

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

Evaluation der Funktionalität eines noninvasiven
Nozizeptionsmonitorings im Rahmen von endoskopischen
transsphenoidalen Hypophysenadenomresektionen

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

Vorgelegt von

Viktoria Simpfendörfer
aus Heilbronn

Mainz, 2026

CC-BY-4.0

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: PD Dr. med. Robert Rümmler, MBA

2. Gutachter: PD Dr. med. Axel Neulen

Tag der Promotion: 31.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1. Einleitung und Zielsetzung	1
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Nozizeption und Schmerzphysiologie.....	3
2.1.1 Schmerzsensibilisierung	5
2.2 Multimodales Monitoring.....	7
2.2.1 Möglichkeiten des intraoperativen Schmerzmonitorings.....	7
2.3 Überblick über das untersuchte Monitorverfahren.....	8
2.4 Anatomie und Physiologie der Hypophyse	9
2.5 Hypophysenadenom: Klassifikation, Symptome und Therapie	10
2.6 Operative Therapie: Endoskopische transssphenoidale Resektion	12
3. Methodik	15
3.1 Studiendesign	15
3.2 Patientenkollektiv.....	15
3.3 Anästhesiologisches Vorgehen.....	15
3.4 Messmethodik	16
3.4.1 Anwendung	16
3.4.2 Erhebung der Parameter	16
3.4.3 Dokumentation	17
3.4 Statistik	18
4. Ergebnisse	20
4.1 Deskriptive Statistik	20
4.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	20

4.1.2 Intraoperative Messparameter	21
4.2 Inferenzstatistik.....	24
4.2.1 Analyse der NOL-Werte im intraoperativen Verlauf	24
4.2.2 Zusammenhang zwischen NOL und BIS	25
4.2.3 Zusammenhang zwischen NOL und Herzfrequenz	27
4.2.4 Zusammenhang zwischen NOL und MAP	28
4.2.5 Zusammenhang zwischen intraoperativen NOL-Werten und postoperativer Schmerzintensität	31
5. Diskussion.....	32
5.1 Limitationen konventioneller Parameter zur Beurteilung der intraoperativen Analgesie.....	32
5.2 NOL-Monitoring als integraler Bestandteil des intraoperativen Monitorings.....	33
5.3 Wertigkeit der erhobenen Messungen im Vergleich zur aktuellen Literatur	34
5.4 Methodische Limitationen	37
5.5 Bedeutung für die klinische Praxis	38
5.6 Ausblick	39
6. Fazit	41
7. Literaturverzeichnis	42
8. Anhang.....	48
9. Danksagung	49
10. Tabellarischer Lebenslauf	50

Zur besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Nennung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Stattdessen wird das generische Maskulinum verwendet, das alle Geschlechter miteinschließt.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANI	Analgesie Nociception Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectralindex
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CT	Computertomografie
EKG	Elektrokardiogramm
FSH	Follitropin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HF	Herzfrequenz
IASP	International Association for the Study of Pain
IQA	Interquartilsabstand
LH	Lutropin
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MRT	Magnetresonanztomografie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NOL	Nociception Level Index
NPRS	Numeric Pain Rating Scale
PACU	Post Anaesthesia Care Unit
PAG	Periaquäduktale Graue Substanz
SD	Standardabweichung

SPISurgical Pleth Index
ZNSZentrales Nervensystem
 Δ BIS Veränderung des Bispectralindex (Stimulus - Vorwert)
 Δ HFVeränderung der Herzfrequenz (Stimulus - Vorwert)
 Δ MAP Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (Stimulus - Vorwert)
 Δ NOL Veränderung des Nociception Level Index (Stimulus - Vorwert)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Zeitpunkte der Datenerhebung bei kontinuierlicher NOL-Messung	17
Abbildung 2: Beispiel eines kontinuierlichen intraoperativen NOL-Kurvenverlaufs....	18
Abbildung 3: Boxplot der NOL-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten.	23
Abbildung 4: Verlauf der NOL-Werte (Mittelwerte $\pm$ 1 SD) zu den intraoperativen Messzeitpunkten.	24
Abbildung 5: Boxplot der NOL- und BIS-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten.	26
Abbildung 6: Boxplot der NOL- und HF-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten.	27
Abbildung 7: Boxplot der NOL- und MAP-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten.	29
Abbildung 8: Verlauf der NOL- und MAP-Werte (Mittelwerte $\pm$ 1 SD) zu den intraoperativen Messzeitpunkten.	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika des Patientenkollektivs	20
Tabelle 2: Ausgangs- und intraoperative Werte (Mittelwert $\pm$ SD).....	21
Tabelle 3 : Anteil der intraoperativen Zeit (in %) mit NOL-Werten im Bereich <10, 10-25/35 und >25/35.	22
Tabelle 4: Vergleich der NOL-Werte vor und während des nozizeptiven Stimulus (Wilcoxon-Test, Werte als Median (IQA)).....	25
Tabelle 5: Spearman- Korrelationen zwischen Veränderungen des NOL-Index (Δ NOL) und des mittleren arteriellen Blutdrucks (Δ MAP) zu den untersuchten Stimuli.	31
Tabelle 6: Übersicht über die fehlenden Messwerte	48

1. Einleitung und Zielsetzung

Mit modernen Allgemeinanästhesieverfahren soll während eines operativen Eingriffs sowohl das Bewusstsein als auch das Schmerzempfinden ausgeschaltet werden.

Die klinische Beurteilung von Vitalparametern wie Blutdruck und Herzfrequenz sowie subjektive Befunde wie beispielsweise ein Tränenfluss, helfen bei der Einschätzung der Narkosetiefe. Es ist jedoch nicht möglich, durch die alleinige Interpretation von Vitalparametern festzustellen, ob die Narkose durch ein adäquates Verhältnis von Hypnotika und Analgetika erreicht wurde. Daraus ergibt sich das Risiko einer Unter- oder Überdosierung der jeweiligen Substanzen, was potenziell negative Auswirkungen auf den Verlauf und die Prognose des Patienten haben kann (1). Daher wurden zusätzlich zum intraoperativen Standardmonitoring weitere Methoden der kontinuierlichen Überwachung entwickelt, die eine Ergänzung zum bisher etablierten Monitoring darstellen und so die intraoperative Patientensicherheit erhöhen sollen. Das erweiterte Monitoring wird unter dem Begriff des multimodalen Monitorings zusammengefasst und umfasst die gleichzeitige Überwachung des hypnotischen Zustands und des Gleichgewichts zwischen nozizeptiver und antinozizeptiver Aktivität (1).

Neben der Sedierung und Relaxierung, für die bereits etablierte Überwachungsverfahren existieren, stellt insbesondere die Gewährleistung einer adäquaten Analgesie durch Opiate eine zentrale Herausforderung in der Anästhesie dar. Eine Unterdosierung kann intraoperativ zu vegetativen Reaktionen (zum Beispiel Blutdruckspitzen, Tachykardien) sowie zu spontanen Bewegungen der Patienten führen. Eine Opiatüberdosierung kann postoperativ unter anderem Atemdepressionen, Übelkeit und Erbrechen verursachen (2). Zudem besteht ein Risiko für Schmerzsensibilisierung und anhaltende postoperative Schmerzen (3).

Insbesondere bei neurochirurgischen Eingriffen ist die Gewährleistung einer tiefen Narkose von zentraler Bedeutung. Bei neuronavigationsgesteuerten, transsphenoidalen Hypophysenoperationen wird der Kopf des Patienten mithilfe einer Mayfield-Klemme fixiert (4). In diesem Zusammenhang besteht die Gefahr, dass selbst

minimale Bewegungen infolge einer unzureichenden Narkosetiefe zu Verletzungen der Halswirbelsäule oder intrazerebralen Blutungen führen können.

Das Nozizeptionsmonitoring soll ermöglichen, das Gleichgewicht zwischen noxischer Reizung und analgetischer Wirkung in Echtzeit zu beurteilen. Ziel ist eine individualisierte Anpassung der Analgetikadosierung, um sowohl eine Über- als auch eine Unterversorgung zu vermeiden.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Geräte zur Einschätzung der Nozizeption während der Narkose entwickelt und klinisch erprobt (5). Eines dieser Systeme ist der PMD-200 Nociception Level (NOL®) -Monitor der Firma Medasense Biometrics Ltd. (Ramat Gan, Israel). Mithilfe eines Fingersensors misst das Gerät fünf physiologische Parameter, aus denen in Echtzeit der sogenannte NOL-Index berechnet wird. Dieser soll die individuelle Schmerzreaktion während der Narkose quantifizieren (3).

Ziel dieser Dissertation ist die Evaluation des PMD-200 NOL®-Monitors hinsichtlich seiner Anwendbarkeit und Aussagekraft bei Patienten, die sich einer endoskopischen transssphenoidalen Resektion eines Hypophysenadenoms unterziehen.

Hierbei soll untersucht werden, inwieweit das System intraoperative nozizeptiver Reize zuverlässig detektiert.

Primärer Endpunkt der Analyse ist der Vergleich der NOL-Werte unmittelbar vor und während des definierten intraoperativen nozizeptiven Stimulus, um den Nutzen des NOL-Monitors zur Detektion nozizeptiver Reize unter Allgemeinanästhesie zu evaluieren. Die sekundären Endpunkte umfassen den Vergleich der NOL-Werte mit der präoperativen Baseline sowie den Verlauf klassischer hämodynamischer und anästhesiologischer Parameter. Darüber hinaus wird untersucht, ob intraoperative NOL-Messungen mit postoperativen Schmerzangaben korrelieren.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Nozizeption und Schmerzphysiologie

Nozizeption bezeichnet die neuronale Erkennung und Weiterleitung noxischer, potenziell gewebeschädigender Reize durch spezialisierte periphere Sensoren – die sogenannten Nozizeptoren. Diese Reize können thermischer, mechanischer oder chemischer Natur sein (6).

Nozizeptive Nervenfasern der Gruppe III (dünn myelinisierte A δ -Fasern) und Gruppe IV (unmyelinisierte C-Fasern), gemäß der Klassifikation nach Lloyd und Hunt, enden als freie Nervenendigungen unter anderem in der Epidermis und Dermis, in Teilen des Bewegungsapparats sowie in bestimmten Viszeralorganen (6).

Durch die Einwirkung von Reizen auf die Nozizeptoren werden an deren sensorischen Endigungen über unterschiedliche Rezeptoren Ionenkanäle aktiviert, was zu einer Depolarisation führt (7). Der Großteil der Nozizeptoren ist polymodal aufgebaut und somit in der Lage, unterschiedliche schädigende Reize über spezifische Transduktionsmechanismen in Aktionspotenziale umzuwandeln (6).

Die entstandenen Aktionspotenziale stehen in ihrer Frequenz proportional zur Reizintensität und breiten sich entlang der A δ - und C-Fasern in das Hinterhorn des Rückenmarks aus (7). Dort erfolgt die Umschaltung auf die nozizeptive Rückenmarkszellen. Die Aktivierung des zweiten Neurons geschieht hauptsächlich durch Glutamat, während Neuropeptide und weitere Botenstoffe die synaptische Signalweiterleitung modulieren (6).

Glutamat wirkt postsynaptisch, indem es N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren, non-NMDA-Rezeptoren und metabotrope Glutamatrezeptoren aktiviert. Wiederholte, intensive noxische Reize in kurzer Abfolge führen durch die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zu einer Verstärkung der Antwort spinaler Neuronen – ein Effekt, der als Wind-up-Phänomen bezeichnet wird (6). Substanzen wie die Neuropeptide Substanz P und das Calcitonin gene-related peptide (CGRP) wirken exzitatorisch und tragen zur Verstärkung der glutamatvermittelten synaptischen Signalübertragung bei (6).

Die Freisetzung von Glutamat und Neuropeptiden aus den präsynaptischen Endigungen der Nozizeptoren wirkt auch auf inhibitorische Interneurone, welche

wiederum mit den präsynaptischen Endigungen Synapsen bilden. Über diese Verbindungen setzen sie hemmende Neurotransmitter wie Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glycin frei, wodurch die Übertragung der nozizeptiven Signale moduliert wird (8). GABA stellt den zentralen inhibitorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (ZNS) dar und übernimmt eine entscheidende Funktion bei der Modulation nozizeptiver Prozesse. Seine Wirkung trägt dazu bei, das Membranpotential von Nervenzellen unterhalb der Erregungsschwelle zu halten und es hemmt damit insbesondere die Weiterleitung schmerzvermittelter Signale (9). Weitere wichtige antinozizeptive Neurotransmitter sind die endogenen Opiode, wozu die Endorphine, Endomorphine, Enkephaline und Dynorphine zählen. Ihre Rezeptoren sind unter anderem in nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks, Hirnstamms und höherer Hirnareale lokalisiert. Wird die Ausschüttung endogener Opiode ausgelöst, so hemmt deren Bindung an Opioidrezeptoren die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter und führt gleichzeitig zu einer Hyperpolarisation postsynaptischer Zellen. Beides trägt zu einer Reduktion der Schmerzübertragung bei (6).

Die nozizeptiven Reize werden über verschiedene aufsteigende Bahnen weitergeleitet, hierzu zählt unter anderem der Tractus spinothalamicus lateralis, der Tractus spinomesencephalicus und der Tractus spinoreticularis (10). Neuroimaging-Studien haben gezeigt, dass Schmerz anschließend eine Vielzahl von Hirnarealen aktiviert, darunter sensorische Regionen wie der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex und die Insula, die für die Kodierung der Schmerzqualität, -lokalisation und -dauer verantwortlich sind. Emotionale und motivationale Aspekte des Schmerzes werden hingegen in präfrontalen und limbischen Strukturen wie beispielsweise dem präfrontalen Kortex und der Amygdala verarbeitet (11). Diese Areale sind nicht ausschließlich auf Schmerz beschränkt, sondern in komplexe Netzwerke eingebunden, die auch Kognition, Emotion und Motivation integrieren. Dadurch kann Schmerz unter anderem durch emotionale Einflüsse moduliert werden (11). Es gibt also, neben der Modulation durch antinozizeptive Neurotransmitter auf Rückenmarksebene, ein weiteres endogenes Schmerzhemmungssystem. Es handelt sich hierbei um die deszendierende Schmerzhemmung, welche zunächst im periaquäduktalen Grau (PAG) beginnt (10). Das PAG empfängt Signale aus übergeordneten Hirnregionen und kann eine ausgeprägte analgetische Wirkung auslösen. Das PAG steuert die absteigende Hemmung vor allem über ihre bidirektionale Verbindung zur rostroventromedialen Medulla, welche wiederum

Projektionen an das Hinterhorn des Rückenmarks sendet (10, 11). Die Schmerzmodulation erfolgt überwiegend über absteigende monoaminerge Bahnen. Dabei beeinflussen Monoamine wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin sowohl die Neurotransmitterfreisetzung aus nozizeptiven Nervenfasern als auch die Erregbarkeit von Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks (12).

