Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensiv- und Schmerzmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktorin: Prof. Dr. med. Grietje Beck)

# Stressmessung unter Allgemeinanästhesie mittels Herzfrequenzvariabilität

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Ole Carl Keim

aus
Hamburg
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerdt

Referent: Prof. Dr. med. Justus Benrath

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... 1

1 EINLEITUNG ..... 3

1.1 Allgemeinanästhesie ..... 3
1.2 Kardiovaskulär wirkende Medikamente ..... 5
1.3 Standardüberwachung während einer Allgemeinanästhesie ..... 7
1.4 Narkosetiefe ..... 9
1.4.1 Bispektralindex Index ..... 11
1.4.2 Narcotrend ..... 12
1.5 Herzfrequenzvariabilität ..... 13
1.5.1 Das vegetative Nervensystem ..... 14
1.5.2 Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die HRV ..... 16
1.5.3 Messmethoden der HRV ..... 17
1.5.4 Analyse und Parametrisierung der HRV ..... 18
1.6 Stress ..... 21
1.7 HRV in der Anästhesie ..... 23
1.8 Zielsetzung und Hypothesen ..... 28

2 MATERIAL UND METHODEN ..... 29

2.1 Stichprobe ..... 29
2.2 Ablauf der Roboter-assistierten Prostatektomie ..... 30
2.3 Erfassung der Parameter ..... 32
2.3.1 Herzfrequenzvariabilität ..... 32
2.3.2 MAC und Narcotrend Index ..... 34
2.3.3 Ereignisse ..... 34
2.4 Statistische Auswertung ..... 35

3 ERGEBNISSE ..... 37
3.1 Ergebnisse der Korrelationen ..... 38
3.2 Ergebnisse der ROC-Analyse der definierten Ereignisse ..... 41
3.3 Ergebnisse der ROC-Analyse der spontanen Ereignisse ..... 44

4 DISKUSSION ..... 46
4.1 Diskussion der HRV-Parameter, des Narcotrend Index und des MAC ..... 46
4.1.1 Diskussion der Methoden ..... 47
4.1.2 Diskussion der Korrelationen ..... 48
4.1.3 Ausblick ..... 51
4.2 Diskussion der definierten Ereignisse ..... 52
4.2.1 Diskussion der Methoden ..... 53
4.2.2 Diskussion der ROC-Analyse der definierten Ereignisse ..... 53
4.2.3 Ausblick ..... 58
4.3 Diskussion der spontanen Ereignisse ..... 59
4.3.1 Diskussion der Methoden ..... 60
4.3.2 Diskussion der ROC-Analyse der spontanen Ereignisse ..... 60
4.3.3 Ausblick ..... 64

5 ZUSAMMENFASSUNG ..... 65

6 LITERATURVERZEICHNIS ..... 67

7 TABELLARISCHER ANHANG ..... 83
7.1 Informationsschrift ..... 83
7.2 Einwilligungserklärung ..... 88

8 LEBENSLAUF ..... 90

9 DANKSAGUNG ..... 91

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|---|
| ANI | Analgesia Nozizeption Index (eng.) |
| AUC | Area under the curve (eng.) |
| BIS | Bispectral Index (eng.) |
| BPM | Beats per minute (eng.) |
| EEG | Elektroenzephalografie |
| FFT | Fast Fourier transformation |
| HF | High frequency power (eng.) |
| Hf | Herzfrequenz |
| HFV | Herzfrequenzvariabilität |
| HRV | Herzratenvariabilität |
| Hz | Hertz |
| LF/HF Ratio | Ratio of low and high frequency power (eng.) |
| LF | Low frequency power (eng.) |
| MAC | Mean alveolar concentration (eng.) |
| MAP | Mean arterial pressure (eng.) |
| mg/kgKG | Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht |
| ms | Millisekunden |
| NFkB | nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (eng.) |
| r | Korrelationskoeffizient nach Pearson |
| RR-Intervall | Zeitintervall zwischen den R-Zacken im EKG |
| RALP | Roboter-assistierte Prostatektomie |
| rmcorr | Repeated measures coorrelation |
| RMSSD | Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen |
| ROC | Receiver operating characteristics (eng.) |
| rrm | Repeated measures correlation coefficient (eng.) |
| RSA | Respiratorische Sinusarrhythmie |
| s | Sekunden |
| SDNN | Standardabweichung der Mittelwerte der RR-Intervalle |
| TH1 | T-Helferzellen-Typ 1 |

| | |
|---|---|
| TH2 | T-Helferzellen-Typ 2 |
| TIVA | Total intravenöse Anästhesie |
| TOF | Train of four (eng.) |
| ULF | Ultra low frequency power (eng.) |
| VLF | Very low frequency power (eng.) |
| VNS | Vegetatives Nervensystem |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Allgemeinanästhesie

Seit ihrer Entdeckung vor über 175 Jahren entwickelte sich die Allgemeinanästhesie zu einem der wichtigsten Standardverfahren der Medizin. Sie ermöglicht seit dem 16. Oktober 1846 mit der Entdeckung der Ether Narkose durch Collins Warrens den Patienten in einen Zustand der Vollnarkose zu versetzen. Die Etymologie des Wortes Narkose, griechisch „narcosi“ (in Schlaf versetzen), deutet bereits auf die Eigenschaften des erreichten Zustandes hin. Ziel der Vollnarkose ist es folglich, den Patienten unter Bewusstlosigkeit, Schmerzfreiheit und Dämpfung der vegetativen Reflexe medizinischen Eingriffen unterziehen zu können. Darüber hinaus ist das Erreichen der optimalen Eingriffsbedingungen für den behandelnden Arzt von essenzieller Bedeutung.
Die für die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose verwendeten Medikamente lassen sich in funktionelle Gruppen einteilen: Die intravenösen Anästhetika, die inhalativen Anästhetika, Opioide und Muskelrelaxantien. Die Gruppen unterscheiden sich sowohl in ihrer Pharmakodynamik- und kinetik als auch in ihren sedierenden, analgetischen und relaxierenden Zielwirkungen.
Trotz der langen praktischen Erfahrung mit den verwendeten intravenösen und inhalativen Anästhetika sind die genauen Wirkmechanismen im Gehirn und Rückenmark nicht grundlegend verstanden.[1] Auch die heutzutage verwendeten Anästhetika wirken in einer jeweils individuellen Art unspezifisch auf verschiedensten Ebenen im zentralen Nervensystem (ZNS) und vegetativen Nervensystem (VNS). Es ist folglich nur schwer möglich, die Wirkung auf den Organismus zu quantifizieren. Begründet durch den Mangel an direkten Messmethoden macht sich die Anästhesie noch heute Quantifizierungsparameter zu Nutze, anhand derer nur im begrenzten Maße eine Dosis- Wirkungsbeziehung abgeleitet werden kann.[2]
Die in dieser Studie untersuchte Allgemeinanästhesie wurde mittels des Hypnotikums Propofol eingeleitet. Propofol bewirkt ein schnelles Erreichen der nötigen Blutkonzentration des Medikamentes und somit einen schnellen Wirkeintritt. Dieses ermöglichen dem Patienten ein schnelles Einschlafen ohne ausgeprägtes Exzitationsstadium.[3] Propofol unterscheidet sich von anderen Anästhetika durch eine schnelle und zuverlässige Sedierung in Kombination mit einer schnellen und sanften Regeneration. Darüber hinaus besitzt es kardiovaskuläre- und respirationssupressive Wirkungen.[4] Nachteilig ist jedoch die schlechte Steuerbarkeit nach der Verabreichung des Medikaments.

Zwar ist eine Narkose ausschließlich mit intravenösen Anästhetika möglich (sog. „TIVA“, total intravenöse Anästhesie), jedoch birgt eine Kombination mit inhalativen Anästhetika (sog. „balancierte Anästhesie“) viele Vorteile, wie z.B. eine bessere Steuerbarkeit und schnellere Erholung.[5]

Auch im Rahmen unserer Studie wurde eine balancierte Anästhesie durchgeführt. Für die Aufrechterhaltung der Narkose wurde das Inhalationsanästhetikum Sevofluran verwendet. Dieses wird im gasförmigen Aggregatzustand in die Lunge aufgenommen, löst sich nach der Anreicherung der Alveolarluft im Blut und gelangt in die Zielgewebe. Diese sind vor allem das Gehirn und das Rückenmark. Für die Quantifizierung der Wirkung wurde eine eigene Messgröße geschaffen. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC). Sie gibt die Konzentration des Anästhetikums in den Alveolen an, unter derer 50 % der Patienten keine nozifensiven Bewegungen mehr auf einen Hautschnitt zeigen. Im Kontrast zu den intravenösen Anästhetika werden die inhalativen Anästhetika, wie z.B. Sevofluran, kaum metabolisiert und fast komplett über die Lunge wieder abgeatmet.[6] Daraus ergibt sich eine gute Steuerbarkeit über die Ventilation der Lunge. Inhalative Anästhetika haben zwar sedierende, relaxierende und analgetische Effekte, jedoch erreichen sie diese nur in toxischen Konzentrationen. Folglich ist es von Nöten, weitere Medikamente für die Analgesie und Relaxation des Patienten einzusetzen.

Opioide sind die wichtigsten analgetischen Substanzen der Anästhesie. Aufgrund ihrer starken analgetischen Wirkung ergänzen sie die Wirkung der intravenösen und inhalativen Anästhetika prä-, intra- und postoperativ. Neben dem im Rahmen dieser Studie eingesetzten synthetischen Derivat Sufentanil, existieren auch natürlich vorkommende Opioide (z.B. Morphin) und endogene Opioide (z.B. Endorphine und Enkephaline). Die Wirkung der Opioid Derivate wird über drei Rezeptorklassen vermittelt: μ- Rezeptoren, κ- Rezeptoren und δ- Rezeptoren. Neben den körpereigenen Endorphinen wirkt auch die Gruppe der synthetischen Anilinopiperidin-Derivate, welche z.B. das Sufentanil umfassen, rein agonistisch am μ- Rezeptor. Die wohl wichtigste Wirkung ist die meist supraspinale Analgesie. Weitere über μ- Rezeptoren vermittelte Wirkungen sind Miosis, Atemdepression, Obstipation und Euphorie. Die κ- Rezeptoren wirken auf spinaler und supraspinaler Ebene analgetisch. Bindende Agonisten sind z.B. das endogene Dynorphin. Δ- Rezeptoren sind der wichtigste Bindungspunkt der Enkephaline. Diese wirken vor allem auf spinaler Ebene analgetisch.[7]

Muskelrelaxanzien sind essenziell für die endotracheale Intubation zu Beginn einer Operation, jedoch auch von großem Nutzen für das Erreichen der optimalen Operationsbedingungen für den Operateur. Sie hemmen die Impulsübertragung an der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur. Die so erzeugte schlaffe Lähmung ist reversibel und kann gut steuerbar für die Narkoseführung genutzt werden. Die Muskelrelaxanzien werden unterteilt in depolarisierend oder nicht depolarisierende Relaxantien. Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien, wie z.B. das in der Studie verwendete Rocuronium, wirken über eine kompetitive Hemmung der postsynaptischen nikotinergen Rezeptoren der motorischen Endplatte. Des Weiteren erstreckt sich die Wirkung der nicht depolarisierenden Relaxantien auch auf das zentrale und autonome Nervensystem. Wie eingangs beschrieben, wirken die Relaxantien über eine Besetzung der nikotinergen Rezeptoren und greifen so in dieselbe Signalübertragung ein, wie sie auch in allen vegetativen präganglionären Synapsen mittels Acetylcholins stattfindet. Auch die parasympathisch innervierten muskarinergen Rezeptoren der Erfolgsorgane sind Acetylcholin abhängig und werden somit durch einige Relaxantien beeinflusst. Die Wirkung ist abhängig von dem Relaxanz, neben einer zu erwartenden Inhibition sind auch stimulierende Effekte möglich. Die Gruppe der depolarisierenden Muskel Relaxantien wird im klinischen Alltag ausschließlich durch Succinylcholin repräsentiert. Die Ähnlichkeit zu Acetylcholin bewirkt eine anhaltende Depolarisation der motorischen Endplatte und somit zu einer schlaffen Lähmung der Muskulatur. Succinylcholin findet in dieser Studie keine Anwendung.[7]

## 1.2 Kardiovaskulär wirkende Medikamente

Die beschriebenen Narkose erzeugenden und erhaltenden Medikamente beeinflussen die Herz-Kreislauf-Funktion in gleichem Maße intensiv wie die unterschiedlichen eingriffsbedingten Ereignisse.[8] Folglich ist es vonnöten, die hämodynamische Homöosthase des Patienten unter Zuhilfenahme verschiedener Medikamente aufrecht zu halten. Zur Verfügung stehen dem Anästhesisten Medikamente, welche in die Funktionsweise des vegetativen Nervensystems eingreifen wie z.B. Sympatho- oder Parasympathomimetika. Aber auch Medikamente, die das vaskuläre System direkt beeinflussen, z.B. Vasodilatoren und β-Rezeptor-Blocker. Ergänzend kann auch auf die Funktion des Herzens mittels Antiarrhythmika Einfluss genommen werden.

