums und der Platzierung der Trokare die Lagerung des Patienten mit dem eventuellen noch detektierten nozizeptiven Stimulus, welcher in die Messreihe der Lagerung traf. Bei der roboterassistierten Prostatektomie

bedarf es einer speziellen Lagerung des Patienten. Bei dieser Lagerung werden unter anderem beide Arme des Patienten fixiert. Resultierend aus dieser Lagerung ist es nahezu unmöglich, vor allem aus hygienischen Gründen, die Sensoreinheit zu überprüfen bzw. neu zu positionieren. Auch akzidentelle Bewegungen durch das Personal am Operationstisch beim Kontakt mit dem Sensor sind problematisch und bergen die Gefahr von Fehlmessungen bzw. wiederholtem Signalverlust. Dennoch konnte gezeigt werden, dass trotz Veränderungen von Parametern, wie der Anstieg des HZV, welches indirekt Einfluss auf den NOL-Index hat, durch die extreme Lagerung kein Effekt auf den NOL-Index nachgewiesen werden konnte.

Die Wahl der roboterassistierten Prostatektomie begründet sich durch ihren hochstrukturierten Ablauf und ihre Kontinuität in der Versorgung des Patienten. Diese Art des Eingriffs wurde daher zum einen für die Datenerhebung genutzt und zum anderen wurden die Daten isoliert analysiert. Allerdings wurde der Eingriff auch von Anästhesist*innen mit wenig Berufserfahrung betreut, sodass angenommen werden kann, dass eventuelle Dosierungen der Opioide zu früh oder zu spät erfolgten und Surrogatparameter anders interpretiert wurden als von mehrjährig erfahrenen Anästhesist*innen.

In den überwiegenden Fällen wurde bei den Patienten in einem voreingestellten Intervall von 2,5 Minuten eine automatische, nicht-invasive Blutdruckmessung (NIBP) durchgeführt. Dies hatte zur Folge, dass Messungen während der Maßnahme erfolgten oder erst nach 2,5 Minuten, sodass bei der Datenerhebung um Minute 1 und Minute 2 noch Werte von vor dem eigentlichen Prozess dokumentiert wurden.

Nur bei einzelnen Patienten wurde aufgrund von kardiovaskulärer Vorerkrankungen der Blutdruck mittels eines arteriellen Zugangs invasiv gemessen.

Durch die unterschiedlichen Arten der Narkoseführung – TIVA mit kontinuierlicher Remifentanilgabe vs. balancierte Anästhesie mit Bolusgaben von dem Opioid Sufentanil – entstand ebenfalls eine Limitation dieser Studie. Aufgrund der notwendigen Änderung des Anästhesieverfahrens ist eine Diskontinuität entstanden und die Gleichheit einzelner Faktoren sind nicht mehr gegeben.

Auch die unterschiedlichen Geschwindigkeiten bei einzelnen OP-Schritten, bedingt durch das OP-Personal, die Operateur*innen oder erschwerte Bedingungen, sind zu

berücksichtigen. Beispielsweise überschneiden sich bei manchen Messungen die Lagerung und der Aufbau des Kapnoperitoneums. Auch bei der Anlage der Magensonde fanden teilweise zur gleichen Zeit Lagerungen oder andere Maßnahmen am Patienten statt, sodass immer wieder mögliche Artefakte oder Überlagerungen von Reizen auftraten. Zu guter Letzt ist die Power der Studie aufgrund der geringen Anzahl von 33 Probanden begrenzt.

4.7 Schlussfolgerung

Zur genauen Analyse, ob Auswirkungen auf den NOL-Index durch extreme Lagerungsmanöver und die Etablierung eines Kapnoperitoneums vorliegend sind, bedarf es einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie.