Nozizeptive Reize sind nicht zwangsläufig mit einer Schmerzempfindung verbunden. Ihre Verarbeitung kann autonome Reaktionen hervorrufen, wie etwa einen Anstieg des Blutdrucks. Auch kann sie sich in bestimmten Verhaltensweisen zeigen, beispielsweise durch einen motorischen Rückzugsreflex oder andere Schutzreaktionen, ohne dabei ein Schmerzempfinden auszulösen (13).

Schmerz ist, nach der Definition der International Association for the Study of Pain (IASP), „ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung einhergeht oder einer solchen ähnelt“ (IASP, 2020). Diese Definition unterstreicht den subjektiven Charakter von Schmerz, der über die reine Wahrnehmung schädlicher Reize hinausgeht. Schmerz ist stets eine individuelle Erfahrung, die in unterschiedlichem Ausmaß durch biologische, psychologische und soziale Einflüsse geprägt wird. Er steht nicht immer im Zusammenhang mit einer Verletzung und lässt sich nicht ausschließlich aus der Aktivität sensorischer Neuronen ableiten (14).

Durch seine sensorischen und emotionalen Aspekte, die ihn zu einer bewussten Erfahrung machen, unterscheidet sich Schmerz von dem rein neuronalen Prozess der Nozizeption (15).

2.1.1 Schmerzsensibilisierung

Schmerzsensibilisierung beschreibt eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft nozizeptiver Nervenzellen gegenüber einwirkenden Reizen. Diese kann sich in einer Absenkung der Reizschwelle und/oder in einer verstärkten neuronalen Antwort äußern (16).

Man unterscheidet zwischen der peripheren und der zentralen Schmerzsensibilisierung.

Die periphere Sensibilisierung tritt häufig infolge entzündlicher Prozesse auf, die die chemische Zusammensetzung im Umfeld der Nervenfasern verändern (17). Im Rahmen einer Entzündung geben bestimmte Zellen des Immunsystems, Thrombozyten sowie Bestandteile des Plasmas Botenstoffe in das umliegende Gewebe ab. Diese Substanzen, zu denen Zyto- und Chemokine, Neurotransmitter, Peptide wie die Substanz P, CGRP und Bradykinin gehören, führen dazu, dass polymodale Nozizeptoren eine höhere Erregbarkeit aufweisen (6, 17). Durch das Sinken der Reizschwelle sprechen die Nozizeptoren auf Reize an, die unter normalen Bedingungen keine Schmerzen verursachen würden. Dieses Phänomen wird als Allodynie bezeichnet. Gleichzeitig reagieren die Rezeptoren auf tatsächlich schmerzhaft Reize mit einer verstärkten Antwort, was als Hyperalgesie bezeichnet wird (6, 17).

Eine zentrale Sensibilisierung tritt häufig als Folge einer peripheren Sensibilisierung auf (6). Sie beruht auf veränderten neuronalen Eigenschaften im ZNS, sodass der Schmerz nicht mehr direkt an äußere Reize, deren Stärke oder Dauer gebunden ist. Es handelt sich vielmehr um einen veränderten Funktionszustand, bei dem das nozizeptive System überempfindlich reagiert (18). Damit eine zentrale Sensibilisierung ausgelöst wird, muss der schädliche Reiz stark, wiederholt und über einen längeren Zeitraum einwirken. Zwar ist eine direkte Gewebeverletzung nicht zwingend notwendig, jedoch führt eine Reizung in einer Intensität, die typischerweise Gewebeschäden verursacht, fast immer zu einer zentralen Sensibilisierung. Aus diesem Grund ist das Phänomen besonders ausgeprägt nach traumatischen oder operativen Eingriffen (18).

Es sind zahlreiche Prozesse an der zentralen Sensibilisierung beteiligt, unter anderem die Veränderung der glutamatergen Signalübertragung beziehungsweise eine Überempfindlichkeit des NMDA-Rezeptors (17). In der postsynaptischen Membran nozizeptiver Rückenmarkszellen befinden sich stumme NMDA-Rezeptoren, die bei akuten Schmerzen zunächst nicht aktiviert werden. Durch eine erhöhte Freisetzung von Neurotransmittern bei anhaltendem noxischen Reiz, beispielsweise durch eine Verletzung, werden die stummen Rezeptoren aktiviert. Im weiteren Verlauf wird durch die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren die Reizempfindlichkeit des nachgeschalteten Neurons gesteigert und die Weiterleitung von Schmerzimpulsen zum Gehirn begünstigt (17).

2.2 Multimodales Monitoring

Multimodales Monitoring bezeichnet in der Anästhesie den gleichzeitigen Einsatz mehrerer, sich ergänzender Überwachungsverfahren, um eine individuelle Steuerung der Anästhesie zu ermöglichen. Ziel ist es, durch Kombination klassischer Vitalparameter mit modernen Messmethoden die Dosierung der Anästhetika zu optimieren, unerwünschte Ereignisse zu reduzieren und die Sicherheit der Patienten zu erhöhen (1, 19).

Das intraoperative Basismonitoring besteht aus einer kontinuierlichen Blutdruckmessung zur Detektion einer Hyper- oder Hypotension, dies kann je nach Eingriff und Vorerkrankungen des Patienten oszillometrisch oder invasiv erfolgen. Hinzu kommt eine kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus und der Herzfrequenz über ein 3- beziehungsweise 5-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) und eine Pulsoxymetrie zur Überwachung der arteriellen Sauerstoffsättigung. Zudem werden eine regelmäßige Temperaturkontrolle, eine Kapnometrie sowie die Messung der inspiratorischen und expiratorische Sauerstoffkonzentration während einer Vollnarkose empfohlen (20).

Ein Beispiel für ein ergänzendes Verfahren ist das Bispectral-Index-Monitoring (BIS®-Monitoring, Medtronic, Minneapolis, USA), das eine gezielte und kontinuierliche Überwachung der Narkosetiefe ermöglicht. Der BIS stellt eine dimensionslose Kennzahl dar, die aus der Analyse der elektrischen Hirnaktivität (Elektroenzephalografie) gewonnen wird. Die Ableitung erfolgt über an der Stirn platzierte Elektroden und dient der Beurteilung der hypnotischen Tiefe sowie der Sedierung im Rahmen einer Allgemeinanästhesie (21).

2.2.1 Möglichkeiten des intraoperativen Schmerzmonitorings

Nozizeptive Reize können zu einer Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz führen, was durch direkte Verbindungen zwischen nozizeptiven Afferenzen und präsympathischen Neuronen erklärbar ist. Oft werden die beiden Parameter als die einzigen klinisch nutzbaren Indikatoren angesehen, um bei narkotisierten und relaxierten Patienten auf eine unzureichende antinozizeptive Therapie zu schließen (22). Sie sind jedoch sehr unspezifisch. Schwankungen der Werte sind nicht ausschließlich auf nozizeptive Reize zurückzuführen, sondern können auch durch Faktoren wie Lagerungsänderungen, Blutverlust, kardiovaskulär wirksame

Medikamente, ventilatorische Veränderungen oder thermoregulatorische Einflüsse bedingt sein (23).

Aus diesem Grund wurden verschiedene technologiegestützte Verfahren entwickelt, um die autonomen Reaktionen differenzierter zu analysieren.

Der Surgical Pleth Index (SPI) kombiniert die plethysmographische Pulswellenamplitude mit der Herzfrequenz und erlaubt so eine indirekte Bewertung der sympathischen Aktivierung. Studien konnten zeigen, dass SPI-gesteuerte Analgesie eine Reduktion des intraoperativen Opioidverbrauchs und eine kürzere Extubationszeit ermöglichen kann (24). Jedoch kann der Wert durch verschiedene Einflüsse wie Herzschrittmacher, Herzrhythmusstörungen und Medikamente in seiner Aussagekraft eingeschränkt werden (1).

Ein weiteres Verfahren ist der Analgesie Nociception Index (ANI), der auf der Analyse der Herzfrequenzvariabilität basiert (25). Auch für den ANI konnte eine Reduktion des intraoperativen Opioidverbrauchs in Studien nachgewiesen werden, jedoch gibt es eine Diskrepanz zwischen den ANI-Werten bei wachen und narkotisierten Patienten. Daher lässt sich Nozizeption beziehungsweise Schmerz derzeit nicht ausschließlich über den ANI erfassen (25).

Mit der Pupillometrie lässt sich die pupilläre Dilatation als autonome Reaktion auf schmerzhafte Reize messen. Das Pupillometer liefert hierbei verschiedene pupillometrische Parameter, jedoch ist bisher offen, welcher Parameter zur Bewertung nozizeptiver Prozesse am zuverlässigsten ist und wie dessen Aussage im klinischen Kontext korrekt zu interpretieren ist (26).

Der Nociception Level (NOL[®])-Index ist ein zusammengesetzter Wert, der sich aus mehreren physiologischen Parametern berechnet und die intraoperative Nozizeption objektiv abbilden soll (27).

2.3 Überblick über das untersuchte Monitorverfahren

Der PMD-200 Nociception Level (NOL[®])-Monitor ist seit 2017 CE-gezeichnet und somit Europa zugelassen (28).

Der NOL-Index wird mithilfe einer Random-Forrest-Regression aus fünf physiologischen Parametern berechnet und bildet einen Wert zur Einschätzung der

Nozizeption (27). Grundlage ist ein Finger-Sensor, der kontinuierlich die Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität, photoplethysmographische Pulswellenamplitude, den Hautleitwert und die Anzahl der Hautleitwert-Fluktuationen aufzeichnet (29). Der daraus errechnete NOL-Wert ist eine dimensionslose Zahl im Bereich von 0 bis 100, die proportional zur Intensität der nozizeptiven Reize ansteigt (27). 0 entspricht hierbei keiner Aktivität bzw. keiner Nozizeption. In mehreren Studien wurde festgestellt, dass Werte zwischen 5 und 25 auf eine ausreichende Analgesie hindeuten, während Patienten bei Werten über 25 von einer Anpassung der Analgesie profitieren könnten (3).

Es liegen vielversprechende Ergebnisse vor, die auf ein gutes Potential des NOL®-Monitorings zur Vorhersage postoperativer Schmerzen, zur Beurteilung der Analgesie sowie zur Reduktion des intraoperativen Opioidverbrauchs hinweisen. Zudem wurde in einzelnen Studien eine Schmerzreduktion durch gezielte Opioidgabe beobachtet (30).

2.4 Anatomie und Physiologie der Hypophyse

Die Hypophyse, auch als Hirnanhangsdrüse bezeichnet, ist eine kleine, ovale Drüse, die an der Basis des Gehirns in der Sella turcica des Os sphenoidale liegt. Sie wird seitlich durch den Sinus cavernosus sowie nach oben durch das Diaphragma sellae begrenzt. Ihr physiologisches Gewicht beträgt 600-800 mg bei der Frau und 500-650 mg beim Mann (31).

Sie weist einen vorderen und einen hinteren Lappen auf, die sich embryologisch getrennt entwickeln und sich sowohl anatomisch als auch funktionell unterscheiden (32). Der Hypophysenvorderlappen, die sogenannte Adenohypophyse, ist der hormonproduzierende Teil, während der Hypophysenhinterlappen, die sogenannte Neurohypophyse, Hormone aus dem Hypothalamus sezerniert (33).

Die Gefäßversorgung besteht aus mehreren arteriellen Zuflüssen, die hauptsächlich der A. carotis interna entspringen. Sie münden in einen hypophysären Pfortaderkreislauf und letztendlich in ein venöses Geflecht, welches in den Sinus cavernosus, den Sinus intercavernosus bzw. die Venen des Keilbeinknochenmarks drainiert (31).

Die Adenohypophyse wird über Axone, welche an den Gefäßschlingen des Pfortadersystems enden, mit Steuerhormonen aus dem Hypothalamus gespeist. Diese Steuerhormone regulieren an nachgeschalteten Zielzellen die Ausschüttung der Hormone der Adenohypophyse (33). Es handelt sich hierbei um glandotrope Hormone, welche an peripheren Hormondrüsen wirken. Hierzu zählen das Wachstumshormon Somatotropin (growth hormone, GH), die Gonadotropine Lutropin (LH) und Folitropin (FSH), das adrenokortikotrope Hormon (ACTH), das thyroidea stimulierende Hormon (TSH) sowie Prolactin (6).

Über einen axonalen Transport gelangen die im Hypothalamus gebildeten Hormone Oxytoxin und antidiuretisches Hormon (ADH) in die Neurohypophyse, von welcher aus sie ins Blut abgegeben werden (6).

2.5 Hypophysenadenom: Klassifikation, Symptome und Therapie

Rund 10-15% aller intrakraniellen Tumoren sind Hypophysenadenome, sie sind zudem die häufigsten Neoplasien in der Sella-Region (34). Die Inzidenz von Hypophysenadenomen liegt bei 3,9-7,4 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr (35), die Zahl der zufällig entdeckten Hypophysenadenomen (Inzidentalome) ist mit zunehmenden Computertomografie (CT)- und Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchungen gestiegen (36).

Klinisch relevante Hypophysenadenome treten mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 89,1 pro 100.000 Patienten auf, die überwiegende Zahl der Betroffenen sind Frauen mit etwa 68,4% (35).