Das vegetative Nervensystem (VNS) umfasst den Acetylcholin vermittelten Parasympathikus und den adrenerg vermittelten Sympathikus. Eine genauere Erläuterung dieser komplexen Zusammenhänge findet sich in Kapitel 1.4.1. An dieser Stelle wird ausschließlich auf die pharmakologische Beeinflussung der Systeme eingegangen.
Der sympathoadrenerge Teil des VNS wird mittels der sogenannten Katecholamine gesteuert. Diese umfassen das Adrenalin und das Noradrenalin, welche beide aus derselben Vorstufe im Nebennierenmark synthetisiert und gespeichert werden. Die Wirkung der Katecholamine wird über eine heterogene Gruppe von Rezeptortypen vermittelt. In erster Näherung lassen sich diese in α- und β-Rezeptoren unterteilen. $\alpha_1$-Rezeptoren und $\beta_1$-Rezeptoren kommen hauptsächlich postsynaptisch an den adrenergen Nervenfasern der peripheren Organe und Blutgefäße vor. $\alpha_2$-Rezeptoren und $\beta_2$-Rezeptoren sind eher im zentralen Nervensystem und an den präsynaptischen Endigungen zu finden. Adrenalin und Noradrenalin binden jedoch nicht gleich stark an den einzelnen Rezeptor Untergruppen und vermitteln folglich unterschiedliche Wirkungen. Die Wirkung von Adrenalin ist stark dosisabhängig und beginnt in niedrigeren Dosen, vermittelt über den $\beta_2$-Rezeptor, eine Vasodilatation im Muskelgewebe. In höheren Dosen überwiegt die $\alpha_1$-Rezeptor vermittelte generelle Vasokonstriktion. Dieses führt zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes und einem dadurch bedingten Anstieg des Blutdrucks. Auch wirkt sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin über $\beta_1$-Rezeptoren kontraktilitätssteigernd auf das Herz. Noradrenalin hat im Kontrast zu Adrenalin auch in geringeren Dosen bereits über $\alpha_1$-Rezeptoren starke kontraktile Wirkungen auf die peripheren Gefäße. Der bedingte schnelle Anstieg des Blutdrucks kann eine Reflexbradykardie hervorrufen.
Noradrenalin kann in der klinischen Anwendung mit zusätzlichen Wirkstoffen kombiniert werden, um die Reflexbradykardie zu verringern und die ionotrope Wirkung auf das Herz zu verstärken. Akrinor® ist eine Wirkstoffkombination aus Cafedrin (Theophyllin + Norephedrin) und Theodrenalin (Theophyllin + Noradrenalin). In Kombination wirken die Medikamente ähnlich wie Noradrenalin auf $\beta_1$- und $\beta_2$-Rezeptoren, jedoch liegt die Wirkung auf $\alpha_1$-Rezeptoren nur sehr kurz vor.[9] Folglich wird ein Blutdruckanstieg über eine positive Inotropie bewirkt und nicht über den Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes, wie es bei der singulären Gabe von Noradrenalin zu erwarten wäre.[10]

Neben den Katecholaminen als direkte Sympathomimetika ist auch die Antagonisierung deren Rezeptoren von Bedeutung. Besonders hervorzuheben sind die β-Rezeptor-Blocker, welche die β-adrenergen Rezeptoren kompetitiv binden, ohne diese zu aktivieren. Neben der Blockade der β-Rezeptoren kann eine sympatholytische Wirkung auch über die agonistische Wirkung an präsynaptische $\alpha_2$-Rezeptoren erzielt werden. Das Medikament Clonidin bewirkt über diesen Mechanismus eine negative Rückkopplung auf die Ausschüttung von Noradrenalin. Clonidin bewirkt zusätzlich durch die Stimulation von Imidazolinrezeptoren und postsynaptischen $\alpha_2$-Rezeptoren im Nucleus tractus solitarii eine Sympatholyse .[11]
Das vaskuläre System betreffende Medikamente spielen vor allem für die Blutdrucksenkung eine wichtige Rolle. Ihr besonderer Wert liegt in der kurzen Wirkzeit und der damit erreichten guten Steuerbarkeit. Die beschriebene antihypertensive Wirkung wird primär durch eine Vasodilatation hervorgerufen. Die Vasodilatatoren bewirken an den Arteriolen eine Abnahme des Gefäßwiderstandes und erleichtern somit die Herzarbeit in der Systole. Die Wirkung auf die Venolen führt zu einem geringeren venösen Rückstrom in der Diastole, was eine weitere Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs zur Folge hat. Ein Anwendungsbeispiel ist das Medikament Urapidil. Es bewirkt eine Vasodilatation als Antagonist an $\alpha_1$-Rezeptoren. Ergänzend wirkt es stimulierend auf zentrale Serotonin Rezeptoren und verhindert so eine Reflextachykardie über eine Sympatholyse.[12]

## 1.3 Standardüberwachung während einer Allgemeinanästhesie

Nicht nur das Erreichen einer adäquaten Narkose, sondern viel mehr das Führen und das abschließende Ausleiten des Patienten aus der Narkose ist die zentrale Aufgabe des Anästhesisten. Ziel ist es, jeglichen Schaden durch die Narkose und den perioperativen Prozess am Patienten zu vermeiden. Um diesem Ziel gerecht zu werden, bedarf die anästhesiologische Begleitung des Patienten durch die Narkose einer möglichst präzisen, lückenlosen und umfassenden Überwachung. Diese muss alle wichtigen Vitalfunktionen des Patienten valide erfassen. Nur so kann rechtzeitig Einfluss auf gefährliche Veränderungen des physiologischen Gleichgewichts genommen werden.
Es existiert ein Mindestmaß an Parametern, welches während jeder Narkose erhoben werden muss, um die Sicherheit des Patienten gewährleisten zu können. Eine sogenannte Standardüberwachung umfasst insbesondere die Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems und der Atmung des Patienten. Diese beiden Systeme werden

durch die Narkose am stärksten beeinflusst und sind von vitaler Bedeutung. Die Atmung wird anhand der Oxygenierung und der maschinellen Ventilation überwacht. Blutdruck und Herzfrequenz geben im Rahmen der Standardüberwachung die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems wieder.[2] Weitere routinemäßig erhobene Parameter sind der Relaxierungsgrad und die Körpertemperatur. Die Narkosetiefemessung mittels EEG gehört bis heute nicht zu der Standardüberwachung und wird in einem eigenen Kapitel besprochen.

Die Überwachung des arteriellen Blutdrucks während der Allgemeinanästhesie ist seit der ersten Anwendung durch Cushing 1901 essenzieller Bestandteil jeder Narkoseführung.[13, 14] Im Rahmen der Standardüberwachung wird er entweder nach Riva Rocci mittels einer Oberarmmanschette in festgelegten Intervallen erhoben oder invasiv über einen arteriell gelegenen Katheter fortlaufend gemessen. Er wird bis heute als Messgröße für Steuerung des Flüssigkeitsmanagements und die Titration der Anästhetika genutzt. Auf die Bedeutung des Blutdrucks für die Überwachung der Narkosetiefe wird in Kapitel 1.4 eingegangen. Genauer betrachtet gibt der Blutdruck jedoch vor allem Aufschluss über die Wirkung der Anästhetika auf die hämodynamische Situation des Patienten. Er gilt als Prädiktor für unerwünschte intraoperative Ereignisse, welche sich durch eine Hypotension manifestieren.[15]

Die Herzfrequenz ist, ähnlich dem Blutdruck, eine häufig verwendete Größe zur Evaluation der hämodynamischen und analgetischen Situation des Patienten. Es ist eine weit verbreitete Meinung, dass der Anstieg der Herzfrequenz einen Indikator für eine inadäquate Analgesie des Patienten darstellt.[16] Diese Annahme trifft auf Patienten zu, welche eine subjektive Einschätzung Ihres Schmerzgeschehens geben können.[17] Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass die autonome Antwort des Organismus über den Anstieg der Herzfrequenz bei wachen Patienten viel mehr die subjektive Schmerzwahrnehmung wiedergibt als die Intensität des Stimulus.[18] Die Herzfrequenz hat intraoperativ folglich keinen Stellenwert in der Anpassung der Analgesie.[19] Jedoch existieren, wie in Kapitel 1.7 beschrieben, neue Ansätze zur Erfassung des analgetischen Levels des Patienten mittels der Herzfrequenzvariabilität. Auf die Bedeutung der Herzfrequenz für die Überwachung der Narkosetiefe wird in Kapitel 1.4 eingegangen.

Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass Blutdruck und Herzfrequenz ausschließlich Surrogatparameter für die Funktionsweise des ZNS und des VNS darstellen. Die Komplexität und die wenig ausreichend verstandenen zentralen Mechanismen der inhalativen

Anästhetika und der im Zentralnervensystem wirkenden Analgetika erschweren die direkte Messung der beeinflussten Systeme.[1] Es ist folglich von außerordentlicher Wichtigkeit, die noch heute sehr begrenzte Standardüberwachung ständig weiterzuentwickeln.

## 1.4 Narkosetiefe

Die einst zur Narkosesteuerung dienenden Narkosestadien nach Ernst Guedel (1920) sind unter dem Einsatz der modernen Kombinationsanästhesie nicht mehr verlässlich erkennbar. Die fehlende Spontanatmung unter dem Einfluss der Muskelrelaxanzien und der Gebrauch von Opioiden und Hypnotika machen eine präzise Einordnung in das Schema unmöglich. Trotz der fortgeschrittenen Forschung und technischen Entwicklung auf diesem Gebiet, ist bis heute die exakte quantitative Erfassung der Wirkung der Anästhetika auf den Organismus nicht möglich.[20] Die Einschätzung der Narkosetiefe als zentrales Maß des anästhesiologischen Wirkens auf den Patienten wird noch heute anhand von Surrogatparametern vorgenommen.[2] Hierzu macht man sich die Reaktion des Patienten auf verschiedene intraoperative Reize zunutze. Diese Reaktionen werden mithilfe der klinischen Parameter der Standardüberwachung detektiert. Hierzu zählen vor allem der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, der MAC, der Muskeltonus, die Pupillenreaktion und die Schweißbildung.[21]

Der arterielle Blutdruck stellt eine häufig genutzte Größe zur Einschätzung der Narkosetiefe des Patienten da. Die hierbei entscheidende Eigenschaft, ist die direkte negative Korrelation mit der Konzentration des inhalativen Anästhetikums in den Alveolen. Ein MAC von 2 reduziert den Blutdruck im Gesunden um 50% im Verhältnis zum Ausgangswert.[22] Dieser Effekt kann in einem hohen Maße durch intraoperative Reize modifiziert werden. So kann es besonders bei einer zu flachen Narkose unter Einfluss eines Reizes zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks kommen. Dieses ermöglicht eine Anpassung der Narkose. Jedoch unterliegt dieser Effekt in seiner Ausprägung und Beeinflussbarkeit den Eigenschaften der einzelnen Anästhetika. Opioide z.B. beeinflussen zwar die Wahrnehmung nozizeptiver Reize, bewirken jedoch keine adäquate Vertiefung der Narkose und Reduktion des Blutdrucks. Ein Anstieg aufgrund einer zu flachen Narkose bedarf einer Vertiefung der Narkose, ein Anstieg aufgrund eines nozizeptiven Reizes bedarf einer Opioidgabe. Jedoch ist genau diese Ursache meist nicht über die reine Veränderung des Blutdrucks differenzierbar. Der Blutdruck ist somit nur ein vages Maß für die Narkosetiefe.[23]

Die Herzfrequenz unterliegt, wie in Kapitel 1.3 beschrieben, diversen Einflüssen medikamentöser und hämostatischer Natur. Es wird häufig gefolgert, dass eine tiefere Narkose mit einer sinkenden Herzfrequenz einhergeht. Schon 1988 konnte jedoch gezeigt werden, dass die Einleitung des Patienten zwar mit einem sinkenden Blutdruck einhergeht, jedoch die HR nicht signifikant beeinflusst.[24] Claeys et al. begründen diesen nicht offensichtlich plausiblen Zusammenhang über die komplexen physikalischen Wechselwirkungen aus Gefäßtonus, Schlagvolumen und Herzfrequenz. Somit ist sie zur Evaluation der Narkosetiefe nicht adäquat nutzbar. Auch die Pupillenweite und Augenbewegung sind nach erfolgter Einleitung des Patienten so weit reduziert, dass höchstens ein drastischer Mangel an Narkotika oder Analgetika anhand dieser Parameter detektierbar wäre.