Anhand der vorliegenden Daten und Analysen aus der Beobachtungsstudie ist jedoch gut erkennbar, dass das NOL-Monitoring bei der roboterassistierten Prostatektomie trotz extremer Lagerungsmaßnahmen keine wesentlichen Veränderungen zeigt. Auch die erwartbar nicht-schmerzhaften Reize am narkotisierten Patienten scheinen keine Auswirkung zu zeigen, sodass von eventuellen Fehlmessungen Abstand genommen werden kann. Des Weiteren haben die Messungen bei der Anlage des Kapnoperitoneums gezeigt, dass der NOL-Index auf den potenziellen Schmerzreiz mit einem Anstieg reagiert und damit einen nozizeptiven Stimulus detektiert. Dennoch bedarf es hier einer möglichst exakten Analyse und eines genauen Studienprotokolls, um keine Artefakte in etwaige Messungen aufzunehmen. Beispielsweise wäre eine arterielle Blutdruckmessung bei allen Patienten zu etablieren. Zusätzlich sollte vor den Messungen und während der Messungen genug Zeit für die Latenz des NOL-Monitors eingeräumt werden, um etwaige Fehlmessungen und damit Fehlinterpretationen zu vermeiden. Gleichzeitig durchgeführte Maßnahmen am Patienten sind hier ebenfalls nicht hilfreich, um isolierte Aussagen zu potenziellen nozizeptiven Reizen treffen zu können.

5 Zusammenfassung

5.1 Hintergrund

Der PMD-200™ ist der einzige validierte aktuell auf dem Markt erhältliche Nozizeptionsmonitor, der eine Multiparameter-Analyse nutzt. Dabei werden mehr als drei Surrogatparameter ausgewertet und zu einem dimensionslosen Index zusammengeführt. Eine Etablierung von Messungen der Nozizeption im klinischen Alltag außerhalb größerer Zentren ist bislang nicht erfolgt. Mehrere Studien im Rahmen der Nozizeptionsmessung beschäftigen sich mit den Auswirkungen des Opioidverbrauchs (76, 77, 91) und der möglichen Reduzierung bzw. verbesserten Steuerung dieses anhand der Messwerte. Dabei zeigt sich jedoch eine heterogene Studienlage, da in einigen Studien eine signifikante Reduktion und in anderen keine Einspareffekte von Opiaten beobachtet werden konnte. Insbesondere eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2024 von Snoek et al. zeigt keinen Effekt auf den Opioidverbrauch bei der Nutzung des NOL-Monitorings PMD-200™ (78).

5.2 Material und Methoden

Untersucht wurden die Daten von 33 Patienten, die sich einer roboterassistierten Prostatektomie unterziehen mussten. In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden die Auswirkungen extremer Lagerungsmanöver und des Kapnoperitoneums auf den NOL-Index analysiert und ausgewertet. Auch die Anlage einer Magensonde, die Rücklagerung sowie die intravenöse Applikation von Sufentanil wurden im Zusammenhang mit dem NOL-Index erforscht und analysiert.

5.3 Ergebnisse

Die Auswertung hat gezeigt, dass der NOL-Index empfindlich auf nozizeptive Reize reagiert, während andere Einflüsse ihn unberührt ließen. Besonders die Anlage des Kapnoperitoneums führte zu signifikanten Veränderungen der Werte ($p < 0.001$).

Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass extreme Lagerungsmaßnahmen keinen messbaren Anstieg des NOL-Index verursachen. Auch die Einführung einer Magensonde hatte keine Auswirkungen auf den Index. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Verabreichung eines hochpotenten Opiats einen deutlichen, signifikanten ($p < 0.001$) Rückgang des NOL-Index bewirkte.

5.4 Diskussion

Erwartbare nozizeptive Reize wurden zuverlässig durch den PMD-200™ detektiert. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass extreme Lagerungsmanöver keine Veränderungen hervorrufen. Dies zeigt, dass potenzielle Störungen, wie etwa schmerzlose Bewegungen des Patienten oder das Einführen einer Magensonde beim narkotisierten Patienten mit der zuvor verabreichten Menge Opioid, keinen Einfluss auf den NOL-Index haben und zuverlässig keine nozizeptiven Reize ausgelöst werden.

Darüber hinaus bestätigt die Reduktion des NOL-Index nach einer anti-nozizeptiven Therapie die Messgenauigkeit und die Fähigkeit zur präzisen Detektion eines Rückgangs der Nozizeption.

6 Literaturverzeichnis

1. Jansen P. Schmerzmedizin kompakt. Urban & Fischer in Elsevier 2023 S.3.
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
3. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010;120(11):3742-4.
4. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e312-e21.
5. Tracey WD, Jr. Nociception. *Curr Biol*. 2017;27(4):R129-r33.
6. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. 2018;265(2):231-8.
7. Anwar K. Pathophysiology of pain. *Dis Mon*. 2016;62(9):324-9.
8. Lefaucheur JP. Clinical neurophysiology of pain. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:121-48.
9. Sneddon LU. Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(1):63-73.
10. Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease--how far have we come? *J Clin Invest*. 2010;120(11):3788-97.
11. Schaible HG, Schmidt H. Nozizeption und Schmerz. *Physiologie des Menschen*. 2019.
12. Birbaumer N, Schmidt RF. Nozizeption und Schmerz. *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 341-73.
13. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):214-25.

14. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143-51.
15. François A, Low SA, Sypek EI, Christensen AJ, Sotoudeh C, Beier KT, et al. A Brainstem-Spinal Cord Inhibitory Circuit for Mechanical Pain Modulation by GABA and Enkephalins. *Neuron*. 2017;93(4):822-39.e6.
16. Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JF, Mottrie A, Absalom A, Mortier EP, et al. Influence of steep Trendelenburg position and CO₂ pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. *Br J Anaesth*. 2010;104(4):433-9.
17. Lee HJ, Chae JS, An SM, Oh HW, Kim YJ, Woo JH. Strategy to Reduce Hypercapnia in Robot-Assisted Radical Prostatectomy Using Transcutaneous Carbon Dioxide Monitoring: A Prospective Observational Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:249-58.
18. Haas S, Haese A, Goetz AE, Kubitz JC. Haemodynamics and cardiac function during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep Trendelenburg position. *Int J Med Robot*. 2011;7(4):408-13.
19. Vogt A, Eberle B. [Pathophysiology of capnoperitoneum. Implications for ventilation and hemodynamics]. *Anaesthesist*. 2009;58(5):520-6.
20. O'Malley C, Cunningham AJ. Physiologic changes during laparoscopy. *Anesthesiol Clin North Am*. 2001;19(1):1-19.
21. Myre K, Rostrup M, Buanes T, Stokland O. Plasma catecholamines and haemodynamic changes during pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(3):343-7.
22. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1993;76(5):1067-71.
23. Carmichael DE. Laparoscopy-cardiac considerations. *Fertil Steril*. 1971;22(1):69-70.
24. Zuckerman RS, Heneghan S. The duration of hemodynamic depression during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2002;16(8):1233-6.

25. Wittenborn J, Clausen A, Zeppernick F, Stickeler E, Meinhold-Heerlein I. Prevention of Intraoperative Hypothermia in Laparoscopy by the Use of Body-Temperature and Humidified CO₂ : a Pilot Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(9):969-75.
26. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M. Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39(7):949-55.
27. Falabella A, Moore-Jeffries E, Sullivan MJ, Nelson R, Lew M. Cardiac function during steep Trendelenburg position and CO₂ pneumoperitoneum for robotic-assisted prostatectomy: a trans-oesophageal Doppler probe study. *Int J Med Robot.* 2007;3(4):312-5.
28. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Kraus T, et al. Circulatory and Respiratory Complications of Carbon Dioxide Insufflation. *Digestive Surgery.* 2004;21(2):95-105.
29. Park EY, Koo BN, Min KT, Nam SH. The effect of pneumoperitoneum in the steep Trendelenburg position on cerebral oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):895-9.
30. M LEG, Liu N, Chazot T, Fischler M. Closed-loop anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(5):573-81.
31. Plötz J. [News of ether anesthesia in the local press in the 1847 in Bamberg] 449 -1 [How much blood flow is required by the myocardium?]. *Anaesthesist.* 1999;48(7):444-8.
32. Shafer SL. From d-tubocurarine to sugammadex: the contributions of T. Cecil Gray to modern anaesthetic practice. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):97-102.
33. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1246-58.
34. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology.* 2001;95(5):1151-9.

35. Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, Lamperti M, Afshari A, Hristovska AM, et al. Peri-operative management of neuromuscular blockade: A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(2):82-94.
36. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology.* 2016;125(1):193-203.
37. Nitzschke R, Fischer M, Funcke S. [Nociception monitoring : Method for intraoperative opioid control?]. *Anaesthesist.* 2021;70(9):735-52.
38. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:1194-7.
39. De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, Boselli E, Gruenewald M, Logier R, et al. Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review. *Yearb Med Inform.* 2015;10(1):95-101.
40. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(4):289-94.
41. Hum B, Christophides A, Jin Z, Elias M, Taneja K, Bergese SD. The validity and applications of the analgesia nociception index: a narrative review. *Front Surg.* 2023;10:1234246.
42. Oh SK, Won YJ, Lim BG. Surgical pleth index monitoring in perioperative pain management: usefulness and limitations. *Korean J Anesthesiol.* 2024;77(1):31-45.
43. Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *Br J Anaesth.* 2007;98(4):456-61.

44. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert NB, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. *Br J Anaesth.* 2007;99(3):359-67.
45. Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. *Br J Anaesth.* 2016;117(3):371-4.
46. Stasiowski MJ, Lyssek-Boroń A, Kawka-Osuch M, Niewiadomska E, Grabarek BO. Possibility of Using Surgical Pleth Index in Predicting Postoperative Pain in Patients after Vitrectomy Performed under General Anesthesia. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(4).
47. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(6):796-804.
48. Khanna P, Chandralekha C, Pandey RK, Sharma A. Pain assessment in the critically ill mechanically ventilated adult patients: Comparison between skin conductance algometer index and physiologic indicators. *Saudi J Anaesth.* 2018;12(2):204-8.
49. 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. *Anesth Analg.* 2012;114(4):759-70.
50. Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, Heeremans EH, De Smet T, Seshagiri CV, et al. Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia. *Anesth Analg.* 2014;119(2):288-301.
51. Ajayan N, Hrishi AP, Mathew O, Saravanan G. Evaluation and correlation of nociceptive response index and spectral entropy indices as monitors of nociception in anesthetized patients. *J Neurosci Rural Pract.* 2023;14(3):440-6.
52. Hirose M, Kobayashi Y, Nakamoto S, Ueki R, Kariya N, Tatara T. Development of a Hemodynamic Model Using Routine Monitoring Parameters for Nociceptive Responses Evaluation During Surgery Under General Anesthesia. *Med Sci Monit.* 2018;24:3324-31.

53. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye ML, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology*. 2017;127(2):284-92.
54. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Sadhasivam S. Pupillometry in perioperative medicine: a narrative review. *Can J Anaesth*. 2021;68(4):566-78.
55. Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*. 2007;128(3):244-53.
56. Laferrière-Langlois P, Morisson L, Jeffries S, Duclos C, Espitalier F, Richebé P. Depth of Anesthesia and Nociception Monitoring: Current State and Vision For 2050. *Anesthesia & Analgesia*. 2024;138(2):295-307.
57. Ruetzler K, Montalvo M, Bakal O, Essber H, Rössler J, Mascha EJ, et al. Nociception Level Index-Guided Intraoperative Analgesia for Improved Postoperative Recovery: A Randomized Trial. *Anesth Analg*. 2023;136(4):761-71.
58. Ziebart A, Rothgerber DJ, Woldt S, Mackert K, Heiden J, Schuster M, et al. Analysis of the Effects of Epidural Anesthesia on the Nociception Level Index (NOL(®)) during Abdominal Surgery. *J Clin Med*. 2024;13(16).
59. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. 2013;27(6):659-68.
60. Martini CH, Boon M, Broens SJL, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the Nociception Level, a Multiparameter Composite of Autonomic Signals, to Detect Noxious Stimuli during Propofol–Remifentanil Anesthesia. *Anesthesiology*. 2015;123(3):524-34.
61. Renaud-Roy E, Stöckle P-A, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dubé P, et al. Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2019;66(9):1049-61.

62. Shahiri TS, Richebé P, Richard-Lalonde M, Gélinas C. Description of the validity of the Analgesia Nociception Index (ANI) and Nociception Level Index (NOL) for nociception assessment in anesthetized patients undergoing surgery: a systematized review. *J Clin Monit Comput.* 2022;36(3):623-35.
63. Breiman L. Random forests. *Machine learning.* 2001;45:5-32.
64. Niebhagen F, Golde C, Koch T, Hübler M. [Does NoL monitoring affect opioid consumption during da Vinci prostatectomy?]. *Anaesthesiologie.* 2022;71(9):683-8.
65. Ghanty I, Schraag S. The quantification and monitoring of intraoperative nociception levels in thoracic surgery: a review. *J Thorac Dis.* 2019;11(9):4059-71.
66. Mathur S, Patel J, Goldstein S, Hendrix JM, Jain A. Bispectral Index. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.*
67. Zhang C, Xu L, Ma YQ, Sun YX, Li YH, Zhang L, et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(22):3664-9.
68. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(6):Cd003843.
69. Onu H, Maxwell N, Apere T. The Effect of the Omission of Intercept term in a Linear Regression Model. 2021:p-ISSN.
70. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *European Journal of Epidemiology.* 2016;31(4):337-50.
71. Kadoya Y, Tanaka N, Suzuka T, Yamanaka T, Ida M, Naito Y, et al. Effect of NOciception Level-Directed analgesic management on Opioid usage in Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (NOLDOR): study protocol for a