Bei einer Größe über 10 mm werden die Tumoren als Makroadenome bezeichnet, unter 10 mm als Mikroadenome. Zudem erfolgt eine Einteilung nach Hormonaktivität in aktive und inaktive Adenome (34).

Die häufigsten Hypophysenadenome sind Prolaktinome mit 40 bis 57%, an zweiter Stelle stehen die hormoninaktiven Adenome mit 28 bis 37%. Wachstumshormon-sekretierende Adenome sind mit 11 bis 13% an dritter Stelle, die ACTH-, FSH- und LH- sekretierenden Adenome sind deutlich seltener (37).

Ein Hypophysenadenom kann sich als eigenständiges Syndrom der übermäßigen Hormonproduktion äußern. Die häufigsten Formen sind die Hyperprolaktinämie, die Akromegalie und das Cushing Syndrom (37).

Hormoninaktive Adenome sind überwiegend Makroadenome, welche meistens durch ihre raumfordernde Wirkung symptomatisch werden. Dies kann sich durch Druck auf das umliegende Gewebe als Kompressionssyndrom mit beispielsweise Gesichtsfeldausfällen bei Kompression des Chiasma opticum äußern. Auch ein Hypopituitarismus ist durch die Affektion und Kompression des Adenohypophysengewebes möglich (34).

Diagnostisch ist zunächst eine ausführliche Anamnese und eine klinische Untersuchung erforderlich, um Symptome eines Hormonüberschusses, einer Hypophyseninsuffizienz oder Beschwerden durch die Raumforderung zu erkennen (38). Daran anschließend erfolgt eine endokrinologische Labordiagnostik, die sowohl die basalen Hormone der Hypophyse als auch die von ihr regulierten peripheren Hormone umfasst.

Ergänzend wird eine Bildgebung durchgeführt, Methode der Wahl ist hierbei die MRT (34). Die MRT ermöglicht bereits präoperativ eine Eingrenzung der Differentialdiagnosen bei Läsionen im Bereich des Hypothalamus und der Sella turcica. Zudem erlaubt sie eine präzise Beurteilung der räumlichen Lagebeziehung von Tumoren zu angrenzenden anatomischen Strukturen und hilft somit bei der Operationsplanung (39).

Die Therapie richtet sich nach der jeweiligen Entität und Größe des Hypophysenadenoms. Während Makroadenome in der Regel primär chirurgisch entfernt werden, können bei Mikroadenomen auch medikamentöse Therapieansätze gewählt werden.

Prolaktinome sprechen häufig auf die Gabe von Dopaminagonisten an, wodurch eine Reduktion des Tumorumfanges erzielt werden kann (34).

Kleine, hormoninaktive Tumore können, wenn sie durch ausreichende Entfernung zum Chiasma opticum das Sehvermögen nicht beeinträchtigen, mittels regelmäßiger MRT-Untersuchungen nachkontrolliert werden (40).

2.6 Operative Therapie: Endoskopische transssphenoidale Resektion

Die erste Operation über den transssphenoidalen Zugangsweg fand im Jahr 1907 statt und wird Hermann Schloffer zugeschrieben. Die ersten Versuche, über diesen Zugangsweg endoskopisch zu operieren, fanden erstmals Anfang der 1960er Jahre durch Gerard Guiot statt (41). Jedoch wurde dies wieder aufgegeben, da die Sicht auf die anatomischen Strukturen nicht ausreichend war (42).

Im Jahr 1997 veröffentlichten Jho und Carrau die erste klinische Fallserie, in der ausschließlich endoskopisch transnasale Operationen an der Hypophyse durchgeführt wurden. Seither hat sich dieser minimalinvasive Zugang zunehmend etabliert und viele Neurochirurgen bevorzugen den transnasalen endoskopischen Ansatz zur Behandlung von Hypophysenadenomen und anderen Tumoren im parasellären Bereich (41).

Die transssphenoidale Resektion gilt heute als Erstlinientherapie bei allen behandlungsbedürftigen Hypophysenadenomen mit Ausnahme der Prolaktinome, die primär medikamentös behandelt werden (40). Im direkten Vergleich mit den mikroskopischen Verfahren ist bei endoskopischen transssphenoidalen Eingriffen eine höhere Rate vollständiger Tumorentfernung sowie ein geringeres Risiko für Septumperforationen beobachtet worden. Hinsichtlich anderer Komplikationen konnten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Verfahren festgestellt werden (43).

Das endoskopische Verfahren erlaubt über einen natürlichen Zugangsweg eine direkte Einsicht auf die Läsion, ohne dabei kritische neurovaskuläre Strukturen zu passieren (13).

Nach der Indikationsstellung zur operativen Adenomentfernung erfolgt die Planung der Operation mittels MRT und kraniofazialer CT.

Die Patienten erhalten eine Vollnarkose mit orotrachealer Intubation, der Eingriff findet in Rückenlage mit leicht angehobenem Kopfende statt, um einen besseren venösen Rückfluss zu gewährleisten (13). Die Positionierung des Kopfes erfolgt nach dem Anlegen einer Mayfield-Klemme in 10°-30° Drehung in Richtung des Operators mit Kopfneigung zur kontralateralen Seite. Je nach Operationsziel wird der Kopf in eine gestreckte beziehungsweise gebeugte Position gebracht (13, 44).

Nun erfolgt die Desinfektion von Gesicht und Nasenhöhle mit einem Antiseptikum, anschließend wird die Nasenschleimhaut mit einem Lokalanästhetikum und einem Vasokonstriktor abgetupft. Welche Nasenseite primär für den chirurgischen Zugang gewählt wird, richtet sich nach anatomischen Gegebenheiten wie Septumdeviation, hypertrophen Nasenmuscheln, Polypen oder Voroperationen. Auch die laterale Tumorausdehnung und Tumorgöße sind entscheidend, wobei bei größeren Adenomen häufig ein binasaler Zugang verwendet wird (13).

Die Operation lässt sich in drei wesentliche Schritte zusammenfassen:

In der nasalen Phase wird das Endoskop parallel zum Nasenboden eingeführt (44). Die mittlere und obere Nasenmuschel werden vorsichtig mit einem stumpfen Instrument zur Seite gedrängt, um einen weiten Zugang zum Keilbeinostium zu ermöglichen (13).

Zur Vermeidung von Blutungen aus Nasenseptumarterien wird in der sphenoidalen Phase zunächst die Nasenschleimhaut zwischen dem Ostium sphenoidale und der Choane mittels monopolarer Elektrokatheter koaguliert. Anschließend wird das Sphenoidostium erweitert und damit die extrakranielle Schädelbasisfläche freigelegt (13). Zusätzlich werden die Septen innerhalb der Keilbeinhöhle entfernt, um den Boden der Sella turcica freizulegen (13, 44).

Während der Sellaphase erfolgt die Eröffnung des Bodens der Sella turcica mit anschließender Eröffnung der Dura mater. Hierbei muss auf die seitlich verlaufende Arteria carotis interna geachtet werden, allerdings kann die Position der Arterie zuvor mittels Doppler-Ultraschallsonde detektiert werden (44).

Danach kann die Entfernung des Tumors erfolgen, wobei es je nach Lage und Entität des Tumors unterschiedliche operative Verfahren gibt (44).

Am Ende der Resektion sollte ein Valsalva-Manöver durchgeführt werden, um einen möglichen Liquorausstritt vor dem Verschluss zu identifizieren (13).

Die Duraöffnung wird mithilfe eines extradural eingebrachten, bioresorbierbaren Duraersatzmaterials rekonstruiert und durch eine dünne Schicht chirurgischen Klebstoff stabilisiert. Anschließend erfolgt die Reposition des Knochenlappens, der

ebenfalls mit Gewebekleber fixiert wird. Wurde der Boden der Sella turcica intraoperativ aufgefräst, so kann der Knochendefekt beispielsweise durch ein Knochentransplantat aus dem hinteren Nasenseptum verschlossen werden (13).

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Daten, die bei insgesamt 26 Patienten während endoskopischen transsphenoidalen Hypophysenadenomresektionen im Zeitraum von Mai 2022 bis August 2023 erhoben wurden.

Studienregisternummer: DRKS00029120

3.2 Patientenkollektiv

Die Datenerhebung erfolgte am Universitätsklinikum in Mainz. Die Studie schloss konsekutiv 26 Patienten ein, bei denen zuvor die Indikation zur elektiven endoskopischen transsphenoidalen Resektion eines Hypophysenadenoms gestellt worden war. Das Patientenkollektiv umfasste 13 Männer und 13 Frauen im Alter zwischen 18 und 80 Jahren. Alle wiesen einen Score von II und III gemäß der American Society of Anesthesiologists (ASA) auf. Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert.

Bei vier der Patienten kam es zu erheblichen Datenfehlern infolge von technischen Problemen bei der NOL-Messung, sodass diese vollständig von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden. Patienten mit fehlenden Einzelwerten wurden in die Datenbank aufgenommen und in die jeweils mögliche Analyse mit einbezogen.

3.3 Anästhesiologisches Vorgehen

Alle Patienten erhielten eine Intubationsnarkose in Form einer totalenintravenösen Anästhesie (TIVA). Die Monitorüberwachung bestand standardgemäß aus einem 4-Kanal-EKG, einer Puls-Oxymetrie, einer Blutdruckmessung und einem BIS-Monitoring. Die Patienten erhielten eine standardisierte Narkoseeinleitung mittels Propofol (2-3mg/kg) und Remifentanil (0,2µg/kg/min). Ein möglicher Bedarf an Katecholaminen während der Einleitung und der Narkose wurde protokolliert.

Nach der Narkoseeinleitung erhielten die Patienten eine invasive Blutdruckmessung mittels arterieller Kanüle, die bevorzugt am kontralateralen Arm der NOL-Sonde angebracht wurde. Die Anästhesie erfolgte über eine kontinuierliche Propofol (5-10mg/kg/h) und Remifentanil (0,1-0,5 µg/kg/min) -Gabe. Die Dosierung der

Medikamente wurde unabhängig vom angezeigten NOL-Wert gesteuert. Es wurde eine konstante Remifentanil-Laufrate von 0,2 µg/kg/min angestrebt, die bei Bedarf jedoch anhand der klinischen Einschätzung durch den Anästhesisten angepasst wurde.

Im Aufwachraum wurden mittels Postanaesthesia Care Unit (PACU) - Protokoll die Schmerzwerte der Patienten postoperativ erfragt und der Schmerzmittelbedarf erfasst.

3.4 Messmethodik

3.4.1 Anwendung

Der Sensor des NOL-Monitors wurde zur Einleitung der Narkose vor der ersten Medikamentengabe am Zeigefinger des Patienten fixiert. Hierfür kamen Einweg-Klebeelektroden zum Einsatz, an denen die Monitorsonde mittels Druckknopf befestigt wurde.

3.4.2 Erhebung der Parameter

Die Erfassung des NOL-Wertes erfolgte kontinuierlich und endete nach der Extubation des Patienten.

Für die Erhebung der NOL-Werte wurden vier Ereignisse festgelegt, bei denen während der Narkoseeinleitung und des operativen Eingriffs ein erhöhter nozizeptiver Reiz zu erwarten war. Dabei handelte es sich um die Intubation, das Anbringen der Mayfield-Klemme, den Hautschnitt – in diesem Fall der Beginn der Präparation des Sphenoidostiums - sowie die Extubation. Ergänzend wurde ein Ausgangswert vor Beginn der Anästhesie erhoben.

Es wurden zu den festgelegten Ereignissen die NOL- und BIS-Werte, sowie der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), die Herzfrequenz (HF) und die Laufraten der Perfusoren protokolliert. Da die NOL- und BIS-Werte zeitverzögert ansteigen, wurde zur Auswertung der jeweils höchste Wert in einem Zeitraum von zwei Minuten nach der Stimulation verwendet.

Postoperativ erfolgte die Erhebung der Schmerzen mittels Numeric Pain Rating Scale (NPRS) nach 5, 30, 60 und 120 Minuten sowie die Dokumentation des Piritramid-Bedarfs.

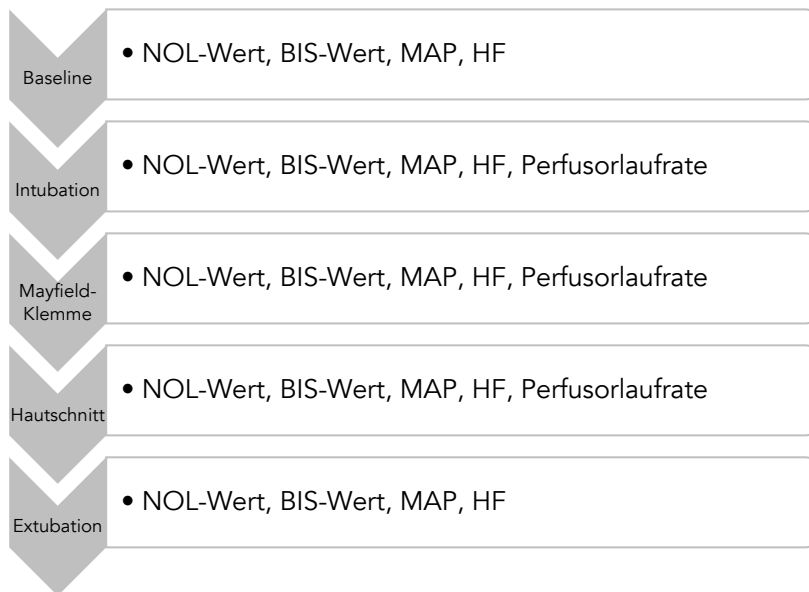


Abbildung 1: Übersicht über die Zeitpunkte der Datenerhebung bei kontinuierlicher NOL-Messung

3.4.3 Dokumentation

Die NOL-Werte wurden kontinuierlich über den NOL-Monitor registriert, wobei die vordefinierten Ereignisse direkt in der Aufzeichnung markiert wurden (Abbildung 2).

Weitere Messwerte sowie die Laufraten der Perfusoren wurden zu den definierten Zeitpunkten auf dem Narkoseprotokoll dokumentiert und anschließend in Microsoft Excel übertragen.