Der MAC des jeweiligen Inhalationsanästhetikums wird ungeachtet der Betrachtung nur einer Komponente der Allgemeinanästhesie, häufig zur alleinigen Einschätzung der Narkosetiefe verwendete.[25] Die vorwiegend visuell überwachte Bewegung des Patienten ist Teil der Definition des MAC. Jedoch spielt auch er als visueller Parameter intraoperativ nur eine Rolle, wenn der Patient nahezu wach und nicht relaxiert ist. Eine adäquate Aussage über die größte Spannweite der Narkosetiefe gibt er folglich nicht.

Auch die Schweißbildung und die damit beeinflusste Hautleitfähigkeit kann zur Einschätzung der Narkosetiefe genutzt werden. Dieses ist jedoch nur indirekt möglich, da sie primär von der Aktivität des sympathoadrenergen Systems abhängt und interindividuell stark variiert.[26]

Aufgrund der Ermangelung eines einzelnen validen klinischen Parameters ermöglicht erst die Zusammenschau ebendieser eine grobe Einteilung der Narkosetiefe in drei Stadien: Prächirurgische Anästhesie, chirurgische Anästhesie und Überdosierung. Zusammenfassend lässt sich folglich sagen, dass die klinischen Zeichen die Narkosetiefe nur unzureichend wiedergeben. Noch weniger geben diese den Einfluss nozizeptiver Stimuli auf den Patienten wieder. So lassen sich die klinischen Parameter nur unzureichend zur adäquaten Steuerung der Narkose nutzen. Besonders das gefürchtete bewusste Erleben des Eingriffs unter Narkose (sog. Awareness) lässt sich nicht sicher ausschließen.

Vor dem Hintergrund, dass eine implizite und explizite intraoperative Wachheit zusammengenommen mit einer Häufigkeit von 0,5% [27] bei einer TIVA oder balancierten Anästhesie auftritt, ist es geboten, Verfahren zu entwickeln, welche das Auftreten von Awareness anzeigen und reduzieren können.

Erste Ansätze zur apparativen Überwachung der Narkosetiefe wurden durch die Einführung des Bispektralindex (BIS), einer Art EEG, implementiert und später durch den Narcotrend verbessert. [28, 29] Die Visualisierung dieses Parameters ermöglicht über die Ableitung elektrisch evozierter Potenziale zumindest eine Einschätzung der Sedierung des ZNS.[30]

### 1.4.1 Bispektralindex Index

Die bewusste Wahrnehmung unserer Umgebung wird erst durch die komplexe Verarbeitung im Gehirn möglich. Die Anästhesie zielt darauf ab, eben solche Wahrnehmungen während einer Narkose zu unterbinden und ermöglicht so Eingriffe ohne das Bewusste Erleben durch den Patienten. Durch die Wirkung der in Kapitel 1.1 beschriebenen Anästhetika auf das Gehirn bedarf es einer gezielten Überwachung des Organsystems, denn neben Bewusstsein beeinflussenden Effekten wirken die Anästhetika auch auf die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns.[29]
Diesen Einfluss kann man durch Messung der Aktivität des Gehirns über die Erfassung der kortikalen Potentialschwankungen mittels Elektroenzephalographie (EEG) erfassen. Die Potentialschwankungen repräsentieren inhibitorische und exzitatorische postsynaptische Potenziale. Diese geben aufgrund der Beeinflussung durch tiefere regulierende Strukturen, wie z.B. dem Thalamus, ein Gesamtbild der komplexen Hirnaktivität wieder.
Das EEG in seiner ursprünglichen Form wird anhand seiner Frequenz und Amplitude klassifiziert. Grundlage für weitere Einteilungen sind die Frequenzbereiche von 0,5Hz bis >30Hz, benannt mit den Buchstaben α, β, θ, δ, γ. Bei geschlossenen Augen im Ruhezustand ist überwiegend ein α-Rhythmus zu finden, welcher während der Einleitung des Patienten in einen β-Rhythmus übergeht. Dieser wird auf Grund seiner höheren Frequenz als Desynchronisation bezeichnet. Eine zunehmende Tiefe der Narkose bewirkt eine Abnahme der EEG-Frequenz und wird ab <4Hz als δ- Rhythmus oder Synchronisation beschrieben. Mit einer weiter steigenden Konzentration an Anästhetikum werden kurze Phasen von elektrischer Inaktivität gefolgt von niederfrequenten hochamplitudigen Wellen erfasst. Dieses Muster ist bekannt als „Burst Suppression“ und geht bei weiterer Vertiefung der Narkose in eine EEG-Nulllinie über.
Diese Eigenschaften ermöglichen es grundsätzlich mittels EEG die Narkosetiefe zu bestimmen, um sowohl eine zu flache als auch eine zu tiefe Narkose auszuschließen.[31]
Die schwierige optische Auswertung eines Roh-EEGs machen es in seiner ursprüng-

lichen Form jedoch für die klinische Anwendung zur Bestimmung der Narkosetiefe unbrauchbar. Es bedarf einer weiteren Prozessierung der Daten und einer besseren Aufbereitung der visuellen Darstellung.
Mit der Einführung des BIS (bispectral Index) Monitors 2003 durch die Firma Aspect Medical Systems Inc., Natick, USA gelang es erstmals die erfassten EEG-Frequenzen für die Narkoseführung nutzbar zu machen.[32] Grundlage hierfür ist unter anderem zeit- und frequenzbasierte Analyse des EEG-Signals.
Die zeitbasierten Methoden setzen sich aus statistischen Analysen zusammen, wie z.B. Mittelwert, Median und Standardabweichung, welche eine Wahrscheinlichkeitsverteilung angeben. Zusätzlich umfassen die zeitbasierten Methoden die Quantität der „Burst Suppression“ im sog. Burst Suppression Index.
Die frequenzbasierten Methoden machen sich im Rahmen der Spektralanalyse die Fourier-Transformation zunutze, welche die Aufteilung einer beliebig komplexen repetitiven Welle über die Zeit in einzelne Sinus oder Cosinus Wellen ohne jeglichen Informationsverlust ermöglicht. Ziel ist es, die Power (Amplitude) den verschiedenen EEG-Frequenzen gegenüberzustellen, um so die zeitabhängigen Veränderungen im EEG visuell komprimiert darzustellen. Die dem Verfahren namensgebende Bispektralanalyse des EEGs beschreibt eine noch höhere Ordnung der Frequenzanalyse, welche die Korrelation der einzelnen Frequenzparameter untereinander wiedergibt.[28]
Die Zusammenschau der Analysemethoden ermöglicht es anhand des BIS die Narkosetiefe ordinalskaliert wiederzugeben. Die Skala reicht von 100 (wach) bis 0 (kein EEG-Signal ableitbar).[33]

### 1.4.2 Narcotrend

Der Narcotrend-Monitor (MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Germany) erfasst über drei handelsübliche EKG-Elektroden auch das EEG des Patienten und bereinigt dieses in einem ersten Schritt um Artefakte. Anschließend wird eine dem BIS ähnliche Analyse der Frequenzen des EEG durchgeführt. Die dafür benötigten Daten erhebt der Narcotrend über einen Zeitraum von 20s in fortlaufenden 5s Intervallen. Die Analyse umfasst die im Kapitel 1.4.1 erläuterten frequenz- und zeitbasierten Methoden. Ziel ist es, die Charakteristika des erfassten EEG in sechs Stadien von A (wach) bis F (keine EEG-Aktivität) einzuteilen. Diese Einteilung basiert auf den Veränderungen des EEGs während des natürlichen Schlafs.[34] Ergänzend werden drei Unterstadien (0-2) für die

Stadien B-D und zwei Unterstadien (0-1) für die Stadien E und F angegeben. Zusätzlich wird der Narcotrend Index von 0 bis 100 (wach) angegeben, siehe Tabelle 1. Besonders ist die Darstellung des fortlaufenden EEGs und des Power-Spektrums.[35] Kreuer et al. [36] konnten zeigen, dass die Erfassung der Narkosetiefe mittels EEG unter einer Propofol gestützten Narkose die Menge an benötigtem Hypnotikum signifikant senkte, die Zeit bis zur Augenöffnung verkürzte und eine schnellere Extubation ermöglichte. Zwischen Narcotrend und BIS zeigte sich bezüglich der genannten Endpunkte kein signifikanter Unterschied. Wrobel et al. [37] konnten zeigen, dass unter Verwendung von Sevofluran als inhalatives Anästhetikum mittels BIS und Narcotrend keine Senkung der benötigten Sevofluran Dosis möglich ist, jedoch reduziert die Verwendung des Narcotrends die Zeit bis zum Erwachen des Patienten signifikant.

*Tabelle 1: Narcotrend Index, Stadien und EEG Muster mit zugehöriger klinischer Beschreibung*

| **Narcotrend Index** | **Narcotrend Stadien** | **EEG** | **Klinische Beschreibung** |
|---|---|---|---|
| 100-95 | A | α-Aktivität | Sedierung |
| 94-90 | $B_0$ | | |
| 89-85 | $B_1$ | β-Aktivität | |
| 84-80 | $B_2$ | | |
| 79-75 | $C_0$ | | leichte Anästhesie |
| 74-70 | $C_1$ | θ-Aktivität | |
| 69-65 | $C_2$ | | |
| 64-57 | $D_0$ | | Allg. Anästhesie |
| 56-47 | $D_1$ | | |
| 46-37 | $D_2$ | | |
| 36-27 | $E_0$ | | Allg. Anästhesie mit tiefer Hypnose |
| 26-20 | $E_1$ | Aktivität | |
| 19-13 | $E_2$ | | |
| 12-5 | $F_0$ | Burst Supression | Allg. Anästhesie mit Burst Suppression |
| 4-0 | $F_1$ | Isoelektrisches EEG | |

**EEG = Electroenzephalographie*

## 1.5 Herzfrequenzvariabilität

Schon 1733 beschrieb Hales einen Zusammenhang zwischen dem Atemzyklus und den zeitgleichen Schwankungen der Herzfrequenz (Hf). Dies wird häufig als Entdeckung der Herzfrequenzvariabilität (HFV) oder auch Herzratenvariabilität (HRV) bezeichnet. 1847 beschrieb Ludwig auf Grundlage eines Kymographen (Wellenschreiber) das erste Mal konkret die heute als respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) bekannte Abnahme der Herzfrequenz während der Exspiration und Zunahme dieser während der Inspiration.[38] Über hundert Jahre später entdeckten Wolf und Hon & Lee

mit der Einführung der Elektrokardiographie (EKG) einen Zusammenhang zwischen der Varianz der RR-Intervalle und dem systemischen Stress im Fetus.[39] 1987 gelang es nachzuweisen, dass die Mortalität nach einem ischämischen Herzinfarkt anhand der HRV signifikant vorhergesagt werden kann.[40] Die HRV wurde durch die Entdeckung neuer mathematischer Analysemethoden als Marker der spezifischen Funktionsweisen des vegetativen Nervensystems (VNS) identifiziert.[41] Seither wurde die HRV dank der immer präziseren Erfassung der Herzaktivität mittels EKG weiter in der klinischen Praxis etabliert. Ein wichtiger Schritt war die Veröffentlichung einer Leitlinie 1996 zur Nutzung der HRV.[38]
Um zu verstehen, welchen weitreichenden Nutzen die HRV auch für die anästhesiologische Überwachung des Patienten während der Allgemeinanästhesie hat, ist es wichtig den Aufbau und die Funktionsweise des VNS detailliert zu kennen.