- single-centre single-blinded randomised controlled trial. *BJA Open*. 2022;4:100112.
72. Stöckle PA, Julien M, Issa R, Décary E, Brulotte V, Drolet P, et al. Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(10):1160-8.
73. Raft J, Coulombe MA, Renaud-Roy E, Tanoubi I, Verdonck O, Fortier LP, et al. Impact of intravenous phenylephrine bolus administration on the nociceptive level index (NOL). *J Clin Monit Comput*. 2020;34(5):1079-86.
74. Bergeron C, Brulotte V, Pelen F, Clairoux A, Bélanger ME, Issa R, et al. Impact of chronic treatment by β 1-adrenergic antagonists on Nociceptive-Level (NOL) index variation after a standardized noxious stimulus under general anesthesia: a cohort study. *J Clin Monit Comput*. 2022;36(1):109-20.
75. Funcke S, Pinnschmidt HO, Wesseler S, Brinkmann C, Beyer B, Jazbutyte V, et al. 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. *Anesth Analg*. 2020;130(5):1264-73.
76. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wesseler S, Beyer B, Fischer M, et al. Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):516-24.
77. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2019;130(5):745-55.
78. Snoek MAJ, van den Berg VJ, Dahan A, Boon M. Comparison of different monitors for measurement of nociception during general anaesthesia: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2025;134(1):180-91.

79. Dexter SP, Vucevic M, Gibson J, McMahon MJ. Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1999;13(4):376-81.
80. Chiang MH, Wu SC, Hsu SW, Chin JC. Bispectral Index and non-Bispectral Index anesthetic protocols on postoperative recovery outcomes. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(2):216-28.
81. Likhvantsev VV, Landoni G, Berikashvili LB, Polyakov PA, Ya Yadgarov M, Ryzhkov PV, et al. Hemodynamic Impact of the Trendelenburg Position: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2025;39(1):256-65.
82. Lowenstein L, Mustafa M, Burke YZ, Mustafa S, Segal D, Weissman A. Steep Trendelenburg position during robotic sacrocolpopexy and heart rate variability. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;178:66-9.
83. Kumar S, Balyan R, Nair A, Tope R, Kumar V, Shrivastava T, et al. Effect of Change of Position (Supine vs. Steep Trendelenburg) on Bispectral Index Value During Robotic Surgery. *Cureus.* 2022;14(9):e29180.
84. Heatley M, Rose K, Weston C. The heart and the oesophagus: intimate relations. *Postgraduate Medical Journal.* 2005;81(958):515-8.
85. Patel KS, Thavamani A. Physiology, Peristalsis. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
86. Sagir A, Raduka J, Budiansky A, Soliman A, Visos N, Maurtua M. Sufentanil: Pharmacology and current applications in clinical practice. *J Pharmacol Clin Toxicol.* 2022;10:6.
87. Espitalier F, Idrissi M, Fortier A, Bélanger M, Carrara L, Dakhlallah S, et al. "Impact of Nociception Level (NOL) index intraoperative guidance of fentanyl administration on opioid consumption, postoperative pain scores and recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. A randomized controlled trial". *J Clin Anesth.* 2021;75:110497.

88. Ruemmler R, Moravenova V, Al-Butmeh S, Fukui-Dunkel K, Griemert EV, Ziebart A. A novel non-invasive nociceptive monitoring approach fit for intracerebral surgery: a retrospective analysis. PeerJ. 2024;12:e16787.
89. Coeckelenbergh S, Doria S, Patricio D, Perrin L, Engelman E, Rodriguez A, et al. Effect of dexmedetomidine on Nociception Level Index-guided remifentanil antinociception: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2021;38(5):524-33.
90. Ruetzler K, Montalvo M, Rotem OM, Ekrami E, Rössler J, Duran JAA, et al. Generalizability of nociception level as a measure of intraoperative nociceptive stimulation: A retrospective analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2023;67(9):1187-93.
91. Meijer FS, Niesters M, van Velzen M, Martini CH, Olofsen E, Edry R, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. J Clin Monit Comput. 2020;34(4):629-41.

Deklaration: Einzelne Formulierungen und Orthografie in dieser Dissertation wurden mithilfe von ChatGPT 4o von OpenAI überprüft.

8 Lebenslauf

(aus elektronischer Version entfernt)