Die postoperative Schmerzintensität und Analgesie wurden den PACU-Protokollen entnommen.

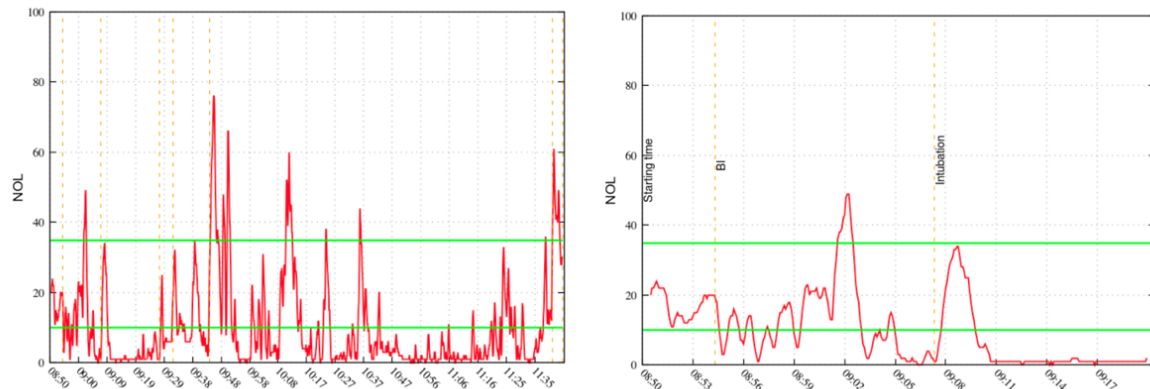


Abbildung 2: Beispiel eines kontinuierlichen intraoperativen NOL-Kurvenverlaufs

Links ist der gesamte Operationsverlauf dargestellt, rechts ein vergrößerter Ausschnitt um den Zeitpunkt der Intubation. Die grünen Linien kennzeichnen den definierten Optimalbereich des NOL-Index (10-25/35). Gelbe Linien markieren die Stimuli, im rechten Bild sind Baseline und Intubation hervorgehoben. Es zeigt sich ein zeitlich verzögerter Anstieg der Kurve nach nozizeptivem Reiz.

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics (Version 29.0.2.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Metrische Variablen wurden je nach Verteilung entweder als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder als Median mit Interquartilsabstand (IQA) dargestellt. Ergänzend wurden die Minimal- und Maximalwerte angegeben.

Postoperative Piritramidgaben wurden nicht in die statistische Analyse einbezogen, da eine Diskrepanz zwischen den dokumentierten Schmerzangaben und der tatsächlich verabreichten Analgesie bestand. Diese Inkonsistenz ließ keine valide Korrelation zwischen intraoperativen Parametern und postoperativem Opioidverbrauch zu.

Während der Rekrutierung änderte sich die Definition des optimalen NOL-Bereichs durch ein Software-Update des Monitors. Zunächst wurde der optimale Bereich zwischen 10 und 35 angegeben, später zwischen 10 und 25. Für die Analyse wurde der jeweils dokumentierte Bereich als „optimal“ übernommen, sodass alle Patienten in die Auswertung einbezogen werden konnten.

Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte für alle erhobenen Parameter (NOL, MAP, HF, BIS sowie die Perfusionssraten) mittels Shapiro-Wilk-Test. An mehreren Messzeitpunkten ergaben sich signifikante Abweichungen von der Normalverteilung. Daher wurden für alle Analysen nicht-parametrische Testverfahren angewandt.

Zur Analyse der Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten wurde der Friedman-Test verwendet. Paarweise Vergleiche erfolgten mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Zur Untersuchung von Zusammenhängen des NOL-Index (Δ NOL) und den Veränderungen anderer Parameter (Δ BIS, Δ HF, Δ MAP) wurden Differenzwerte gebildet und mittels Spearman-Rangkorrelation (ρ) analysiert. Zur Kontrolle des α -Fehlers wurde eine Bonferroni-Korrektur angewandt.

Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Von den 26 eingeschlossenen Patienten mussten drei aufgrund unzureichender Aufzeichnungen der NOL-Daten von der Analyse ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten musste die Operation und somit die Messung abgebrochen werden.

Somit standen für die statistische Auswertung die Daten von 22 Patienten zur Verfügung. Bei neun dieser Patienten fehlen einzelne Messwerte, sodass sie nicht in alle Analysen einbezogen werden konnten (Tabelle 6, im Anhang). Vollständige Datensätze lagen für 14 Patienten vor.

Das Patientenkollektiv umfasste 22 Patienten mit einem mittleren Alter von $60,7 \pm 13,1$ Jahren. 54,5% der Patienten waren weiblich. Zwölf Patienten wiesen einen ASA-Score von II auf, zehn Patienten einen Score von III.

Die Basischarakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Merkmal	Wert
Patienten (n)	22
Alter (Jahre)	$60,7 \pm 13,1$ (31- 83)
Geschlecht	10 Männer (45,5%), 12 Frauen (54,5%)
ASA	II: 12 (54,5%), III: 10 (45,5%)

Tabelle 1: Basischarakteristika des Patientenkollektivs

4.1.2 Intraoperative Messparameter

Auf Grundlage der erhobenen Datensätze wurden für die intraoperativen Messzeitpunkte Mittelwerte und Standardabweichung der Parameter NOL, MAP, HF BIS sowie der Perfusor-Laufraten berechnet.

Diese werden in der folgenden Tabelle dargestellt, um einen Überblick über die durchschnittlichen Verläufe während der Operation zu geben.

Stimulus	NOL	MAP (mmHg)	HF (bpm)	BIS	Propofol (mg/kg/h)	Remifentanyl (µg/kg/min)	Norepinephrin (mg/h)
Baseline	18 9,5 ±	98 ± 10,4	71 ± 10,1	95 5,9 ±	0	0	0
Vor Intubation	10 7,0 ±	69 ± 8,4	56 ± 7,5	40 11,1 ±			
Intubation	32 14,7 ±	77 ± 17,9	60 ± 15,3	38 16,4 ±	172,2 ± 59,62	0,21 ± 0,03	4,5 ± 4,17
Vor Anlegen der Mayfield- Klemme	15 9,4 ±	78 ± 11,7	54 ± 9,0	42 8,7 ±			
Anlegen der Mayfield- Klemme	37 20,3 ±	91 ± 17,8	55 ± 9,4	41 10,9 ±	6,0 ± 1,69	0,22 ± 0,04	6,1 ± 3,95
Vor Schnitt	11 6,9 ±	80 ± 8,5	51 ± 8,6	42 8,1 ±			
Schnitt	41 19,4 ±	91 ± 14,9	52 ± 8,9	41 10,8 ±	6,7 ± 1,23	0,22 ± 0,04	4,2 ± 3,46
Vor Extubation	16 6,1 ±	80 ± 8,2	57 ± 7,2	54 8,0 ±			
Extubation	50 17,1 ±	93 ± 13,7	68 ± 10,3	83 5,3 ±	0	0	0,4 ± 0,96

Tabelle 2: Ausgangs- und intraoperative Werte (Mittelwert ± SD)

Anmerkung: Die Perfusorraten wurden nur zu den eigentlichen Stimuli dokumentiert, nicht zu den vorangegangenen Zeitpunkten

Um die intraoperative Verteilung der NOL-Werte detaillierter zu beschreiben, wurden die aufgezeichneten Messwerte zusätzlich in vordefinierte Bereiche <10, 10-25 (bzw. 10-35) und >25 eingeteilt. Tabelle 3 zeigt den prozentualen Anteil der Zeit, den die Patienten jeweils in diesen Bereichen verbracht haben.

NOL-Bereich	Mittelwert $\pm$ SD	Median (IQA)	Minimum - Maximum
NOL < 10	59,8 $\pm$ 17,3	65,0 (25)	24 - 84
NOL 10-25/35	32,9 $\pm$ 13,3	29,5 (16)	13 - 64
NOL > 25/35	7,2 $\pm$ 6,8	4,5 (8)	1-25

Tabelle 3 : Anteil der intraoperativen Zeit (in %) mit NOL-Werten im Bereich <10, 10-25/35 und >25/35.

Angabe als Mittelwert $\pm$ SD, Median (IQA) sowie Minimum-Maximum.

Im Mittel befanden sich die Patienten während der Operation zu 32,9% der Zeit im optimalen NOL-Bereich (10-25 bzw. 10-35). Es zeigte sich eine deutliche Variabilität zwischen den einzelnen Patienten.

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der NOL-Werte zu den einzelnen intraoperativen Messzeitpunkten. Die Boxplot-Darstellung zeigt eine deutliche Zunahme der Werte bei nozizeptiven Stimuli.

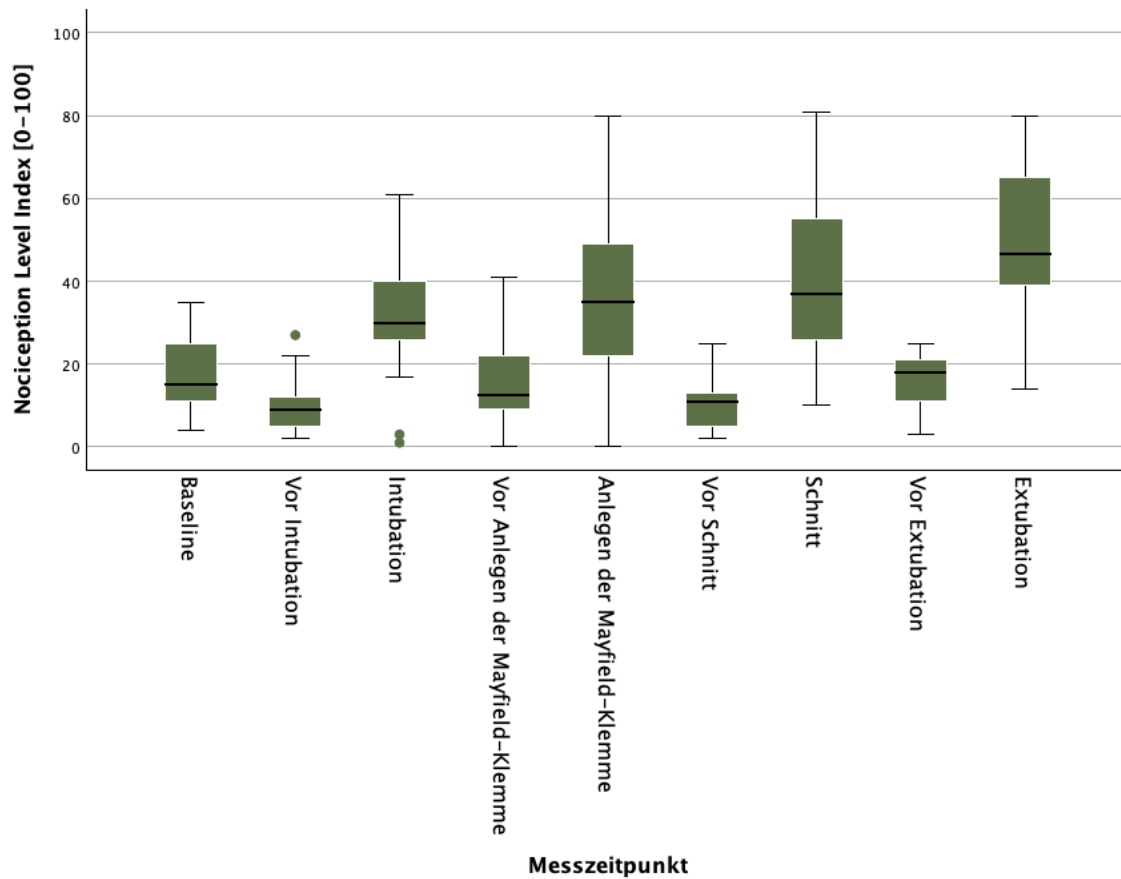


Abbildung 3: Boxplot der NOL-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten.

Dargestellt sind Median, IQA, sowie mögliche Ausreißer (Punkte).

Die mittleren NOL-Werte veränderten sich über die intraoperativen Messzeitpunkte hinweg (Abbildung 4). Niedrige Werte zeigten sich zur Baseline und vor der Intubation, während bei Intubation, Anlegen der Mayfield-Klemme, Schnitt und Extubation höhere Mittelwerte beobachtet wurden. Die höchsten Werte traten zur Extubation auf.

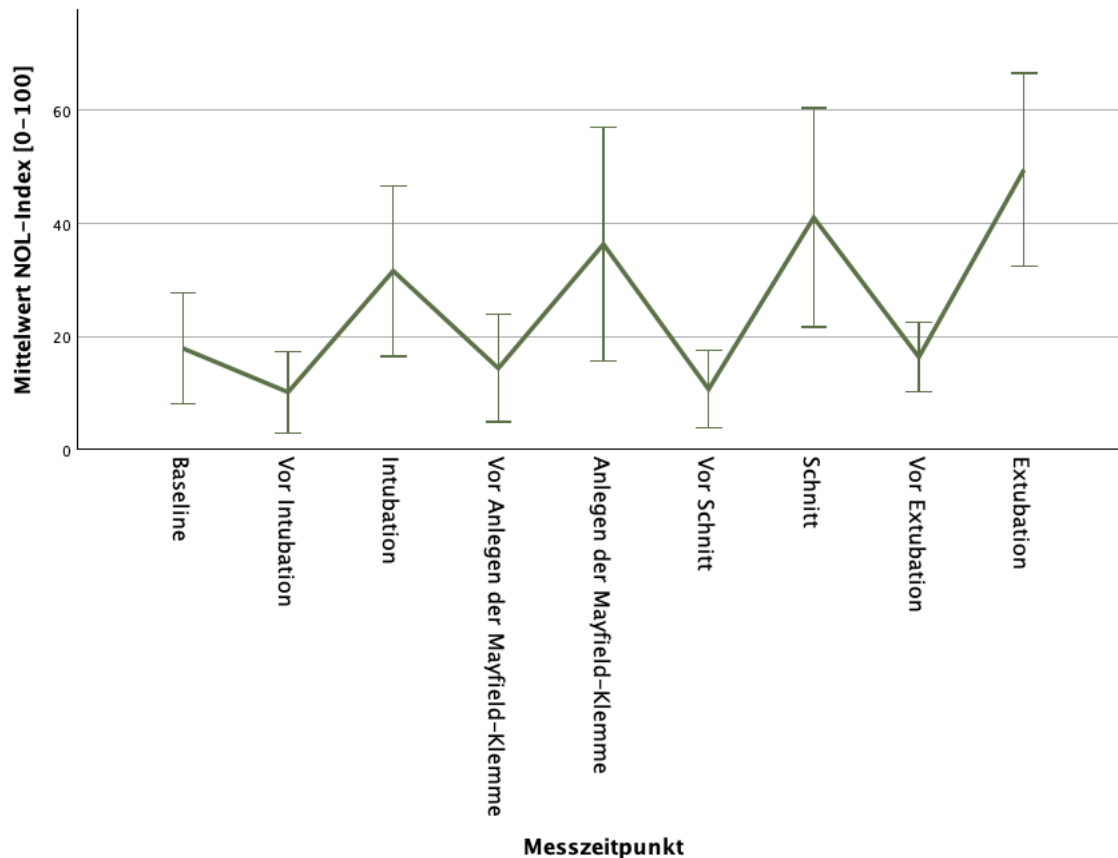


Abbildung 4: Verlauf der NOL-Werte (Mittelwerte $\pm$ 1 SD) zu den intraoperativen Messzeitpunkten.