### 1.5.1 Das vegetative Nervensystem

Die wissenschaftlichen Beschreibungen des Einflusses des ZNS auf die Endorgane reicht bis in das 19. Jahrhundert zurück. Schon Charles Darwin beschrieb 1872 die dynamisch nervalen Zusammenhänge zwischen dem Gehirn und dem Herz.[42] Langley beschrieb 1921 diese Beeinflussung als bidirektional gerichtet und begründete den Begriff des autonomen Nervensystems (auch vegetatives Nervensystem, VNS).[43] Die wesentliche Funktion des VNS ist folglich die Steuerung der vegetativen Funktionen des Körpers, welche nicht bewusst kontrolliert werden können. Neben dem beschriebenen Einfluss auf das Herz werden auch die Atmung, die Verdauung und der Blutdruck durch das VNS reguliert. Das VNS als Effektor unterliegt der Steuerung durch den Hypothalamus. Hier nimmt vor allem der Fasciculus medialis telencephali (mediales Vorderhirnbündel) die wichtigste Rolle ein.
Strukturell lässt sich das VNS in zwei vorwiegend antagonistisch wirkende Systeme einteilen: Das sympathische Nervensystem und das parasympathische Nervensystem. Differenzierende Charakteristika sind neben den anatomischen Gegebenheiten vor allem die involvierten Transmitter, Rezeptoren und die daraus resultierenden Wirkungen. Eine wichtige Gemeinsamkeit der beiden Systeme ist die Eigenschaft, dass sie sowohl viszeroefferent als auch viszeroafferent wirken können. Die Informationsübertragung erfolgt in dem efferenten Anteil umgeschaltet durch Ganglien. Diese Eigenschaft unterscheidet das viszeromotorische System von dem somatomotorischen, welches die quergestreifte Muskulatur innerviert. Die Lage der Ganglien und die Länge

der postganglionären Axone bildet einen weiteren Unterschied zwischen dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem.

Die Fasern der präganglionären Neuronen des Sympathikus verlaufen vom Seitenhorn der grauen Substanz zu prä- und paravertebralen Ganglien. Diese Ganglien liegen lateral der Spinalganglien und werden aufgrund der longitudinalen Verbindung untereinander als sympathischer Grenzstrang bezeichnet. In diesen Ganglien findet die Verschaltung mittels Acetylcholin und nikotinergen Rezeptoren auf das zweite Neuron statt. Einige Fasern durchlaufen den Grenzstrang, ohne eine Synapse zu bilden. Diese sog. Nervi splanchnici werden erst in den prävertebralen Ganglien, dichter am Zielorgan, auf das 2. Neuron verschaltet. Grundsätzlich zieht das 2. Neuron jedoch über eine beträchtliche Strecke bis es dann am Zielorgan über verschiedene Adrenorezeptoren durch Noradrenalin und Adrenalin als Transmitter seine Wirkung entfaltet. Eine exakte Darstellung der verschiedenen Rezeptoren mit ihren individuellen Wirkungen findet sich im Kapitel 1.2. In der Zusammenschau bewirkt der Sympathikus eine Einstellung des Körpers auf eine mögliche „fight or flight“ (kämpfen oder fliehen) Situation. Er fördert neben der Durchblutung der Skeletmuskulatur eine bessere Sauerstoffaufnahme mittels Dilatation der Bronchien. Im Kontrast steht seine inhibitorische Wirkung auf das Magen-Darm-System, um in der Situation der gesteigerten Aktivität keine Energie auf nicht benötigte Prozesse zu verwenden.

Die parasympathischen Nerven entspringen einem kranialen und einen sakralen Anteil und haben Ihren Ursprung im Hirnstamm und im Sakralmark. Der kraniale Anteil umfasst die Kerngebiete des Nervus oculomotorius, Nervus facialis, Nervus glossophayngeus und des Nervus vagus. Der Verlauf der parasympathischen Nervenfasern unterscheidet sich durch sehr lange präganglionäre Fasern grundlegend vom Sympathikus. Die Umschaltung auf postganglionäre Fasern erfolgt erst dicht am Zielorgan. Besonders fällt hier die Versorgung der Lunge, Herz, Magen-Darmtrakt, Leber, Galle und Niere durch den Nervus Vagus auf. Durch seinen kranialen Ursprung verläuft er besonders lang bis er schließlich in sog. intramuralen Ganglien, z.B. die Ganglia Cardiaca am Herzen, in der Wand der Zielorgane umgeschaltet wird. Der sakrale Anteil des Parasympathikus versorgt über die Nervi Splanchnici unter anderem das Colon descendens und das Rektum. Ähnlich dem Sympathikus kommt auch bei der Umschaltung des Parasympathikus von präganglionären auf postganglionäre Fasern Acetylcholin als Transmitter an nikotinergen Synapsen zur Anwendung. Im Gegensatz zum Sympathikus entfalten die postganglionären parasympathischen Fasern

die Wirkung auf das Zielorgan jedoch mittels Acetylcholins an muskarinergen Rezeptoren. Der Effekt parasympathischer Aktivität auf den Organismus kann als dem Sympathikus entgegengesetzt beschrieben werden. Der Parasympathikus bewirkt die Ausrichtung auf regenerative Prozesse und wird häufig als zuständig für „rest and digest“ (ruhen und verdauen) beschrieben. Dieses bewirkt neben der Magensaftsekretion, die Anregung der gastrointestinalen Peristaltik und die Blasenentleerung. Besonders relevant für die klinische Diagnostik ist der hemmende Einfluss auf die Herzaktivität.

### 1.5.2 Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die HRV

Primär determinieren die den Sinusknoten bildenden kardialen Schrittmacherzellen die Herzfrequenz. Dieser unterliegt, wie in Kapitel 1.5.1 beschrieben, jedoch stark in der Einflussnahme des VNS. Die intrinsische Frequenz des Sinusknotens liegt mit ≈100 Schlägen pro Minute (bpm) weit über der als physiologisch erachteten Frequenz (≈70bpm), welche in Ruhe im Menschen beobachtet wird.[44] Diese Differenz unterstützt die Theorie, dass der Sinusknoten unter einem tonisch inhibitorischen Einfluss des Parasympathikus steht.[45] Da der Tonus des Parasympathikus als Teil des VNS jedoch von Schlag zu Schlag des Herzen variiert, variiert folglich auch die Frequenz der Herzaktivität.[46] Dieser Zusammenhang zwischen Endorganantwort und Effektor kann zur Erfassung des Aktivitätsniveaus des VNS in Form der HRV genutzt werden.

Zur korrekten und umfassenden Interpretation der HRV reicht es jedoch nicht aus, die beiden antagonistischen Systeme, den Sympathikus und den Parasympathikus als singuläre Effektoren zu betrachten. Viel mehr wird ihre Wirkung, neben direkten Einflüssen, über komplexe Regelkreise und unter Einbezug verschiedener Organsysteme auf die Herzaktivität vermittelt.

Zwei besonders relevante Regelkreise in diesem Zusammenhang sind der Baroreflex und die RSA. Der Baroreflex beschreibt das Aktivitätsniveau der Barorezeptoren, welche über einen negativen Feedback-Mechanismus und unter afferenter Einflussnahme auf das VNS den arteriellen Blutdruck regulieren. Besonders in Ruhe dominiert der Einfluss der Barorezeptoren die charakteristische schnelle Regulation der Herzfrequenz über den Nervus Vagus. Die resultierende Variabilität der Herzfrequenz beträgt bis zu 1 Hz.[47] Neben der exzitatorischen Wirkung auf den Vagus wirkt der Baroreflex stark inhibitorisch auf die sympathische Aktivität des VNS. Eine Zunahme des Einflusses des Baroreflexes auf den Parasympathikus lässt sich folglich mit einer Steigerung der HRV in hohen Frequenzbereichen in Verbindung bringen.

Die RSA wurde in Ihren Grundzügen bereits in Kapitel 1.5.1 vorgestellt. Der Effekt der Atmung auf das Herz steht in einem proportionalen Zusammenhang mit der Aktivität der Barorezeptoren.[48] Wichtig für das Verständnis der RSA im Kontext der HRV ist, dass die efferente Transmission der durch die Atembewegung erzeugten mechanischen und hämodynamischen Reize auf das Herz, über den Nervus Vagus erfolgt.[49] Dieses wurde durch das Aufheben der RSA mittels Blockade der cholinergen Rezeptoren am Herzen bewiesen.[50] Dieser Schaltkreis ist ausschlaggebend für die Modulation der Herzfrequenz durch das VNS. Somit wird deutlich, dass mit steigender parasympathischer Aktivität auch die Ausprägung der RSA bedingten Herzfrequenzschwankungen zunimmt. Diese schlägt sich in einem Anstieg der HRV nieder.
Der Einfluss der RSA auf den Sympathikus ist wesentlich schwächer ausgeprägt. Dieses liegt vor allem in der niedrigfrequenten Dynamik des Sympathikus begründet, mit welcher er auf das Herz einwirkt. Der physiologische Atemfrequenzbereich ist hochfrequenter und überschneidet sich kaum mit dem Regulationsspektrum des Sympathikus.
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz besonders als Indikator für die vagale Einflussnahme auf das Herz und die Ausprägung der RSA dienen kann.[51]

### 1.5.3 Messmethoden der HRV

Die durch den Sinusknoten determinierte Herzfrequenz (Hf) liegt beim Erwachsenen in Ruhe ($Hf_{Ruhe}$) bei ungefähr 60-80 Schlägen pro Minute. Die Erfassung der Abstände der rhythmischen Herzaktionen bildet die Grundlage der korrekten Errechnung der HRV. Die präziseste Erfassungsmethode der sog. RR-Intervalle stellt das Elektrokardiogramm (EKG) dar. Dieses erfasst über Potentialschwankungen während einer Herzaktion, neben der allgemeinen Erregungsausbreitung (QRS-Komplex) den exakten Zeitpunkt der Erregungsausbreitung in Richtung der elektrischen Herzachse (R-Zacke). Gegenüber einem EKG, welches für die umfassende Interpretation der Herzfunktion eingesetzt wird, reicht für die Erfassung der RR-Intervalle eine einzelne bipolare Ableitung aus. Hierbei ist es relevant darauf zu achten, die Ableitung zu wählen, welche die größte Amplitude der R-Zacke aufweist. Des Weiteren ist es wichtig, eine hohe Abtastrate mit mind. 500Hz für die exakte Erfassung der verstrichenen Zeit zwischen den R-Zacken zu wählen. Die Qualität der Messung hängt von verschiedenen

beeinflussenden Faktoren ab. Verfahrensbedingte Faktoren sind, z.B. die korrekte Positionierung der Elektroden auf den Interkostalräumen des Patienten und eine Vermeidung jeglicher Bewegung während der laufenden Messung. Besonders relevant ist der Ausschluss jeglicher kardialer Vorerkrankungen des zu messenden Patienten. Dieses kann durch eine Ruhemessung vor der eigentliche HRV-Messung erfolgen. Wie in Kapitel 1.5.2 erwähnt wurde, hat die RSA einen großen Einfluss auf die Ausprägung der HRV. Folglich ist es von essenzieller Bedeutung, dass die Atemfrequenz des Patienten über den Zeitraum der Messung nicht stark variiert. Eine ruhige Rückenlage des Patienten schafft in diesem Zusammenhang die nötigen Bedingungen. Die besten Ergebnisse werden jedoch durch eine gleichbleibende mechanische Ventilation der Patienten erzielt, wie es in dieser Studie während der Narkose der Fall ist. Nicht zuletzt ist vor allem die Wahl des Zeitraums, über welchen die RR-Intervalle erfasst werden von entscheidender Bedeutung für die Interpretation der HRV. Zu unterscheiden sind Langzeitmessungen von Kurzzeitmessungen. Eine Langzeitmessung erfolgt über ein tragbares EKG, welches 24 Stunden die Herzaktionen aufzeichnet. Diese lässt Aussagen über die generelle Aktivität des VNS zu und differenziert vor allem Unterschiede in der zirkadianen Rhythmik. Die Kurzzeitmessungen sind als präzise Überwachungsmethode von hohem Wert. Für eine valide Aussage bedarf es der Erfassung der RR-Intervalle über einen Zeitraum von mindestens 5 Minuten.[52]

### 1.5.4 Analyse und Parametrisierung der HRV

Die Analyse der erfassten RR-Intervalle untersucht die Veränderung dieser über die Zeit. Ziel ist es, die beschriebene HRV zu parametrisieren, um Ihre Informationen zugänglich für eine Interpretation zu machen. Grundsätzlich wird bei der Beschreibung der HRV zwischen den zeitbezogenen und den frequenzbezogenen Parametern unterschieden. Die zeitbezogenen Parameter basieren hauptsächlich auf statistischen Methoden. In ihrer einfachsten Form beschreiben diese die mittlere Herzfrequenz, das mittlere RR-Intervall und die Differenz zwischen dem längsten und kürzesten RR-Intervall. Eine weiterführende Analyse ermöglicht die Berechnung der Standardabweichung der Mittelwerte der RR-Intervalle (SDNN) bereinigt um ektope Herzaktionen. Weiterhin die Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen (RMSSD). Die SDNN ist ein Maß für die Ausprägung der globalen Variabilität der Herzfrequenz. Sie beschreibt somit den generellen Einfluss des VNS auf das Herz. Es besteht des Weiteren ein direkter Zusammenhang zwischen der SDNN und dem frequenzabhängigen Parameter der „total power“.[53]