4.2 Inferenzstatistik

4.2.1 Analyse der NOL-Werte im intraoperativen Verlauf

Der Friedman-Test ergab einen hochsignifikanten Unterschied der NOL-Werte zwischen den intraoperativen Messzeitpunkten ($\chi^2(8) = 87,765$; $p < 0.001$).

Aufgrund dieses Gesamteffekts wurden ergänzend paarweise Vergleiche mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der NOL-Werte bei der Intubation ($Z = -3,685$, $p < 0.001$) im Vergleich zu den unmittelbar davor erhobenen Werten. Dieser Anstieg wies mit $r = 0,80$ auch eine große Effektstärke auf, was die klinische Relevanz des Ergebnisses unterstreicht.

Auch bei den weiteren Stimuli (Anlegen der Mayfield-Klemme, Schnitt, Extubation) wurden signifikante Anstiege festgestellt (alle $p < 0,001$; Tabelle 4).

Nach Bonferroni-Korrektur (angepasstes $\alpha = 0,0125$) blieben alle Unterschiede zwischen Prä- und Stimulus-Werten signifikant (alle $p < 0,001$).

Aufgrund fehlender Messwerte konnten nicht alle Stimuli bei allen Patienten ausgewertet werden. Daher unterscheiden sich die Fallzahlen (n) zwischen den einzelnen Vergleichen. Zur besseren Transparenz wird die jeweilige Fallzahl in der Ergebnistabelle aufgeführt.

Stimulus	n	Vor Stimulus	Während Stimulus	p-Wert (Wilcoxon)	r	Signifikanz nach Bonferroni
Intubation	21	9 (5-14)	30 (26-42)	<0,001	0,80	*
Anlegen der Mayfield-Klemme	22	13 (8-22)	35 (22-50)	<0,001	0,82	*
Schnitt	22	11 (5-13)	37 (26-57)	<0,001	0,87	*
Extubation	22	18 (11-21)	47 (39-66)	<0,001	0,88	*

Tabelle 4: Vergleich der NOL-Werte vor und während des nozizeptiven Stimulus (Wilcoxon-Test, Werte als Median (IQA))

*= signifikant nach Bonferroni-Korrektur (angepasstes $\alpha = 0,0125$)

4.2.2 Zusammenhang zwischen NOL und BIS

Der Friedman-Test zeigte einen global signifikanten Unterschied der BIS-Werte zwischen den intraoperativen Messzeitpunkten ($\chi^2 (8) = 94,665$; $p < 0,001$).

In den paarweisen Vergleichen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab sich lediglich bei der Extubation ein signifikanter Anstieg der BIS-Werte im Vergleich zu den unmittelbar davor erhobenen Werten ($Z = -4,016$; $p < 0,001$). Nach Bonferroni-Korrektur blieb ausschließlich dieser Unterschied signifikant. Bei den übrigen Stimuli (Intubation, Anlegen der Mayfield-Klemme, Schnitt) waren die Unterschiede im BIS nicht signifikant. Damit kann von einer ausreichenden Hypnose ausgegangen werden, da die BIS-Werte während der intraoperativen Stimuli stabil blieben und nur im Rahmen der Extubation erwartungsgemäß anstiegen.

Abbildung 5 zeigt den Vergleich der NOL- und BIS-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten. Während die BIS-Werte bei allen Stimuli stabil blieben und nur im

Rahmen der Extubation signifikant anstiegen, zeigten die NOL-Werte bei allen Stimuli deutliche Erhöhungen.

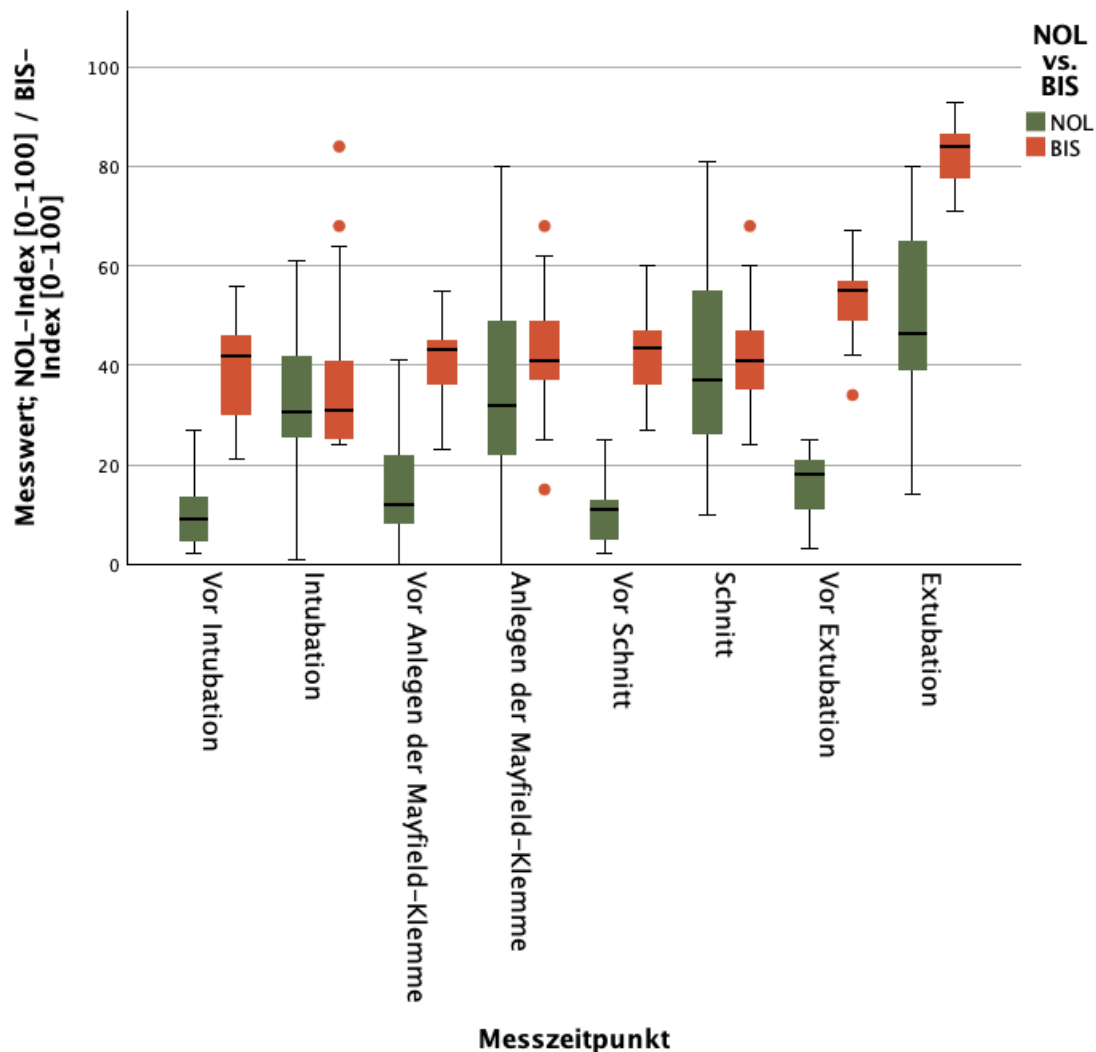


Abbildung 5: Boxplot der NOL- und BIS-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten.

Dargestellt sind Median, IQA, sowie mögliche Ausreißer (Punkte).

Die Analyse der Zusammenhänge zwischen den Veränderungen des Δ NOL und des Δ BIS zeigte lediglich bei der Intubation signifikante positive Korrelation (Spearman- $\rho=0,446$; $p=0,049$). Es weist darauf hin, dass während des Stimulus höhere Veränderungen im NOL mit höheren Veränderungen im BIS assoziiert waren. Für die übrigen Stimuli ergaben sich keine signifikanten Korrelationen (alle $p>0,05$).

4.2.3 Zusammenhang zwischen NOL und Herzfrequenz

Auch in Bezug auf die Herzfrequenz zeigte der Friedman-Test signifikante Unterschiede zwischen den intraoperativen Messzeitpunkten ($\chi^2 (8) = 95,812$; $p < 0,001$). In den paarweisen Vergleichen zeigte sich nach Bonferroni-Korrektur lediglich ein signifikanter Anstieg zwischen den Werten unmittelbar vor und während der Extubation, während bei den übrigen Stimuli keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren.

Abbildung 6 zeigt die vergleichende Boxplot-Darstellung der NOL-Werte und der Herzfrequenz.

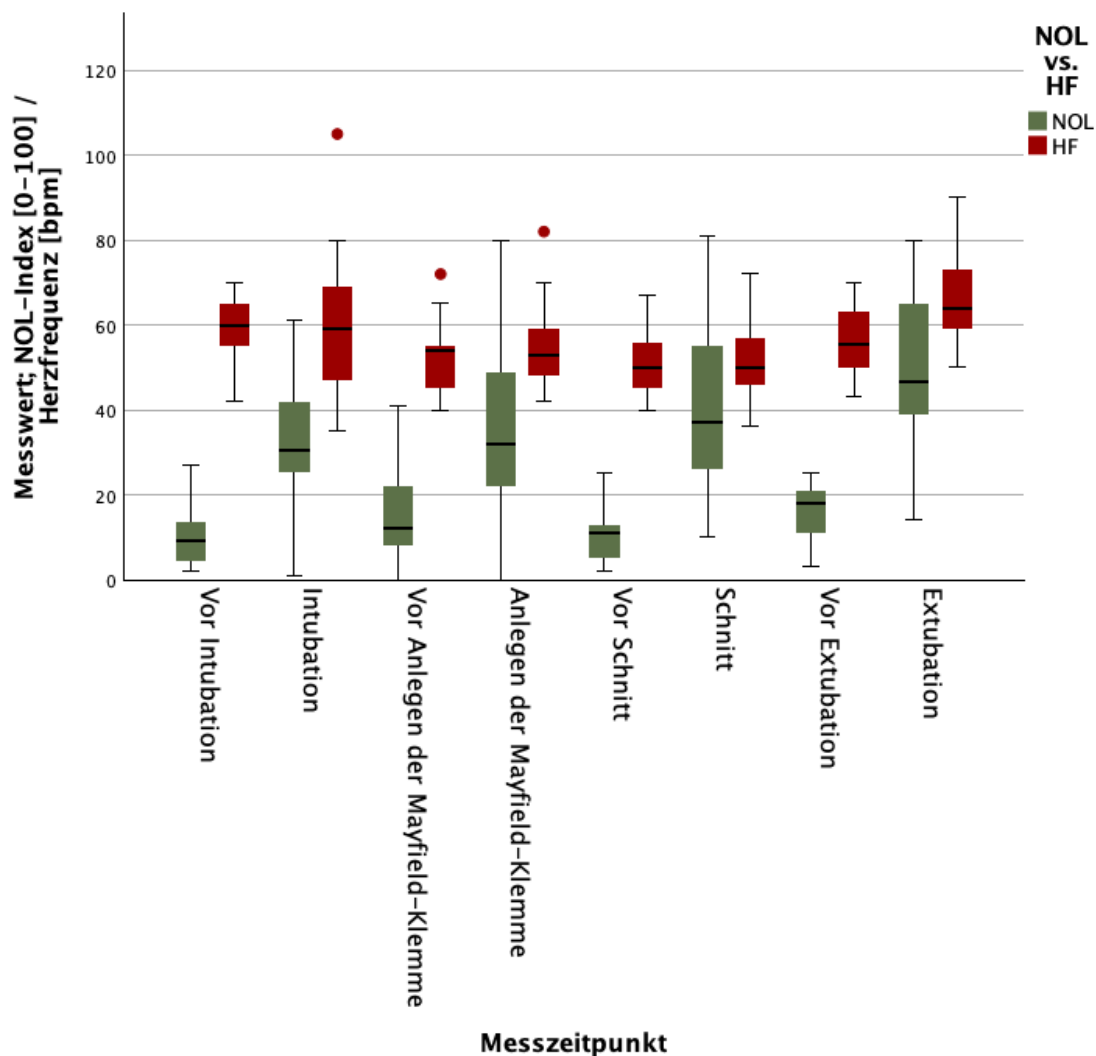


Abbildung 6: Boxplot der NOL- und HF-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten.

Dargestellt sind Median, IQA, sowie mögliche Ausreißer (Punkte).

Für keinen der untersuchten Stimuli konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Δ NOL und den Veränderungen der Herzfrequenz Δ HF nachgewiesen werden (alle $p > 0,05$). Die berechneten Korrelationskoeffizienten lagen in allen Analysen nahe null und zeigten somit keine Hinweise auf einen Zusammenhang.