Wichtig ist jedoch die kritische Betrachtung eines absoluten Wertes, individuell angewendet auf einen Patienten. Die Aussagekraft der absoluten Werte ist eingeschränkt.[54] Der RMSSD ist der am häufigsten verwendete zeitbasierte Parameter der HRV. Trotz seiner Berechnung auf der Grundlage von zeitlichen Veränderungen der RR-Intervalle ist er in der Lage, hochfrequente Schwankungen der Hf selektiv zu beschreiben. Seine Wirkung als Hochpass-Filter ermöglicht eine Eliminierung von Langzeitveränderungen und Einflüssen von niedrigen Frequenzen auf das untersuchte Intervall [55]. Der Sympathikus und der Parasympathikus als Effektoren des VNS beeinflussen, wie in Kapitel 1.5.2 beschrieben, die Hf in charakteristischen Frequenzbereichen. Aufgrund der selektiven Beschreibung hochfrequenter Veränderungen der HF durch den RMSSD, repräsentiert der RMSSD hauptsächlich den parasympathischen Einfluss auf das Herz.[56] Die frequenzbezogenen Parameter benötigen eine komplexere Analyse mittels FFT (Fast Fourier Transformation), Autoregression und regressiver Spektralanalyse. Die frequenzbezogene Analyse der HRV unterscheidet sich in den verwendeten mathematischen Verfahren nicht von der bereits beschriebenen Analyse des EEGs zur Ermittlung der Narkosetiefe, siehe Kapitel 1.4.1. Beiden Verfahren liegen Frequenzen zugrunde, welche in verschiedene Frequenzbänder zerlegt werden können, um eine exaktere Interpretation zu ermöglichen. Grundsätzlich können bei der Analyse der Hf vier Frequenzbänder voneinander unterschieden werden. Abhängig von der Länge des Erfassungszeitraumes sind bei kürzeren Messungen, von mindestens 5 Minuten die hochfrequenten Änderungen der Hf (0,15-0,4 Hz) von den niedrigfrequenten Änderungen der Hf (0,04-0,15 Hz) zu unterscheiden. Diese werden als high frequency (HF) und low frequency (LF) Komponente der HRV bezeichnet. Ergänzend kann auch das Verhältnis der LF zur HF als LF/HF Ratio angeben werden. Langzeitmessungen von 24 Stunden ermöglichen des Weiteren die Erfassung der sehr niedrigfrequenten Änderungen der Hf (VLF: 0,003-0,04 Hz) und der ultraniedrigfrequenten Änderungen der Hf (ULF: <0,003 Hz). Die Beschreibung der einzelnen Bänder erfolgt über die Errechnung der total power der Frequenzbänder und wird in der Einheit Millisekunden zum Quadrat ($ms^2$) angegeben.[57]

Die selektive Erfassbarkeit des Einflusses der einzelnen Frequenzbänder lässt eine differenzierte Aussage über die Aktivität der VNS-Komponenten zu. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die HF-Komponente der HRV. Die Alterationen der Herzfrequenz auf einem Niveau von 0,15-0,4 Hz werden zum größten Teil durch den Parasympathikus hervorgerufen.[56, 58] Sie repräsentieren den in Kapitel.

1.5.2. beschriebenen Mechanismus der RSA und stehen somit in engem Zusammenhang mit dem RMSSD.[59] [60] Die niedrig frequenten Variationen der Herzfrequenz zwischen 0,04-0,15 Hz lassen sich in ihrem Ursprung wesentlich weniger spezifisch einer Komponente des VNS zuordnen.[56] Frühe Untersuchungen des LF-Bandes beschreiben es als Indikator des sympathischen Einflusses auf das Herz.[61] [62] Diese Annahme fand Begründung in der Beeinflussung der LF-Komponente der HRV durch die pharmakologische Blockade sympathischer Synapsen am Herzen [63], die Aktivierung des sympathischen Systems aufgrund manifester Erkrankungen [41] und sympathischer Reize mittels Vasodilatoren.[62] Im Widerspruch steht jedoch die fehlende Abnahme der LF durch die Blockade sympathischer Informationsübertragung mittels Spinalanästhesie [64]. Auch die Anwendung von β-Rezeptor Blockern senkt nicht zuverlässig die LF und kann diese sogar erhöhen.[65] Des Weiteren senkt Atropin über die Blockade parasympathischer Synapsen die LF.[63] Zuletzt konnte nachgewiesen werden, dass die LF-Komponente der HRV die Aktivität des Baroreflexes wiedergibt.[66, 67] Dieser wird, wie in Kapitel 1.5.2 beschrieben, über den Nervus Vagus vermittelt und ist somit Teil des parasympathischen Regelkreises. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die LF-Komponente der HRV sowohl über Einflüsse des sympathischen als auch parasympathischen Systems determiniert wird.[38] Trotz dieser niedrigen Trennschärfe der LF ermöglicht die Zusammenschau aus LF und HF eine Einschätzung der sympathovagalen Balance. 1994 wurde zu diesem Zweck die LF/HF Ratio als weiterer HRV-Parameter etabliert.[68] Den bereits erläuterten Zusammenhängen folgend, drückt eine steigende LF/HF Ratio eine Zunahme des parasympathischen Einflusses auf das Herz aus. Eine sinkende zeigt folglich einen zunehmenden sympathischen Einfluss an. Es ist ausdrücklich zu erwähnen, dass die LF/HF Ratio ausschließlich das relative Verhältnis der beiden Systeme wiedergibt, niemals die absolute sympathische Aktivität.[69] Aus diesem Grund muss die Interpretation der LF/HF Ratio mit Vorsicht erfolgen.[55]
In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten HRV-Parameter mit ihrer Funktion und Aussagekraft zu verschiedenen Komponenten des VNS aufgeführt.

*Tabelle 2: HRV-Parameter*

| Methode | Parameter | Einheit | Definition |
|---|---|---|---|
| Zeitabhängig | | | |
| | SDNN | ms | Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle |
| | RMSSD | ms | Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen |
| Frequenzabhängig | | | |
| | TP | $ms^2$ | Total power |
| | LF | $ms^2$ | Niedrigfrequente Änderungen der Hf |
| | HF | $ms^2$ | Hochfrequente Änderungen der Hf |
| | LF/HF Ratio | $ms^2$ | Verhältnis von niedrigfrequenten und hochfrequenten Änderungen der Hf |

**NN Intervalle = RR-Intervalle zwischen benachbarten R-Wellen, bereinigt um ektope Herzaktionen im EKG; Hf = Herzfrequenz*

## 1.6 Stress

Der philologische Ursprung des Wortes „Stress“ findet sich in der technischen Beschreibung von Einflüssen, die die Belastbarkeit von Materialien beeinflussen. Die heute im medizinischen Kontext weithin gebräuchliche Bedeutung des Wortes „Stress“ verlieh Hans Seyle dem Begriff 1956. Er beschrieb die psychische und physische Anpassungsreaktion eines Organismus an belastende Einflüsse intrinsischer sowie extrinsischer Natur.[70] Spezifischer bedeutet dies, dass sich Stress auf Situationen bezieht, in welchen die Anforderungen die persönlichen Ressourcen subjektiv übersteigen.[71] Die variable Adaptation an verschiedenartige Bedrohungslagen über endokrine Prozesse, ist jedoch nicht primär als pathologisch zu betrachten, sondern essentielle Voraussetzung zur Bewältigung dieser.[72] In gewissem Maße ist die Anwesenheit der auch stressvermittelnden Hormone, wie z.B. Cortisol, essenziel für die Aufrechterhaltung der körpereigenen Homöostase.[73] McEwen [74] beschreibt dieses adäquate und protektive Gleichgewicht als Allostase. Nichtsdestotrotz führt eine andauernd überhöhte Einwirkung dieses Prozesses, bezeichnet als Allostatic Load, zu einer Schädigung des Organismus.[72]

Um eine genauere Vorstellung zu bekommen, welche Einflüsse auf die Allostase anfordernd oder bedrohend wirken, wurden sog. Stressoren evaluiert. Diese lassen sich in reaktive Stressoren und antizipatorische Stressoren unterteilen.[75] Reaktive Stressoren charakterisieren sich über einen realen sensorischen Reiz oder eine Belastung des Immunsystems, während ein antizipatorischer Reiz erlernte oder angeborene Verhaltensmuster in einem sozialen oder sonstigen situativen Kontext beschreibt [75]. Alternativ lassen sich Stressoren in ihrer Ursache auch in physiologische und psychologische unterteilen.[76] Die im Rahmen der chirurgischen Intervention auftretenden Stressoren

können sowohl physiologischer als auch psychologischer Natur sein. Die Wirkung dieser Stressoren auf den Organismus ist komplex und wird über verschiedene Systeme vermittelt. Grundlegend für das Verständnis der Allostase, also der Adaptation des Körpers an den Einfluss der beschriebenen Stressoren, ist das Zusammenspiel des VNS, des endokrinen Systems und des Immunsystems.

Die schnellste Antwort auf die Einwirkung eines Stressors stellt die Sekretion von Katecholaminen aus dem sympathischen Ast des VNS da.[77] Die sympathoadrenerge Stimulation wirkt stark auf die Balance von pro- und antiinflammatorischen Prozessen ein und bildet so eine wichtige Stellgröße des Immunoneuroendokrinen Netzwerks.[78] Im Detail bedeutet dies, neben dem direkten Einfluss auf lymphatische Organe und Lymphozyten, eine über Katecholamine vermittelte verstärkte Aktivierung von Makrophagen.[79] Diese exprimieren vermehrt den Transkriptionsfaktor NFkB (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells), welcher über die verstärkte Ausschüttung von Zytokinen der T-Helferzellen-Typ 1 (TH1) eine proinflammatorische Wirkung hat.[80] Diese Reaktion kann dem Organismus ohne ein adäquate Gegenregulation schnell großen Schaden zufügen. Der Vagus, als Mediator über afferente Nervenfasern, nimmt einen wichtigen Stellenwert in der schnellen antiinflammatorischen Antwort über eine Acetylcholin vermittelte Hemmung der Makrophagen ein.[81] Parallel wird zusätzlich über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse eine protektive antiinflammatorische Reaktion ausgelöst. Diese über Kortisol vermittelte Reaktion bewirkt eine verstärkte Freisetzung von Zytokinen aus T-Helferzell-Typ 2 (TH2).[82] Der nun zu Gunsten der TH-2 Zytokinen verschobene Gradient wird als TH1/TH2-Shift bezeichnet. Diese primär protektive Reaktion birgt im Ungleichgewicht jedoch auch erhebliche Risiken für den Organismus. Eine dauerhafte TH-2 Zytokin Dominanz bewirkt durch ihre immunsuppressive Wirkung eine erhöhte Vulnerabilität für virale und bakterielle Infektionen sowie Wundheilungsstörungen und Depressionen.[83, 84] Auf der anderen Seite bedeutet eine ständige Erhöhung der Kortisolkonzentration durch chronische Stressbelastung eine Desensibilisierung der Glukokortikoidrezeptoren.[85] Die Folge ist eine Überexpression der proinflammatorischen Transmitter, was zu chronisch entzündlichen Erkrankungen führen kann.[86, 87] Es ist folglich von äußerstem klinischen Interesse, das „Stresslevel“ des Patienten zu kennen, denn nur das Wissen über den Zustand des Systems erlaubt eine adäquate Intervention.

Die Herzfrequenz mit ihrer Variabilität wurde, wie in Kapitel 1.4 beschrieben, als richtungsweisend in der Stress-Messung herausgestellt. Die HRV steht nicht nur im direkten negativen Zusammenhang zu TNF-a und Interleukin 6 als wichtiger inflammatorischer Marker, sondern gibt auch die direkte Inhibition der Entzündungsantwort durch den Nervus Vagus wieder.[81, 88, 89] Diese Erkenntnisse verlangen eine verstärkte Anwendung der HRV als Messmethode.

## 1.7 HRV in der Anästhesie

Der direkte Zusammenhang zwischen einer verringerten vagalen Aktivität und der Abnahme der HRV ist, wie eingangs erläutert, auch für den klinischen Gebrauch von großer Bedeutung. Die wissenschaftliche Evidenz der prädiktiven Fähigkeit der HRV für ein „tertiäres Outcome“, die Endorganschädigung durch chronischen Stress nach McEwen, wächst ständig.[90] Bereits 1987 konnte auf Grundlage von 900 Patienten, welche einen Myokardinfarkt erlitten hatten, gezeigt werden, dass die HRV einen eigenständigen Risikofaktor darstellt.[40] Eine seitdem wachsende Anzahl an Studien konnte eine niedrige HRV als unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität in hoch- und niedrig-Risiko-Gruppen identifizieren.[91, 92] Eine verringerte HRV besitzt zudem einen hohen Vorhersagewert für die Gesamtmortalität eines Patienten.[93] Zuletzt konnte die HRV sogar als prospektiver Indikator einer Herzerkrankung in asymptomatischen Patienten evaluiert werden.[94] Auf Grundlage dieser neuen Erkenntnisse drängt sich die Frage nach Anwendung der HRV in einem anästhesiologischen Kontext auf. Die Allgemeinanästhesie beeinflusst, wie in Kapitel 1.1 beschrieben, die vegetativen Prozesse des Patienten tiefgreifend und erfordert eine umfassende Überwachung derselben. Der Einfluss der Allgemeinanästhesie auf die HRV wird besonders während der Einleitung des Patienten deutlich. Schon früh konnten Sleigh and Donovan [95] und Huang et al. [96] einen starken Abfall der gesamten HRV während der Einleitung im Rahmen einer Allgemeinnarkose nachweisen.

Des Weiteren ist die Wirkung des Eingriffs, auf den Patienten zu berücksichtigen. Es ist das Ziel der Allgemeinanästhesie diese Wirkung möglichst gering zu halten, jedoch bewirken die eingriffsbedingten Effekte, wie z.B. die Gewebeschädigung, eine starke Stressantwort. Diese drückt sich durch Hormonausschüttung, Anpassung des kardiovaskulären Systems, Katecholamin Freisetzung und Steigerung der sympathischen Aktivität aus.[97] Wie in Kapitel 1.6 beschrieben, ist diese überhöhte Stressantwort äußerst schädlich für den Organismus und mit einer signifikant erhöhten perioperativen Mortalität verbunden.[98, 99] Es ist folglich von essenzieller Bedeutung, den erfahrenen

Stress des Patienten so gering wie möglich zu halten.[100] Die Erfassung der Aktivität des VNS als Teil der Stressantwort bildet hierzu die Grundlage. Schon 1993 konnte gezeigt werden, dass intraoperativer Stress, hervorgerufen durch chirurgische Stimulation, anhand der Abnahme der HRV wiedergegeben werden kann.[101] Mittels der HRV als Messgröße wurde so die Voraussetzung geschaffen, Risikofaktoren durch den Anästhesisten detektierbar zu machen und deren negativen Einfluss auf das Outcome des Patienten zu beseitigen.[102]
Eine anästhesiologische Problemstellung, in welcher die HRV bereits erfolgreich als prognostischer Parameter etabliert wurde, ist die Vermeidung einer Hypotension im Zusammenhang mit verschiedenen Anästhesieverfahren. Eine Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAP) erhöht das Risiko für Endorganschäden und sollte bereits präventiv vermieden werden.[103] Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer erniedrigten präoperative HRV, bzw. einer erhöhten LF/HF Ratio, ein höheres Risiko aufwiesen, während der Allgemeinanästhesie eine Hypotension zu entwickeln.[104] Des Weiteren besteht eine starke Evidenz, dass die prognostische Qualität der HRV auch auf die hypotensiven Entgleisungen während einer Spinalanästhesie anwendbar ist.[105] Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine hohe präinterventionelle LF/HF Ratio einen signifikanten Vorhersagewert für eine Hypotension nach Spinalanästhesie besitzt.[106-108]

Im letzten Jahrzehnt wuchs die Evidenz dafür, dass das Gleichgewicht zwischen Analgesie und Nozizeption während der Allgemeinanästhesie durch Veränderungen in der HRV wiedergeben werden kann.[109-111] Die HRV gibt den Einfluss nozizeptiver Stimuli auf den Patienten besser wieder als die in Kapitel 1.3 beschriebenen Standardüberwachungsparameter, wie z.B. Blutdruck und Herzfrequenz.[19, 112, 113] Die HF-Komponente der HRV rückte im Zuge der Untersuchungen immer mehr in den Vordergrund. Es besteht der Konsens, dass dieser HRV-Parameter signifikant mit dem postoperativen Schmerz korreliert und somit ermöglicht, den Einfluss nozizeptiver Stimuli auf den Patienten unmittelbar am Patienten zu erheben.[114-116] Die klinische Implementierung dieser neuen Methode gelang mit der Einführung des Algorithmus zur Berechnung des ANI (Analgesia Nozizeption Index).[117] Der Algorithmus wird heute von der Firma „PhysioDoloris™“ in einem Analgesie-Monitor vertrieben. Der ANI gibt auf Grundlage der HF-Komponente der HRV den Einfluss nozizeptiver Stimuli auf den Patienten auf einer Scala von 0-100 wieder.[118] Weiterführende Untersuchungen haben ergeben, dass es

möglich ist, die Analgetikagabe mittels ANI zu steuern. Daccache et al. [119] beschrieben eine geringere verabreichte Remifentanil Dosis und niedrigere postoperative Schmerzen unter Einsatz des ANI als alleinige Überwachungsmethode. Dieses konnte in weiteren Studien bestätigt werden.[116, 120, 121]

Kontrovers hingegen ist der Einsatz der HF-Komponente im Management des akuten Schmerzes. Es konnte in experimentellen Studien wiederholt nicht gezeigt werden, dass die HF in wachen, spontan atmenden Patienten schmerzhafte von nicht schmerzhaften Reizen unterscheiden kann.[122, 123] Die klinische Anwendung des ANI bei Verbrennungsopfern scheint hingegen eine bessere Diskriminierung von schmerzhaften Ereignissen zuzulassen. Hier konnte eine signifikante Abnahme des ANI unter schmerzhaften Reizen gezeigt werden.[124] Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse ist der mentale Status der untersuchten Patienten. Das ohnehin erhöhte Stresslevel, mit der einhergehenden sympathischen Aktivierung, der Verbrennungsopfer scheint die Sensitivität der HRV-Messungen zu erhöhen.[125]

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben, ist die Überwachung der Narkosetiefe durch den Anästhesisten von essenzieller Bedeutung. Es gilt, den schmalen Grat zwischen einer zu flachen Narkose, mit dem Risiko der „Awareness“, und einer zu tiefen Narkose, mit möglichem Überhang an Anästhetika und assoziierter postoperativen Mortalität, zu gehen.[126, 127] Die weitreichend etablierten Methoden zur Erfassung der Narkosetiefe basieren, wie in Kapitel 1.4.1 und Kapitel 1.4.2 beschrieben, überwiegend auf der Analyse eines EEGs.[128] Dieses erfasst jedoch nur die Kortikale Funktion des ZNS und lässt tiefere Regulationsmechanismen außer Acht. Des Weiteren kann die EEG-Analyse nicht unter allen Umständen genutzt werden.[129] Muskelrelaxantien, Vibrationen der Heizdecke und elektromagnetische Felder verzerren leicht das EEG-Signal. Mit der Etablierung der HRV als Indikator für die Aktivität des Hirnstammes und folglich der Funktion des VNS existiert eine vielversprechende Methode zur Ergänzung der gängigen EEG-Messungen mit dem Ziel der Narkosetiefe Erfassung.[95, 130, 131] Erste Studien haben über die Einflussnahme der Narkose auf das VNS Zusammenhänge zwischen der HRV und der Narkosetiefe nachweisen können.[132-134] Zhan et al. konnten in einer Pilot-Studie zeigen, dass die Zeit- und Frequenzparameter der HRV eine akkurate Unterscheidung zwischen den einzelnen Anästhesietiefen zulassen.[135]

Für eine korrekte Anwendung ist es relevant, die Wirkung der zur Narkoseführung verwendeten Medikamente auf die Funktionsweise des VNS und somit auf die Ausprägung der HRV zu kennen. In der folgenden Beschreibung wird ausschließlich auf die

in der Studie verwendeten und in Kapitel 1.1 und 1.2 aufgeführten Medikamente eingegangen. Die Einleitung des Patienten wurde durch die Gabe von Sufentanil in Ergänzung mit Propofol durchgeführt. Nach erfolgter Relaxation mittels Rocuronium und Intubation wurde die Narkose mit Sevofluran aufrechterhalten. Es besteht Einigkeit, dass die Einleitung mittels dem intravenösen Anästhetikums Propofol die HRV generell senkt.[136-138] Im Detail beschrieben Deutschman et al. unter Propofol Einfluss eine Abnahme der LF begleitet durch eine im Verhältnis stärkere Abnahme der HF. Dieses führt folglich zu einem Anstieg der LF/HF Ratio.[136] Die beschriebene stärkere Beeinflussung der parasympathischen Aktivität durch Propofol konnte in weiteren Studien bestätigt werden [132, 138, 139]. Jedoch ist ein gegenteiliger Effekt, wiedergegeben durch den Abfall der LF/HF Ratio, bei steigenden Dosen möglich.[140]

Sevofluran, als leicht lösliches Inhalationsanästhetikum, senkt vor allem den Einfluss des Baroreflexes auf die HR im Menschen.[141] Kanaya et al. wiesen in diesem Zusammenhang eine isolierte Reduktion der LF nach. Folglich scheint Sevofluran die sympathische Aktivität zu hemmen, ohne die parasympathische Aktivität zu beeinflussen.[132] Neuere Ergebnisse zeigen, dass Sevofluran zusätzlich auch einen hemmenden Einfluss auf die HF-Komponente der HRV hat.[142] Es besteht jedoch der Konsens, dass der hemmende Einfluss auf die LF überwiegt und Sevofluran so zu einer Abnahme der LF/HF Ratio führt.[141-143]

Neben Propofol und Sevofluran als sedierende Komponente der Narkose kommt als hoch potentes Analgetikum Sufentanil zum Einsatz. 1985 konnte das erste Mal der Einfluss des Opioids auf das VNS im Hund nachgewiesen werden.[144] Die Erkenntnis, dass Sufentanil die Aktivität des Sympathikus unabhängig der gegebenen Dosis auch im Menschen hemmt, wurde später durch Zickelmann et al. bestätigt.[145] Der Baroreflex wird hingegen nicht durch Sufentanil beeinflusst.[146] Vettorello et al. konkretisierten die Einflussnahme von Sufentanil auf das VNS im Menschen anhand der Beschreibung der LF- und HF-Komponente der HRV. Die Gabe von Sufentanil senkt die LF und die LF/HF Ratio ohne einen Anstieg der HF zu bewirken.[147] Es lässt sich dem Opioid folglich ein sympatholytischer Effekt ähnlich dem Inhalationsanästhetikums Sevofluran zuschreiben.

Um eine Intubation des Patienten zu ermöglichen, ist der Anästhesist auf eine adäquate Relaxation des Patienten angewiesen. In dem untersuchten Kollektiv wurde ausschließlich Rocuronium als Muskelrelaxans eingesetzt. Es besteht der Konsens, dass

dieses trotz der Blockade von Acetylcholin Rezeptoren keinen Einfluss auf das VNS ausübt.[148]

Neben der Medikation während der Einleitung spielen für die Anpassung der Narkose weitere, das VNS beeinflussende Medikamente eine entscheidende Rolle. Im Vordergrund stehen Medikamente, welche über einen direkten Einfluss auf adrenerge Rezeptoren den Blutdruck beeinflussen. Während der in dieser Studie begleiteten Allgemeinanästhesien sind Clonidin, Urapidil, Akrinor® und Noradrenalin zur Anwendung gekommen. Der genaue Wirkmechanismus der einzelnen Medikamente wurde in Kapitel 1.2 ausführlich erläutert.