4.2.4 Zusammenhang zwischen NOL und MAP

Bei dem mittleren arteriellen Blutdruck ergab der Friedmann-Test signifikante Unterschiede zwischen den intraoperativen Messzeitpunkten ($\chi^2 (8) = 84,522$; $p < 0,001$). Auch nach Bonferroni-Korrektur blieben alle paarweise Vergleiche mittels Wilcoxon-Test signifikant.

Abbildung 7 zeigt die Boxplot-Darstellung der intraoperativen NOL- und MAP-Werte zu den untersuchten Stimuli.

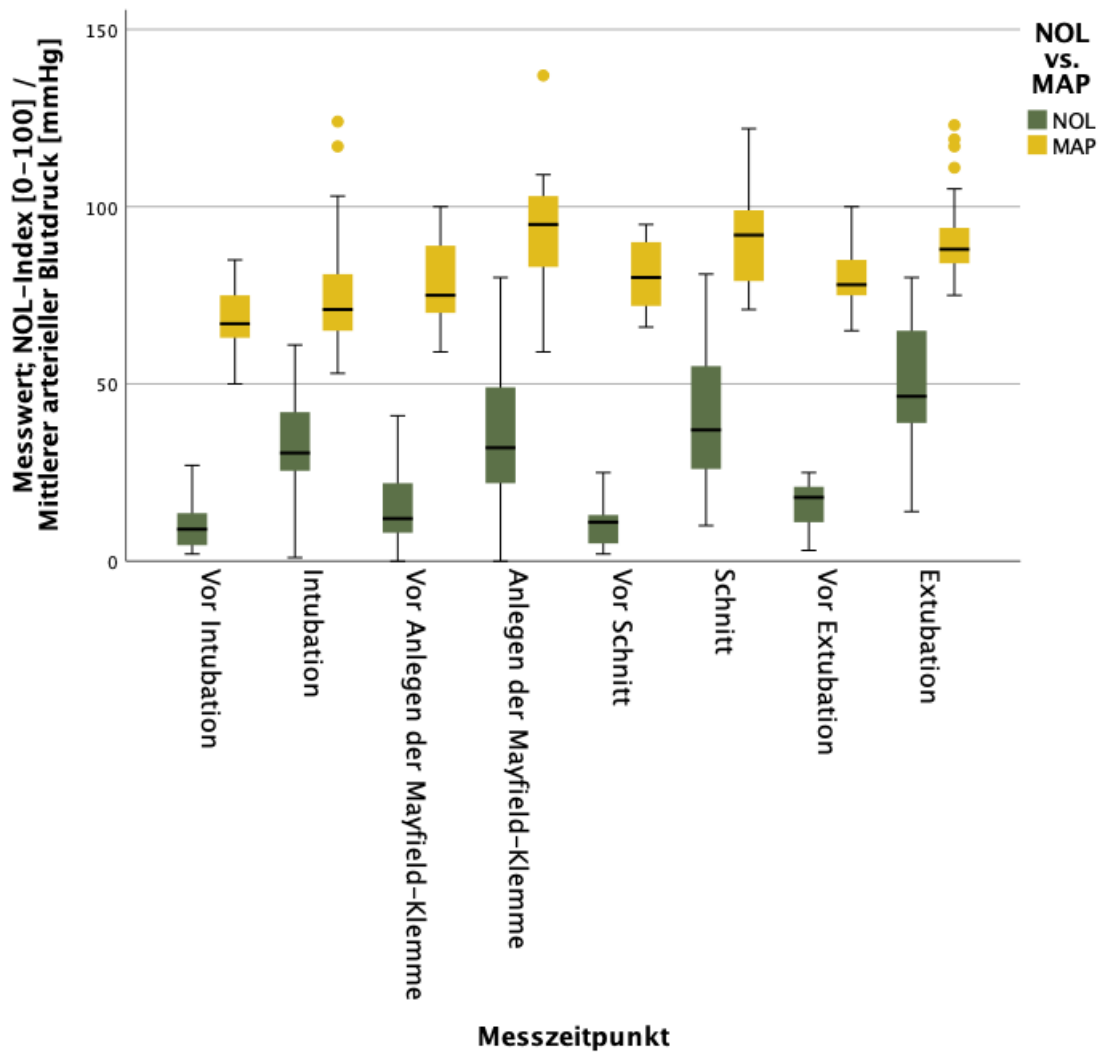


Abbildung 7: Boxplot der NOL- und MAP-Werte zu den intraoperativen Messzeitpunkten.

Dargestellt sind Median, IQA, sowie mögliche Ausreißer (Punkte).

Die Boxplot-Darstellung verdeutlicht die Verteilung der NOL- und MAP-Werte an den einzelnen Messzeitpunkten und zeigt deutliche Anstiege im Zusammenhang mit den nozizeptiven Stimuli. Um die zeitliche Dynamik der Veränderungen besser zu veranschaulichen, wurden zusätzlich die Mittelwerte und deren Standardabweichung als Liniendiagramm dargestellt (Abbildung 8).

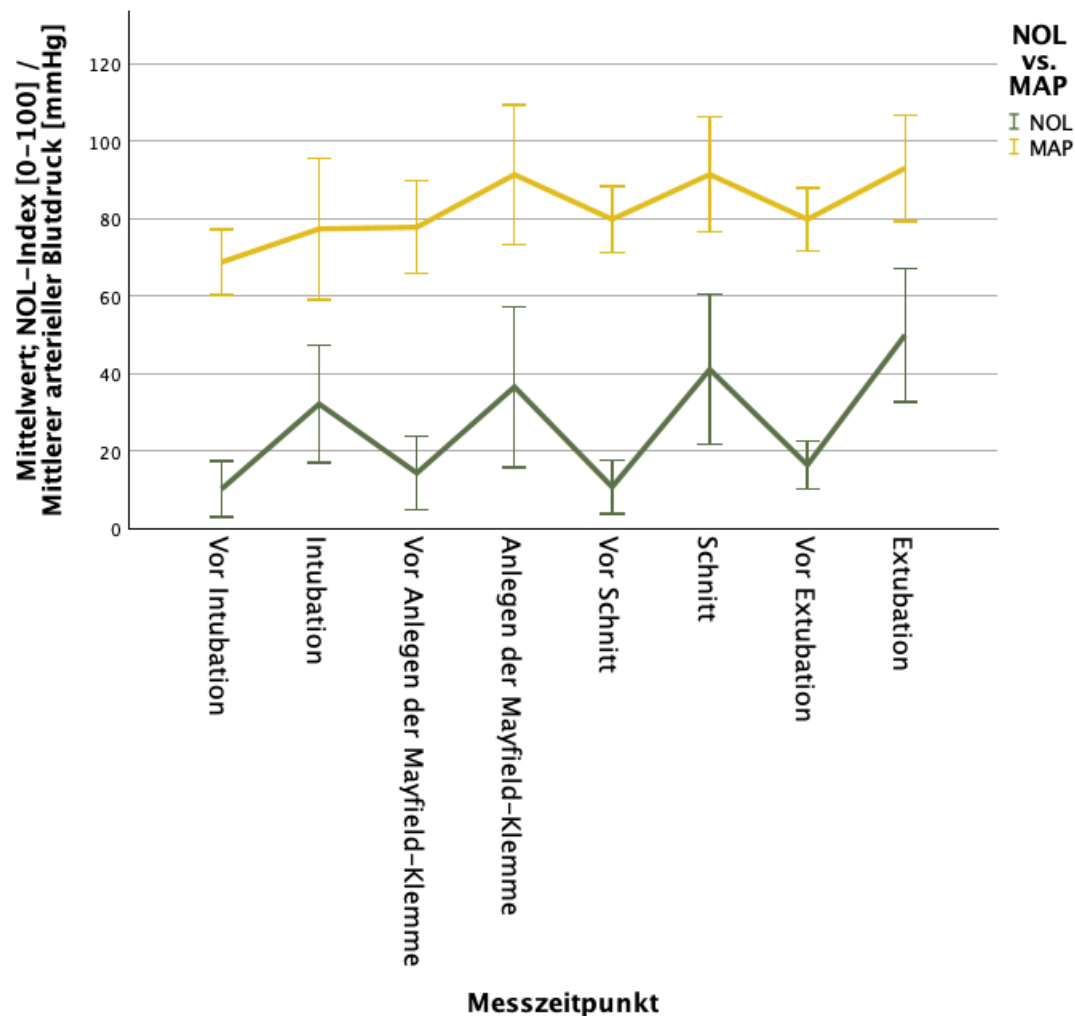


Abbildung 8: Verlauf der NOL- und MAP-Werte (Mittelwerte $\pm$ 1 SD) zu den intraoperativen Messzeitpunkten.

Da sich bei MAP im Gegensatz zu HF und BIS signifikante Unterschiede zwischen Vorwerten und Stimuluszeitpunkten zeigten, wurden die Korrelationsanalysen zwischen Δ NOL und Δ MAP in Tabelle 5 ausführlich dargestellt.

Die Korrelationskoeffizienten lagen bei allen Stimuli nahe null und erreichten weder vor noch nach Bonferroni-Korrektur statistische Signifikanz (alle $p > 0,05$). Dies deutet darauf hin, dass Veränderungen des MAP nicht konsistent mit der Reaktion des NOL auf nozizeptive Stimuli verbunden waren.

Stimulus	ρ (Spearman)	p-Wert (unkorrigiert)	p-Wert (Bonferroni-korrigiert)
Intubation	0,100	0,684	1,000
Anlegen der Mayfield-Klemme	-0,098	0,681	1,000
Schnitt	0,128	0,579	1,000
Extubation	-0,129	0,579	1,000

Tabelle 5: Spearman-Korrelationen zwischen Veränderungen des NOL-Index (Δ NOL) und des mittleren arteriellen Blutdrucks (Δ MAP) zu den untersuchten Stimuli.

Angegeben sind Korrelationskoeffizient ρ und p-Werte (unkorrigiert und Bonferroni-korrigiert). Keine der Korrelationen erreichen statistische Signifikanz ($\alpha = 0,0125$).

4.2.5 Zusammenhang zwischen intraoperativen NOL-Werten und postoperativer Schmerzintensität

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen intraoperativ erhobenen NOL-Maximalwerten (NOLmax) und den postoperativen Schmerzangaben (NPRSmax) wurde eine Spearman-Korrelation berechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Parametern ($\rho = -0,112$; $p = 0,621$), was darauf hindeutet, dass die intraoperativen Spitzenwerte des NOL-Index nicht mit der maximalen Schmerzintensität im Aufwachraum assoziiert waren.

Zur weiteren Analyse wurde geprüft, ob die prozentuale intraoperative Zeit in verschiedenen NOL-Bereichen (<10, 10-25/35 und >25/35) mit den postoperativen maximalen Schmerzangaben assoziiert war. Die Spearman-Korrelationsanalyse zeigte jedoch in keinem der untersuchten Bereiche einen signifikanten Zusammenhang (alle $p > 0,05$).

5. Diskussion

Es wurden in den letzten Jahren verschiedene Ansätze des Schmerzmonitorings entwickelt, welche anhand einzelner oder multiparametrischer physiologischer Signale die Aktivität des autonomen Nervensystems während der Narkose bewerten (5). Diese Verfahren sollen dazu beitragen, während operativer Eingriffe den individuellen Opioidbedarf besser zu erfassen und dadurch eine Über- oder Unterdosierung zu vermeiden.

Ziel dieser Studie war es, die Anwendbarkeit und Aussagekraft des PMD-200 NOL-Monitors zu evaluieren, den intraoperativen Verlauf des Nociception Level Index zu beschreiben und dessen Reaktion auf definierte nozizeptive Stimuli zu untersuchen. Darüber hinaus wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen dem NOL-Index und hämodynamischen Parametern (MAP, HF und BIS) sowie den postoperativen Schmerzangaben (NPRS) besteht.

5.1 Limitationen konventioneller Parameter zur Beurteilung der intraoperativen Analgesie

Trotz moderner Anästhesieverfahren bleibt die Gewährleistung einer adäquaten intraoperativen Analgesie eine zentrale, jedoch weiterhin schwer überprüfbare Aufgabe. Während die hypnotische Komponente der Narkose durch etablierte Verfahren wie den Bispektralindex objektiv erfasst werden kann, fehlt bislang ein gleichwertiges Verfahren zur Beurteilung der Nozizeption.

Die Dosierung der Opiode während der Allgemeinanästhesie orientiert sich in der Regel an patientenspezifischen Faktoren (zum Beispiel Alter und Komorbiditäten) sowie an den Charakteristika des chirurgischen Eingriffs (wie Operationsdauer und erwartete Nozizeptionsintensität). Die Einschätzung der Analgesietiefe erfolgt in der klinischen Praxis nach wie vor anhand indirekter Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck oder vegetative Reaktionen des Patienten.

Die Beurteilung der Analgesietiefe anhand hämodynamischer Parameter ist jedoch mit erheblichen Einschränkungen verbunden, da zahlreiche Faktoren diese Werte unabhängig von der tatsächlichen Schmerzreaktion beeinflussen können. Pharmakologisch können insbesondere Betablocker und Vasopressoren die kardialen und autonomen Reaktionen verändern und sympathische Schmerzantworten

maskieren (3, 45). Auch volatile Anästhetika und Opiode führen dosisabhängig zu einer Dämpfung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, während Substanzen wie Ketamin durch sympathomimetische Effekte einen Anstieg der Parameter hervorrufen können (22, 46, 47). α_2 -Agonisten wie Dexmedetomidin reduzieren hingegen die vegetativen Reaktionen über eine ausgeprägte Sympathikolyse (48).

Bei älteren Patienten führen altersbedingte Veränderungen der kardiovaskulären Physiologie, wie eine verminderte sympathische Stressantwort und eine reduzierte vaskuläre Compliance, zu einer abgeschwächten hämodynamischen Reaktion sowie einer erhöhten Anfälligkeit für perioperative Hypotonie (49).

Auch operative und äußere Faktoren, etwa die Art des Eingriffs, Blutverlust bzw. Hypovolämie oder ein Pneumoperitoneum, können die HF und den MAP unabhängig vom Schmerz verändern (50).