Clonidin scheint über alle Frequenzbänder die HRV im Menschen zu steigern. Zusätzlich senkt es die Konzentration an Katecholaminen und die mittlere Herzfrequenz.[149] Aktuelle Untersuchungen an der Maus haben ebenfalls einen Anstieg der LF- und HF-Komponente der HRV zeigen können. Zusätzlich wurde ein Anstieg der LF/HF Ratio gefunden.[150]

Die Datenlage der Wirkung von Urapidil auf die HRV ist wesentlich schlechter. Es kann nur vermutet werden, dass Urapidil keinen bis einen schwach senkenden Einfluss auf die gesamt Variabilität der HRV hat.[151]

Auch die Wirkung von Akrinor® auf die HRV ist bis heute schlecht untersucht. Akrinor® ist eine Wirkstoffkombination aus Cafedrin (Theophyllin + Norephedrin) und Theodrenalin (Theophyllin + Noradrenalin). Folglich lässt sich der Einfluss auf die HRV nur über die Wirkungsweise des besser untersuchten Noradrenalins herleiten. Die Wirkung von Noradrenalin auf die HRV beruht auf seiner Funktion als ein Neurotransmitter des sympathoadrenergen Systems. Seine Wirkung auf die HRV gleicht folglich der des Sympathikus. Wie in Kapitel 1.4.4 beschrieben, ist diese Wirkung nicht einem spezifischen HRV-Parameter zuzuordnen. Nicht die LF-Komponente der HRV [67] sondern viel mehr der Quotient aus LF- und HF-Komponente geben die sympathovagale Balance des VNS wieder.[152]

## 1.8 Zielsetzung und Hypothesen

Die Studie soll dazu beitragen, die Überwachung der Allgemeinanästhesie um die relevante Erfassung der Aktivität des VNS mittels HRV zu ergänzen.
Das Ziel der Studie ist es, über den gesamten Operationsverlauf hinweg den Übereinstimmungsgrad zwischen den HRV-Parametern SDNN, RMSSD, HF, LF, LF/HF Ratio, dem Narcotrend Index des EEG basierten Narcotrend-Monitor zur Erfassung der Narkosetiefe, und der Alveolärkonzentration des Inhalationsanästhetikums Sevofluran (MAC) zu untersuchen. Es wird die die Hypothese aufgestellt, dass die HRV-Parameter mit dem Narcotrend Index und dem MAC korrelieren.
Das zweite Ziel der Studie ist es, zu untersuchen mit welcher Wahrscheinlichkeit die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF, HF und LF/HF Ratio die für die Narkoseführung und Intervention essentiellen und damit definierten Ereignisse anzeigen. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die HRV-Parameter definierte intraoperative Ereignisse mit hoher Wahrscheinlichkeit anzeigen und Rückschlüsse auf die Beeinflussung des VNS durch die Narkoseführung und die chirurgische Intervention zulassen.
Das dritte Ziel der Studie ist es zu untersuchen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF, HF und LF/HF Ratio die intraoperative Gabe von Medikamenten, sog. spontane Ereignisse, anzuzeigen. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die HRV-Parameter die spontanen intraoperativen Ereignisse mit hoher Wahrscheinlichkeit anzeigen und Rückschlüsse auf die Beeinflussung des VNS durch die Medikamentengabe zulassen.

# 2 MATERIAL UND METHODEN

Methodisch gliedert sich die Arbeit in 4 Phasen.
Die erste Phase umfasst die Auswahl und schriftliche und mündliche Aufklärung der Patienten. Die zweite Phase umfasst die schriftliche Einwilligung der Patienten und die Erfassung eines EKGs, um mögliche Ausschlusskriterien der Patienten zu erkennen. In der dritten Phase findet die perioperative Erfassung der HRV-Parameter, des Narcotrend Index, des MAC und der Ereignisse statt. Die vierte und letzte Phase umfasst die statistische Auswertung der zuvor parametrisierten Messwerte. Die Rekrutierung und Datenerfassung der Arbeit wurde im Zeitraum vom 16.06.2020 bis zum 28.05.2021 am Uniklinikum Mannheim durchgeführt.

## 2.1 Stichprobe

Die Stichprobe umfasst ausschließlich Patienten, welche sich einer Roboter-assistierten laparoskopischen Prostatektomie (RALP) unterziehen. Folglich setzt sich die Stichprobe zu 100% aus männlichen Patienten zusammen. Tabelle 2 gibt die demographischen Daten der Patienten wieder. Das Alter der Patienten lag zwischen 43 und 78 Jahren (durchschnittliches Lebensalter: 62,9 Jahre). Die detaillierte Auswahl der Teilnehmer erfolgte in der ersten Phase der Studie nach den in Tabelle 3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien über den bereichsleitenden Oberarzt. Dieser teilte dem Doktoranden und dem Studienarzt pseudonymisiert mit, wann die Aufklärung des jeweiligen Patienten stattfinden könne. Die ausgewählten Patienten wurden über die Studie und die durchgeführten Untersuchungen detailliert informiert, bekamen eine schriftliche Informationsbroschüre und unterschrieben nach ausreichender Bedenkzeit eine Einverständniserklärung. In Phase 2 konnte so für 50 Patienten eine informierte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eingeholt werden. Für den Beginn der Phase 3 teilte der bereichsleitende Oberarzt dem Doktoranden den genauen Operationstermin jedes Patienten mit. Aufgrund verschiedener logistischer Hindernisse, konnte in Phase 3 der Studie die Datenerhebung während der Operation nur bei 31 Patienten erfolgen. Phase 4 umfasst die statistische Auswertung und somit nur Patienten, welche alle vorangegangenen Phasen durchlaufen haben. Eine abschließende Auswertung erfolgte bei 31 Patienten. Die Studie wurde im Einklang mit den Helsinki-Richtlinien durchgeführt.

*Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten in die Studie*

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---|---|
| - männlich und einwilligungsfähig<br>- Alter zwischen 20 und 85 Jahre<br>- Prostatektomie mittel Da-Vinci | - Diabetes mellitus 1 oder 2<br>- autonomes Nervensystem beeinflussenden Medikamente z.B. β-Blocker, Antiarrhythmika etc.<br>- kardiovaskulären Vorerkrankungen (z.B. Sic-Sinus, AV-Block, Vorhofflimmern etc.) |

**AV-Block = atrioventrikulärer Block*

## 2.2 Ablauf der Roboter-assistierten Prostatektomie

Im Folgenden wird der Ablauf der im Rahmen der Studie begleiteten Roboter-assistierten Prostatektomie (RALP) beschrieben. Das Wissen um den exakten zeitlichen Ablauf der Operation und der beobachteten intraoperativen Ereignisse ist für die Interpretation der Ergebnisse von großer Bedeutung.

Am Tag der Operation wird der Patient stationär aufgenommen und auf die Operation vorbereitet. Dazu zählt z.B. die Einhaltung der Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz. Nach dem Abruf von der Station wird der Patient in der OP-Schleuse auf die OP-Liege umgelagert und erreicht wenig später den Einleitungsraum. Hier erfolgt der erste anästhesiologische Kontakt zum Patienten. Der erste Schritt ist der Anschluss des Patienten an das Überwachungssystem. Dieses inkludiert die Aufzeichnung eines EKGs mit Errechnung der Herzfrequenz, die Messung des Blutdrucks über eine Oberarmmanschette und die Sauerstoffsättigung mittels Infrarotsensors. Nach erfolgter Validierung der personenbezogenen Daten, der Art des operativen Eingriffs und der Begleitmedikation beginnt der Prozess der Narkoseeinleitung mit der Präoxygenierung des Patienten. Dazu wird eine Beatmungsmaske bündig auf Nase und Mund des Patienten gehalten und der Patient ventiliert 100%igen Sauerstoff spontanatmend einige Minuten [153]. Nach der vollständigen Denitrogenisierung kann mit der Gabe der Einleitungsmedikation begonnen werden. Zuerst erfolgt die gewichtsadaptierte Gabe von Sufentanil (0,2 yg/kgKG). Ziel ist eine weitreichende Analgesie des Patienten. Sobald die Wirkung einsetzt, wird die Einleitung mit der Gabe von Propofol fortgesetzt. Das Hypnotikum wird als Bolus mit 1,5 - 2 mg/kgKG verabreicht. Die Spontanatmung des Patienten versiegt häufig zu diesem Zeitpunkt und es wird mit einer Maskenbeatmung begonnen. Nun kann mit der Relaxation des Patienten fortgefahren werden, um optimale Intubationsbedingungen zu schaffen. Hierfür wird Rocuronium gewichtsadaptiert

verwendet (0,6 mg/kgKG). Da eine Intubation erst nach vollem Wirkeintritt des Relaxans erfolgen kann, wird anhand des Liedschlussreflexes der Relaxierungsgrad des Patienten abgeschätzt. Ist dieser vollständig aufgehoben, wird der Patient intubiert. Nach erfolgter Lagekontrolle des Tubus wird die Narkose mittels Sevofluran aufrechtgehalten. Zielwert ist ein MAC von 0,8 - 0,9. Nach der Einleitung des Patienten wird zur ergänzenden Überwachung eine intraarterielle Blutdruckmessung über einen Katheter in der Arteria radialis angelegt und eine Magensonde eingebracht, über welche auch die Temperatur des Patienten erfasst werden kann. Anschließend verlässt der Patient den Einleitungsraum und wird in den Operationssaal verlegt, wo er vom Operateur und seinem Team auf den chirurgischen Eingriff vorbereitet wird. Als letzte apparative Anwendung ergänzt der Anästhesist ein Relaxometer, über welches er anhand eines TOF (train of four) die Wirkung des Relaxans überwachen kann. Von nun an prägen die operationsbedingten Besonderheiten der radikalen Prostatektomie die Steuerung der Narkose. Besonders relevant in diesem Zusammenhang ist die intraoperative Lagerung des Pateinten. Aufgrund der Lage der Prostata im kleinen Becken und des Zugangsweges durch die Bauchdecke ist es nötig, die Bauchorgane nach kranial zu verschieben. Dieses wird erreicht, indem der Patient mit einer Neigung von 30 Grad nach kranial gekippt wird. Es entsteht eine „Kopf Tieflage“. Nur so kann eine freie Sicht und genügend Raum im Operationsgebiet gewährleistet werden.
Dieses Manöver hat offensichtlich einen großen Einfluss auf die hämodynamische Situation und die Ventilation des Patienten. Es fällt zeitlich direkt hinter die Anlage des Kapnoperitoneums über die Einbringung von Trokaren und Insufflation von Kohlendioxid. In dieser Phase, zu Beginn der Operation, ist die genaue Beobachtung des Patienten durch den Anästhesisten von besonderer Bedeutung. Es ist eine Hypertension und eine erschwerte Ventilation mit einer Hyperkapnie zu erwarten. Der Patient verbleibt in dieser Position bis zum Ende der Operation. Erst dann wird die Kopf Tieflage aufgehoben und simultan das Kapnoperitoneum aufgelöst. Nach der Bergung der Prostata erfolgt die Naht der Haut- und Gewebeschnitte. In dieser Phase wird die Zufuhr des Inhalationsanästhetikums gestoppt, um die Ausleitung des Patienten zu initiieren. Der chirurgische Eingriff ist mit der Fertigstellung der Hautnaht nach durchschnittlich 1,5-3,5 Stunden beendet. Mit dem sinkenden MAC, beginnt der Patient nun wieder spontan zu atmen. Er kann nun extubiert werden. Anschließend wird der Patient zur weiteren Überwachung in den Aufwachraum verlegt. Dort verbleibt er, bis ein

Überhang der Narkosemedikamente ausgeschlossen ist und er wieder sicher auf die Station verlegt werden kann.

## 2.3 Erfassung der Parameter

Der erste Kontakt zum Patienten erfolgte in der anästhesiologischen Prämedikationsambulanz. Jeder der einschlussfähigen Patienten wird dort in einem persönlichen Gespräch über die studienbedingten Maßnahmen sowie alle möglichen Wirkungen und Nebenwirkungen vom behandelnden Anästhesisten aufgeklärt. Für dieses Gespräch sind zwanzig Minuten eingeplant, in der der Studienteilnehmer genügend Zeit erhält, Rückfragen zu stellen. Ziel des Gespräches ist die Erlangung der informierten Einwilligung des Studienteilnehmers. Ergänzend wird erneut die Einschlussfähigkeit des Patienten basierend auf den angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien und der Aufzeichnung eines EKG überprüft. Die dafür vorgesehenen Unterlagen sind im Anhang einsehbar.
Der zweite Kontakt zum Patienten erfolgt am Tag der Operation im Einleitungsraum, eine Stunde vor dem Eingriff. Vor Ort wird mit der Erfassung der HRV, des MAC und des Narcotrend Index begonnen. Ergänzend werden die Zeitpunkte erfasst an denen definierte und spontane Ereignisse auftreten. Die Erfassung der genannten Parameter wird während der gesamten Operation bis zur anästhesiologischen Ausleitung des Patienten fortgesetzt (siehe Abbildung 1). Nach der anästhesiologischen Ausleitung des Patienten erfolgt der Transport des Patienten in den Aufwachraum. Dieser nimmt 10 Minuten in Anspruch. Im Aufwachraum wird erneut die HRV, der MAC und der Narcotrend Index erfasst. Im Folgenden wird die Erfassung der einzelnen Parameter detailliert vorgestellt.

### 2.3.1 Herzfrequenzvariabilität

Die Erfassung der HRV beginnt mit dem Erscheinen des Patienten im Einleitungsraum am Tag der Operation. Sobald der Patient von dem anästhesiologischen Pflegeteam an das Vital-Monitoring angeschlossen wurde, beginnt die Erfassung der HRV in jeweils 5 Minuten langen Intervallen. Diese werden jeweils direkt nacheinander von Hand gestartet und die Zeitpunkte notiert. Die Erfassung begleitet die gesamte Operation. Die Erfassung endet mit der Ausleitung des Patienten. Das letzte aufgezeichnete HRV-Intervall schließt die Extubation ein. Anschließend wird im Aufwachraum erneut ein 5 Minuten HRV-Intervall erfasst.