Neben den hämodynamischen Veränderungen werden auch autonome Reaktionen wie Schwitzen, Tränenfluss oder Hautleitwertveränderungen als potentielle Indikationen nozizeptiver Aktivität diskutiert. Studien zeigen, dass autonome Reaktionen zuverlässig auf nozizeptive Stimuli reagieren, die subjektive Schmerzempfindung jedoch durch Sedierung und zentrale Mechanismen moduliert wird, sodass autonome Parameter nicht immer direkt mit dem verbundenen Schmerz korrelieren (51, 52).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Herzfrequenz, Blutdruck und weitere autonome Reaktionen unspezifische Marker der Analgesietiefe sind, deren Interpretation stets im Zusammenhang mit zusätzlichen klinischen und apparativen Informationen erfolgen sollte.

5.2 NOL-Monitoring als integraler Bestandteil des intraoperativen Monitorings

Zur Objektivierung der intraoperativen Schmerzreaktion wurden in den letzten Jahren verschiedene Nozizeptionsmonitore entwickelt. Geräte wie der Analgesia Nociception Index (ANI), der Surgical Pleth Index (SPI) oder der Nociception Level Index erfassen Veränderungen im autonomen Nervensystem, die auf nozizeptive Reize hinweisen.

Der auf einer multiparametrischen Analyse physiologischer Signale basierende NOL-Index bietet einen vielversprechenden Ansatz zur objektiveren Beurteilung intraoperativer Nozizeption. Der Monitor ist nicht-invasiv, einfach zu bedienen und

kann problemlos in das bestehende intraoperative Monitoring integriert werden. Er ermöglicht eine verlässliche Erkennung intraoperativer nozizeptiver Reize und unterscheidet mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen noxischen und nicht-noxischen Stimuli. In mehreren Studien zeigte er dabei eine Überlegenheit gegenüber klassischen Vitalparametern und anderen Nozizeptionsmonitoren (53-55).

Die NOL-Reaktion erwies sich zudem in verschiedenen Patientenkollektiven und unter unterschiedlichen Anästhesiebedingungen als stabil und reproduzierbar (55). Der potenzielle Nutzen des NOL-Monitorings liegt insbesondere in der individuellen Opioidtitration. Randomisierte Studien und Metaanalysen belegen, dass eine NOL-gesteuerte Analgesie die intraoperative Opioidgabe und den frühen postoperativen Schmerz geringfügig reduzieren kann. Der klinische Nutzen dieser Effekte bleibt jedoch limitiert (56-59). Zudem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Schmerzintensität, des Opioidverbrauchs oder der Inzidenz postoperativer Übelkeit und Erbrechen (56).

5.3 Wertigkeit der erhobenen Messungen im Vergleich zur aktuellen Literatur

In der vorliegenden Untersuchung zeigte der NOL-Index bei allen definierten nozizeptiven Stimuli (Intubation, Anlegen der Mayfield-Klemme, Schnitt und Extubation) einen signifikanten Anstieg im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten.

Zu Beginn der Narkose führte die Intubation erwartungsgemäß zu einem deutlichen Anstieg des NOL-Wertes. Dieser Befund steht im Einklang mit früheren Untersuchungen, die eine ausgeprägte sympathoadrenerge Reaktion auf tracheale Manipulation beschrieben haben, und bestätigt die Sensitivität des NOL-Index gegenüber akuten nozizeptiven Reizen (53, 54).

Auch das Anbringen der Mayfield-Klemme war mit einem deutlichen Anstieg des NOL verbunden. Aufgrund der direkten Fixierung am Schädelknochen ist dieser Reiz als intensiv zu bewerten und löst typischerweise eine deutliche sympathische Reaktion aus (60).

Der Hautschnitt ging mit einem noch stärkeren Anstieg des NOL einher. Dieses Ergebnis ist klinisch plausibel, da der chirurgische Schnitt einen direkten, länger

anhaltenden nozizeptiven Stimulus darstellt und zu einer stärkeren autonomen Stressreaktion führen kann.

Die Extubation zeigte schließlich den höchsten NOL-Anstieg des gesamten Beobachtungszeitraums. Diese Reaktion ist vermutlich auf die abnehmende Hypnose- und Analgesietiefe am Ende der Narkose sowie die starke sympathoadrenerge Aktivierung durch laryngeale und tracheale Reize zurückzuführen. Studien bestätigen, dass der NOL-Index empfindlich auf noxische Atemwegsstimuli reagiert (53), spezifische Untersuchungen zur Extubation fehlen bislang jedoch.

Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse die Sensitivität des NOL-Monitors unter klinischen Bedingungen und zeigen, dass der Index autonome Stressreaktionen zuverlässig abbilden kann (29, 54).

Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen mehrerer klinischer Studien überein, die eine deutliche Reaktivität des NOL-Index auf intraoperative Schmerzreize beschrieben haben. Ben-Israel et al. (29) zeigten, dass der NOL-Index unter verschiedenen chirurgischen Stimuli signifikant ansteigt und eine höhere Sensitivität für nozizeptive Ereignisse aufweist als einzelne hämodynamische Parameter. Ähnliche Resultate berichteten Edry et al. und Martini et al. (53, 54), die ebenfalls eine klare NOL-Reaktion auf chirurgische Manipulationen und eine enge Korrelation zwischen NOL-Verlauf und intraoperativer Analgetikadosis fanden.

Während die NOL-Werte in dieser Arbeit bei allen nozizeptiven Stimuli signifikant anstiegen, zeigte die Herzfrequenz lediglich im Zusammenhang mit der Extubation eine signifikante Veränderung. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der aktuellen klinischen Evidenz, dass die Herzfrequenz intraoperativ ein unspezifischer und wenig sensibler Parameter für nozizeptive Reaktionen ist (54, 61). Insbesondere die kontinuierliche Gabe von Anästhetika, Opioiden und Begleitmedikation wie Betablocker oder Vasopressoren kann die HF-Reaktivität deutlich abschwächen (3, 45). Der direkte Vergleich unterstreicht daher die höhere Sensitivität des NOL-Monitors gegenüber der Herzfrequenz zur Detektion intraoperativer Nozizeption.

Der mittlere arterielle Blutdruck stieg bei allen nozizeptiven Stimuli signifikant an, allerdings könnte die Aussagekraft dieser Reaktion durch die simultane Gabe von Vasopressoren limitiert sein. Noradrenalin wird intraoperativ titriert, um ein Mindest-MAP-Niveau aufrechtzuerhalten (45), sodass physiologische Schwankungen infolge

nozizeptiver Stimuli teilweise maskiert oder überlagert werden können. Zwar zeigten sich signifikante Anstiege des MAP, jedoch ergab die statistische Analyse, dass diese Veränderungen nicht konsistent mit den Reaktionen des NOL-Index auf nozizeptive Stimuli korrelierten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass hämodynamische Schwankungen nicht zwangsläufig die tatsächliche nozizeptive Aktivierung widerspiegeln (54). Dass dennoch konsistente MAP-Anstiege beobachtet wurden, spricht für eine erhaltene hämodynamische Reaktivität. Der NOL-Index scheint hier jedoch ein spezifischeres Maß für nozizeptive Aktivierung zu liefern, da seine Signale weniger direkt von pharmakologischer Kreislaufsteuerung beeinflusst werden (54).

Die BIS-Werte zeigten hingegen im Verlauf keine signifikanten Veränderungen während der operativen Stimuli, was auf eine stabile hypnotische Komponente der Narkose hinweist. Lediglich bei der Extubation kam es zu einem erwartbaren Anstieg, der den Übergang in die Aufwachphase widerspiegelt. Dieses Ereignis verdeutlicht, dass die NOL-Anstiege nicht durch eine zu flache Narkosetiefe erklärt werden können, sondern tatsächlich nozizeptive Reize abbilden.

Es zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen intraoperativen NOL-Werten und postoperativer Schmerzintensität.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit der aktuellen Literatur, die ebenfalls keine konsistente Vorhersagekraft des NOL-Index für postoperative Schmerzverläufe oder Opioidbedarf nachweisen konnte (5, 62).

Somit scheint der NOL-Index derzeit vor allem als intraoperatives Monitoringinstrument zur Erfassung akuter nozizeptiver Reaktionen geeignet zu sein, während sein prognostischer Wert für postoperative Schmerzvorsage begrenzt bleibt.

Mehrere Studien berichten über eine hohe Sensitivität und Spezifität des NOL-Index zur Detektion nozizeptiver Stimuli im Vergleich zu klassischen hämodynamischen Parametern (29, 53, 54). Andere Untersuchungen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Detektionsleistung oder klinischen Nützlichkeit des NOL-Monitorings im Vergleich zu etablierten Verfahren wie dem SPI oder ANI nachweisen (5, 24, 56). Lediglich hinsichtlich einer verkürzten Extubationszeit war der NOL-Monitor den anderen Verfahren überlegen (56).

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die grundsätzliche Validität des NOL-Index als sensitiven Indikator intraoperativer Nozizeption. Gleichzeitig wird deutlich, dass die Messwerte stets im klinischen Kontext interpretiert werden müssen, da hämodynamische, pharmakologische und patientenindividuelle Faktoren die Reaktionsstärke des Index beeinflussen können. Die erhobenen Befunde stützen die bisherige Evidenz, dass der NOL-Monitor ein hilfreiches Instrument zur objektiveren Einschätzung der Analgesietiefe darstellt. Jedoch ist er nur eine Ergänzung und ersetzt nicht die klinische Beurteilung durch den Anästhesisten.

5.4 Methodische Limitationen

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung nicht-parametrischen Verfahren, da sich in den Normalitätstests für alle untersuchten Parameter signifikante Abweichungen von einer Normalverteilung zeigten. Nicht-parametrische Tests wie der Friedman- und der Wilcoxon-Test sind in diesem Fall robuster und unabhängig von Verteilungsannahmen. Auch wenn diese Verfahren im Vergleich zu parametrischen Tests eine geringere Teststärke aufweisen können, gewährleisten sie eine verlässliche Analyse bei kleinen Stichprobenumfängen und asymmetrischen Datenverteilungen.

Es wurden keine expliziten Ausschlusskriterien definiert, sodass alle konsekutiv erfassten Patienten, die sich einer geplanten endoskopischen transsphenoidalen Hypophysenadenomresektion unterzogen, in die Analyse einbezogen wurden. Dieses Vorgehen gewährleistet eine hohe Realitätsnähe der erhobenen Daten, da das Kollektiv die tatsächliche klinische Routine widerspiegelt. Gleichzeitig kann die fehlende Selektion aufgrund individueller Unterschiede in Begleiterkrankungen, Medikation und intraoperativem Verlauf zu einer erhöhten Variabilität der Messergebnisse geführt haben.

Das insgesamt kleine Patientenkollektiv (n=22) stellt zudem eine wesentliche methodische Limitation dieser Studie dar. Die geringe Fallzahl reduziert die statistische Power und erhöht die Unsicherheit der Ergebnisse, wodurch das Risiko besteht, bestehende Zusammenhänge zu übersehen oder zufällige Effekte überzubewerten. Darüber hinaus erschwert die begrenzte Stichprobengröße die Übertragbarkeit der Befunde auf andere Patientengruppen, Anästhesieregime und Operationsverfahren.

Dadurch ist die wissenschaftliche Aussagekraft dieser Untersuchung eingeschränkt, auch wenn sie wertvolle Hinweise auf die prinzipielle Anwendbarkeit und Reaktivität des NOL-Index in einem klinisch homogenen Setting liefert.

Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die während der Datenerhebung erfolgte Änderung der Gerätesoftware, wodurch sich der definierte optimale Bereich des NOL-Index von 10-35 auf 10-25 verschob. Obwohl der jeweils dokumentierte Bereich zur Analyse übernommen wurde, kann diese Änderung die Vergleichbarkeit einzelner Datensätze geringfügig beeinflusst haben.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass der NOL-Index, ähnlich wie andere physiologische Parameter, durch hämodynamische und medikamentöse Effekte moduliert wird. Die erhobenen Werte spiegeln somit die kombinierte Reaktion des autonomen Nervensystems wider und erlauben keine direkte Quantifizierung des subjektiven Schmerzerlebens.

Hinsichtlich der zeitlichen Bewertung der NOL-Reaktion ist zu berücksichtigen, dass der NOL-Index verzögert auf nozizeptive Ereignisse reagiert. Daher wurde jeweils der Maximalwert innerhalb der ersten 120 Sekunden nach Stimulus berücksichtigt. Dieses Vorgehen ermöglicht eine standardisierte Auswertung, kann jedoch zu Verzerrungen führen. Bei zeitlich eng aufeinanderfolgenden Reizen können sich Reaktionen überlagern, während individuelle Unterschiede in der autonomen Reaktionsdauer oder verzögerte Peaks möglicherweise nicht vollständig abgebildet werden.

Trotz dieser Limitationen liefert die Arbeit wertvolle Erkenntnisse zur intraoperativen Dynamik des NOL-Index und bestätigt dessen Reaktivität auf nozizeptive Stimuli. Zukünftige prospektive Studien mit größeren und heterogenen Patientenkollektiven sind erforderlich, um die hier beobachteten Zusammenhänge weiter zu validieren und die klinische Aussagekraft des NOL-Monitorings zu festigen.

5.5 Bedeutung für die klinische Praxis

Die Ergebnisse der Arbeit unterstreichen die potenzielle Relevanz des NOL-Monitors als ergänzendes Instrument im intraoperativen Monitoring. Der NOL-Index bietet die Möglichkeit, die Balance zwischen Nozizeption und Analgesie objektiver zu erfassen als herkömmliche Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck (53, 54).

Ein wesentlicher Vorteil des NOL-Monitors liegt in seiner einfachen und nicht-invasiven Anwendung. Die Messung erfolgt kontinuierlich über einen am Finger platzierten Sensor und lässt sich problemlos in bestehende anästhesiologische Abläufe integrieren (30, 53). Die Darstellung des Indexwertes in Echtzeit ermöglicht es dem Anästhesisten, Veränderungen der nozizeptiven Balance unmittelbar zu erkennen und die Analgesie gezielt anzupassen (54).

Für die Durchführung ist kein zusätzliches Personal erforderlich, da die Messung automatisch erfolgt und die Werte kontinuierlich auf dem separaten NOL-Monitor dargestellt werden. Aktuell besteht noch keine Schnittstelle zur Kopplung mit dem bestehenden Anästhesie-Monitorsystem, weshalb das Gerät als eigenständige Einheit betrieben werden muss.

Die Implementierung des NOL-Monitorings ist jedoch mit zusätzlichen Anschaffungskosten verbunden. Neben dem erforderlichen Hauptgerät werden für jede Anwendung spezielle Einmal-Klebesonden benötigt.

Obwohl der beobachtete Einfluss auf den Opioidverbrauch und postoperative Schmerzen gering ausfiel, kann das NOL-Monitoring dennoch einen Beitrag zu einer individuelleren und potenziell sicheren Opioidgabe leisten (58, 59).

5.6 Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse geben Aufschluss über die Anwendbarkeit und Aussagekraft des NOL-Monitors zur Erfassung intraoperativer nozizeptiver Reaktionen. Gleichzeitig unterstreichen sie die Notwendigkeit weiterer Studien, um seine Validität in unterschiedlichen klinischen Kontexten und bei verschiedenen Patientenkollektiven zu bestätigen.

Künftige Studien sollten prospektiv und mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden, um die beobachteten Zusammenhänge zwischen NOL-Werten, hämodynamischen Parametern und subjektiven Schmerzangaben mit ausreichender statistischer Power zu überprüfen. Zudem sollte die zeitliche Dynamik der NOL-Reaktion und der Einfluss verschiedener Medikamente und Anästhesieregime genauer untersucht werden.

Obwohl der NOL-Index in verschiedenen Studien bereits umfangreich geprüft wurde, fehlt bislang eine umfassende gesundheitsökonomische Bewertung sowie der Nachweis eines klaren Vorteils für klinisch relevante Endpunkte. Perspektivisch könnte

das Nozizeptionsmonitoring, einschließlich des NOL, eine größere Bedeutung im Rahmen der individualisierten Anästhesie erlangen. Ein routinemäßiger Einsatz in der klinischen Praxis ist derzeit jedoch noch nicht etabliert.

Trotz technischer Fortschritte bleibt Schmerz letztendlich ein subjektives Empfinden, das sich nie vollständig objektivieren lässt. Monitorverfahren wie der NOL-Index können daher nur als Hilfsmittel zur Einschätzung nozizeptiver Aktivität verstanden werden, nicht jedoch als Ersatz für die klinische Beurteilung und das ärztliche Urteil.

Langfristig könnte der NOL-Monitor, insbesondere in Kombination mit anderen Überwachungsverfahren, dazu beitragen, die intraoperative Analgesiesteuerung zu individualisieren und den postoperativen Verlauf zu verbessern.

6. Fazit

Ziel dieser Dissertation war die Evaluation des PMD-200 NOL®-Monitors hinsichtlich seiner Anwendbarkeit und Aussagekraft bei Patienten, die sich einer endoskopischen transsphenoidalen Resektion eines Hypophysenadenoms unterziehen. Im Mittelpunkt stand die Frage, ob der NOL-Monitor intraoperative Reize zuverlässig detektiert und damit einen Mehrwert gegenüber konventionellen Parametern bietet.

Die Ergebnisse zeigen, dass der NOL-Index bei allen definierten Stimuli (Intubation, Anbringen der Mayfield-Klemme, Schitt und Extubation) signifikant anstieg und somit empfindlich auf akute nozizeptive Reize reagiert. Ein konsistenter Zusammenhang zwischen NOL-Werten und hämodynamischen Parametern (Herzfrequenz, MAP, BIS) sowie den postoperativen Schmerzangaben konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Damit belegt die Untersuchung, dass der NOL-Monitor nozizeptive Reize zuverlässig erkennt, jedoch keinen direkten Rückschluss auf die subjektive Schmerzintensität zulässt.

Der NOL-Monitor erwies sich in der Untersuchung als einfach zu handhabendes, nicht-invasives Verfahren, welches sich problemlos in das intraoperative Monitoring integrieren lässt. Seine Aussagekraft wird jedoch durch patienten- und medikamentenabhängige Faktoren beeinflusst. Für eine abschließende Bewertung des klinischen Nutzens sind größere, prospektive Studien erforderlich, die die Validität des NOL-Index unter unterschiedlichen Anästhesieregimen und bei verschiedenen Patientengruppen untersuchen.

Trotz allen technischen Fortschritts bleibt Schmerz ein subjektives Empfinden. Verfahren wie der NOL-Index können die Einschätzung unterstützen, ersetzen jedoch nicht die klinische Beurteilung durch den Anästhesisten.

7. Literaturverzeichnis

1. Rogobete AF, Bedreag OH, Papurica M, Popovici SE, Bratu LM, Rata A, et al. Multiparametric Monitoring of Hypnosis and Nociception-Antinociception Balance during General Anesthesia-A New Era in Patient Safety Standards and Healthcare Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):132.
2. Fuica R, Krochek C, Weissbrod R, Greenman D, Freundlich A, Gozal Y. Reduced postoperative pain in patients receiving nociception monitor guided analgesia during elective major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *J Clin Monit Comput*. 2023;37(2):481-91.
3. Bergeron C, Brulotte V, Pelen F, Clairoux A, Belanger ME, Issa R, et al. Impact of chronic treatment by beta1-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.
4. Betzga K, Deiters-Keul EDF-D, Deschka H, Dieckmann R, Elsner U, Hagemann F, et al. *Patientenlagerung im OP*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-129989>. [zitiert am 29.08.2025]
5. Koschmieder KC, Funcke S, Shadloo M, Pinnschmidt HO, Greiwe G, Fischer M, et al. Validation of three nociception indices to predict immediate postoperative pain before emergence from general anaesthesia: a prospective double-blind, observational study. *Br J Anaesth*. 2023;130(4):477-84.
6. Brandes R, Lang F, Schmidt R. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 32. Aufl. Berlin: Springer; 2019.
7. Woller SA, Eddinger KA, Corr M, Yaksh TL. An overview of pathways encoding nociception. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):40-6.
8. Antal M. Molecular Anatomy of Synaptic and Extrasynaptic Neurotransmission Between Nociceptive Primary Afferents and Spinal Dorsal Horn Neurons. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2356.
9. Kirkpatrick DR, McEntire DM, Smith TA, Dueck NP, Kerfeld MJ, Hambsch ZJ, et al. Transmission pathways and mediators as the basis for clinical pharmacology of pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(10):1363-87.
10. Lubejko ST, Graham RD, Livrizzi G, Schaefer R, Banghart MR, Creed MC. The role of endogenous opioid neuropeptides in neurostimulation-driven analgesia. *Front Syst Neurosci*. 2022;16:1044686.

11. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143-51.
12. Kwon M, Altin M, Duenas H, Alev L. The role of descending inhibitory pathways on chronic pain modulation and clinical implications. *Pain Pract*. 2014;14(7):656-67.
13. Messerer M, Cossu G, George M, Daniel RT. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach: Minimally Invasive Surgery for Pituitary Adenomas. *J Vis Exp*. 2018(131):55896.
14. International Association for the Study of Pain. The Revised IASP Definition of Pain [Internet]. 2020. https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/04/revised-definition-flysheet_R2-1-1-1.pdf. [zitiert am 29.08.2025].
15. Lee IS, Necka EA, Atlas LY. Distinguishing pain from nociception, salience, and arousal: How autonomic nervous system activity can improve neuroimaging tests of specificity. *Neuroimage*. 2020;204:116254.
16. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology – Sensitization [Internet]. 2020. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>. [zitiert am 09.10.2025].
17. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84.
18. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926.
19. Rogobete AF, Sandesc D. General Anesthesia as a Multimodal Individualized Clinical Concept. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7).
20. Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(9):1212-23.
21. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD003843.
22. Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):445-67.
23. Hirose M, Okutani H, Hashimoto K, Ueki R, Shimode N, Kariya N, et al. Intraoperative Assessment of Surgical Stress Response Using Nociception Monitor

under General Anesthesia and Postoperative Complications: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(20):6080.

24. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e312-e21.

25. Yoshida K, Obara S, Inoue S. Analgesia nociception index and high frequency variability index: promising indicators of relative parasympathetic tone. *J Anesth*. 2023;37(1):130-7.

26. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Sadhasivam S. Pupillometry in perioperative medicine: a narrative review. *Can J Anaesth*. 2021;68(4):566-78.

27. Renaud-Roy E, Stockle PA, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dube P, et al. Correlation between incremental remifentanyl doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Can J Anaesth*. 2019;66(9):1049-61.

28. Medasense. Medasense launches new pain monitoring device PMD200 following European CE approval [Internet]. 2017. <https://medasense.com/medasense-launches-new-pain-monitoring-device-pmd200-following-european-ce-approval/>. [zitiert am 16.09.2025].

29. 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.

30. 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.

31. Klöppel G, Kreipe H, Remmele W, Amann K, Kain R. Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett [E-Book]. 3. Aufl. Berlin: Springer; 2016.

32. Sav A, Menna G, Serra C, Soztutar E, Ture U. Anatomy of the pituitary gland. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2025;39(3):102013.

33. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.

34. Karimian-Jazi K. [Pituitary gland tumors]. *Radiologe*. 2019;59(11):982-91.

35. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347-55.

36. Moller MW, Andersen MS, Glintborg D, Pedersen CB, Halle B, Kristensen BW, et al. [Pituitary adenoma]. *Ugeskr Laeger*. 2019;181(20) V05180331.

37. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013;88(5):319-27.
38. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie klinisch hormoninaktiver Hypophysentumoren [Leitlinie]. 2020. AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 089-002. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/089-002>.
39. Perosevic M, Jones PS, Tritos NA. Magnetic resonance imaging of the hypothalamo-pituitary region. *Handb Clin Neurol*. 2021;179:95-112.
40. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2023;329(16):1386-98.
41. Nishioka H. Recent Evolution of Endoscopic Endonasal Surgery for Treatment of Pituitary Adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(4):151-8.
42. Dubourg J, Jouanneau E, Messerer M. Pituitary surgery: legacies from the past. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(12):2397-402.
43. Li A, Liu W, Cao P, Zheng Y, Bu Z, Zhou T. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017;101:236-46.
44. Cappabianca P, Cavallo LM, Solari D, Stagno V, Esposito F, de Angelis M. Endoscopic endonasal surgery for pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2014;82(6 Suppl):S3-11.
45. Hoshijima H, Mihara T, Denawa Y, Shiga T, Mizuta K. Comparison of Hemodynamic Responses to Administration of Vasopressin and Norepinephrine Under General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(1):61-9.
46. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*. 1993;79(3):444-53.
47. Goddard K, Sampson C, Bedy SM, Ghadban R, Stilley J. Effect of Ketamine on Cardiovascular Function During Procedural Sedation of Adults. *Cureus*. 2021;13(3):e14228.
48. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res*. 2011;5(2):128-33.
49. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA*. 2020;324(3):279-90.

50. Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, Jones DB, Cigarroa JE. Cardiovascular and Ventilatory Consequences of Laparoscopic Surgery. *Circulation*. 2017;135(7):700-10.
51. Kang H, Nakae A, Ito H, Vitayaburananont P, Minamoto T, Ikeda T, et al. Effects of sedation on subjective perception of pain intensity and autonomic nervous responses to pain: A preliminary study. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183635.
52. Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC, Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. *Pain*. 2018;159(4):699-711.
53. 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.
54. Martini CH, Boon M, Broens SJ, 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-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2015;123(3):524-34.
55. Ruetzler K, Montalvo M, Rotem OM, Ekrami E, Rossler 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.
56. 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.
57. Bornemann-Cimenti H, Lang-Illievich K, Kovalevska K, Brenna CTA, Klivinyi C. Effect of nociception level index-guided intra-operative analgesia on early postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2023;78(12):1493-501.
58. Ma D, Ma J, Chen H, Mu D, Kong H, Yu L. Nociception monitors vs. standard practice for titration of opioid administration in general anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:963185.
59. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanyl-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2019;130(5):745-55.

60. Thijs D, Menovsky T. The Mayfield Skull Clamp: A Literature Review of Its Complications and Technical Nuances for Application. *World Neurosurg.* 2021;151:102-9.
61. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology.* 2017;127(2):272-83.
62. Espitalier F, Idrissi M, Fortier A, Belanger ME, 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.

8. Anhang

Studien-ID	Fehlende Variable	Zeitpunkt
NOL-1	MAP	Zu jeder Messung
NOL-11	NOL und BIS	Baseline, Prä-Intubation, Intubation
NOL-28	NOL	Prä-Intubation und Intubation
NOL-48	NOL	Prä-Mayfield und Anlegen der Mayfield-Klemme
NOL-67	NPRS	Nach 60 Minuten
NOL-69	BIS	Prä-Mayfield und Anlegen der Mayfield-Klemme
NOL-78	BIS, NPRS	Prä-Extubation und Extubation; nach 120 Minuten
NOL-99	BIS	Baseline

Tabelle 6: Übersicht über die fehlenden Messwerte

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich während der Entstehung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Ich möchte meinem Betreuer danken, der mir bei Fragen zur Verfügung stand und mir mit seinen schnellen und zuverlässigen Rückmeldungen geholfen hat, die Arbeit voranzubringen.

Ebenso möchte ich meiner Familie und insbesondere meinem Mann von Herzen danken. Eure unerschütterliche Unterstützung, Geduld und Ermutigung haben mir die Kraft gegeben, auch in herausfordernden Phasen des Studiums weiterzumachen. Ohne euch wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Ein herzliches Dankeschön geht außerdem an Steffen für seine geduldige Hilfe bei meinen Statistikfragen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Mainzer Mädels danken. Eure Freundschaft, eure Unterstützung und die vielen gemeinsamen Erlebnisse haben das Studium zu einer unvergesslichen Zeit gemacht. Ohne euch wäre dieser Weg nicht derselbe gewesen.

All diesen Menschen gilt mein aufrichtiger Dank.

10. Tabellarischer Lebenslauf