Die HRV wird mit dem HRV-Scanner der Firma BioSign GmbH, Ottenhofen, Deutschland erfasst und gespeichert. Die Abtastrate des Geräts beträgt 500Hz. Die HRV errechnet sich aus den Intervallen zwischen den durch Autodetektion erkannten aufeinander folgenden R-Zacken des von dem „HRV-Scanner“ erfassten EKG. Der „HRV-Scanner“ empfängt die Daten über zwei am Patienten angeklebten Elektroden. Diese werden rechts (rot) und links (gelb) über der Mamille aufgeklebt. Das empfangene Signal wird via Kabel von einem Hardware-Modul übertragen, welches das Rohsignal verrechnet und auf einen Computer überträgt. Die dort installierte Software des „HRV-Scanners“ visualisiert das erfasste EKG. Die fortlaufende Auftragung gegen die Zeit ermöglicht eine direkte visuelle Kontrolle der Empfangsqualität, so kann z.B. bei unzureichender Elektrodenleitfähigkeit eine Korrektur rasch erfolgen.
Nach dem erfolgreichen Abschluss der Messung am Patienten werden die empfangenen Daten mittels der mitgelieferten Software des „HRV-Scanners“ aufbereitet, weiter verrechnet und aufgetretene Artefakte bereinigt. Die Bereinigung erfolgt in drei Schritten. Zuerst filtert ein in der Software integrierter Algorithmus grobe Artefakte aus der Messung. Anschließend wird die Herzfrequenz (HF) auf Plausibilität geprüft. Dieses erfolgt über die Einstellung eines Hoch- und eines Tiefpass-Filters. Die Filter werden für jeden Probanden, basierend auf seiner Ruhe-HF, individuell konfiguriert. Die Software gibt einem im dritten Schritt auch die Möglichkeit die automatisch erkannten R-Zacken des EKG visuell auf Richtigkeit zu überprüfen. Dazu zeigt die Softwarebereiche im EKG an, welche nicht durch die integrierten Filter bereinigt werden konnten und unplausible HF-Werte aufweisen. Dort können in verschiedenen Zoomstufen fälschlicherweise als R-Zacke erkannte Artefakte gelöscht werden. Gegenteilig können auch nicht erkannte R-Zacken in die Berechnung der HRV integriert werden. Diese Arbeitsschritte wurden für jedes 5 Minuten Intervall separat durchgeführt.
Abschließend wurden mit Hilfe der Software die zeit- und frequenzabhängigen HRV-Parameter (siehe Tab. 2) für jedes 5-Minuten Intervalls einzeln berechnet.

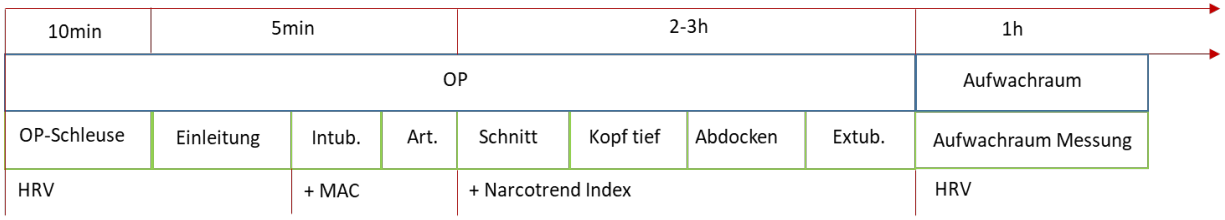



*Abbildung 1: Studienprotokoll*

**MAP = Mean arterial pressure; HRV = Herzratenvariabilität; MAC = Minimal alveolar concentration*

### 2.3.2 MAC und Narcotrend Index

Die Erfassung des MAC begann jeweils nach erfolgter Intubation und dem Beginn der Insufflation des Inhalationsanästhetikums und wurde bis zur erfolgten Extubation fortgeführt. Die Messung des Narcotrend Index bedurfte der Anlage von drei Elektroden und erfolgte nach der Verlegung des Patienten in den Operationssaal. Diese wurden frontal mit gleichmäßigem Abstand, links temporal beginnend, auf den Schädel des Patienten geklebt. Nach erfolgter Impedanz-Kontrolle konnte das Gerät das empfangene EEG-Signal in Form eines Index über die Zeit visualisieren. Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, wurde mit der der Erfassung von HRV, MAC und dem Narcotrend Index nacheinander begonnen. Die Erfassung des MAC und des Narcotrend Index erfolgte per manueller Eingabe in eine Excel-Tabelle, synchron zu den 5 Minuten HF-Intervallen, in zeitlicher Reihenfolge. Der Erfassungszeitpunkt ist jeweils die erste Minute des jeweiligen 5 Minuten-Intervalls.

### 2.3.3 Ereignisse

Neben der HRV, dem Narcotrend Index und dem MAC wurden perioperativ Ereignisse mit dem Zeitpunkt ihres Auftretens erfasst. Diese Ereignisse lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Die erste Gruppe stellt die sogenannten definierten Ereignisse dar. Diese sind für die Narkoseführung und chirurgische Intervention essenzielle Ereignisse, deren Reihenfolge schon vor der Datenerfassung definiert werden konnte. Diese Ereignisse treten im Operationsablaufs folglich bei jedem Patienten in derselben Reihenfolge auf und geben der Datenerfassung eine klare Struktur. Die 10 definierten Ereignisse sind in Tab. 4 aufgelistet. In Abb. 2 ist die Reihenfolge der definierten Ereignisse graphisch dargestellt. Die zweite Gruppe stellt die sogenannten spontanen Ereignisse dar. In diese Gruppe fallen alle medikamentösen Interventionen. Diese folgen keinem strukturierten Verlauf und treten somit bei jedem Patienten zeitlich spontan auf. Die 7 spontanen Ereignisse sind in Tabelle 4 aufgelistet. Die Ereignisse beider Gruppen werden zum Zeitpunkt Ihres Auftretens mit der dazugehörigen Zeit in derselben Excel-Tabelle notiert wie auch der MAC und der Narcotrend Index. Die notierte Zeit erlaubt später eine exakte Zuordnung zu einem 5 Minuten HRV-Intervall. So kann im Rahmen der Auswertung eine mögliche Einflussnahme der Ereignisse auf die HRV detektiert werden.

*Tabelle 4: Im Rahmen der Studie untersuchte perioperative Ereignisse*

| **Definierte Ereignisse** | **Spontane Ereignisse** |
|---|---|
| Einleitung | Sufentanil Gabe |
| Intubation | Propofol Gabe |
| Anlage der invasiven Blutdruckmessung | Rocuronium Gabe |
| Schnitt | Akrinor® Gabe |
| 30° Kopf Tieflage | Clonidin Gabe |
| Auflösung des Kapnoperitoneums | Urapidil Gabe |
| Naht-Ende | Noradrenalin Gabe |
| Patient beginnt Atemzüge zu triggern | |
| Extubation | |
| Aufwachraum | |

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit der Software „IBM SPSS Statistics 27“ (SPSS Inc., Chicago, IL) und „R“ durchgeführt. Die deskriptiven Statistiken sind als Median von der 25. bis zur 75. Perzentile angegeben. Alle Statistiken waren zweiseitige Ergebnisse mit einem Konfidenzintervall von 95 %. $P < 0,05$ wurde für alle Tests als signifikant angenommen.

Als kontinuierliche Variablen wurden die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, HF, LF und LF/HF Ratio erfasst. Auch der Narcotrend Index, der MAC stellen kontinuierliche Variablen dar. Anhand der „repeated measures correlation“ wurde die Korrelation zwischen den kontinuierlichen Variablen errechnet.[154] Grundlage hierfür ist das R-Paket „rmcorr“. Gegenüber üblichen Regressionen oder Korrelationen verletzt rmcorr nicht die Annahme der Unabhängigkeit und der Normalverteilung von Beobachtungen. Des Weiteren kommt die Methode ohne eine Akkumulierung oder Mittelung von Daten aus. Dies ermöglicht die Berechnung von linearen Korrelationen zwischen zwei Parametern mit wiederholten Messungen und gleichzeitigen Kontrollen für Inter-Subject Confounding. Ähnlich dem Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) reicht der rmcorr Koeffizient (rrm) von -1 bis 1, wobei 1 die stärkst mögliche positive Korrelation anzeigt. Zur Verbesserung der externen Validität und zur Kontrolle von Intra-Subjekt-Verwechslungen wurden robuste Standardfehler, p-Werte und Konfidenzintervalle verwendet.

Als dichotome Variablen wurden die in Kapitel 2.3.3 beschriebenen, definierten und spontanen Ereignisse im Operationsverlauf erfasst. Die Testung der Daten auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test viel negativ aus. Es wurde anschließend die Receiver operating characteristics (ROC) und die sich daraus ergebene area under

the curve (AUC) für die kontinuierlichen Variablen zu jeder dichotomen Variablen berechnet [155]. Ziel ist es herauszufinden, wie gut die einzelnen kontinuierlichen Variablen die definierten und spontanen Ereignisse anzeigen. Die AUC ist definiert über die Fläche zwischen dem ROC-Graphen und der diagonalen Linie, welche zwischen einer Sensitivität und 1-Spezifität von 0 und einer Sensitivität und 1-Spezifität von 1 verläuft. Die Werte der AUC reichen von 0,5 bis 1. Im klinischen Zusammenhang bedeutet ein Wert von 1 die perfekte Vorhersage des Eintretens eines Ereignisses durch einen der erfassten Parameter. Ein Wert von 0,5 bedeutet einen völlig zufälligen Zusammenhang.

# 3 ERGEBNISSE

Ausgehend von 50 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und ihr schriftliches Einverständnis für eine studienbedingte Datenerhebung, während Ihrer geplanten radikalen Prostatektomie mittels des roboter-assistierten Operationssystem Da-Vinci vom 27.08.2020 bis 13.03.2021 gegeben hatten, konnten 31 Patienten während der Operation begleitet werden. Die 19 exkludierten Patienten konnten entweder wegen logistischer Hindernisse, wie z.B. verschobener Operationstermine, oder einer späteren Erfüllung eines Ausschlusskriteriums, z.B. neu aufgetretenes Vorhofflimmern, nicht in die Studie aufgenommen werden. Bei den 31 inkludierten Patienten wurden insgesamt 1479 5-Minuten-Intervalle über eine durchschnittliche Operationsdauer von 227 Minuten erhoben. Weiterführend mussten 325 5-Minuten-Intervalle, entsprechend 22 % der Datenmenge, auf Grund von Artefakten und technischen Problemen exkludiert werden. Es ergaben sich demnach 1151 5-Minuten-Intervalle, für welche die HRV-Parameter frei von Artefakten ermittelt werden konnten. Von diesen 1151 5-Minuten Intervallen konnten 752 für die Untersuchung des Übereinstimmungsgrad mit dem Narcotrend Index herangezogen werden. Für die Untersuchung des MAC waren es 955 5-Minuten Intervalle. Die Differenz der Intervalle zum Gesamtwert ergab sich primär aus dem Design des Studienprotokolls, dass die Erfassung des MAC und Narcotrend Index zeitlich nacheinander vorsah und somit unterschiedlich viele Wertepaare lieferten. Eine grafische Darstellung der Zusammensetzung der Messintervalle findet sich in Abbildung zwei.

Des Weiteren konnten bei 28 der 31 untersuchten Patienten alle 5-Minuten Intervalle erfasst werden, welche die definierten Ereignisse umschließen. Somit konnte für alle 10 definierten Ereignisse die Vitalparameter und HRV-Parameter erfasst werden. Die während der Datenerhebung erfassten spontanen Ereignissen beliefen sich ausschließlich auf perioperativ gegebene Medikamente. Insgesamt wurden zusätzlich zu der in Kapitel 1.1 beschriebenen Standardmedikation 16 verschiedene Medikamente aufgrund spontanem anästhesiologischen Interventionsbedarf gegeben. 10 der spontan gegebenen Medikamente konnten aufgrund der Anwendung bei einer zu geringen Patientenzahl nicht in die statistische Auswertung aufgenommen werden. Sechs Medikamente wurden mit einer größeren Regelmäßigkeit gegeben und konnten als spontane Ereignisse ausgewertet werden. Für das Medikament Sufentanil konnte für 29 Patienten Daten erhoben werden, für Akrinor® waren es 25 Patienten, für Clonidin 15

Patienten, für Urapidil 20 Patienten, für Propofol 29 Patienten und für Noradrenalin 29 Patienten. Die demographischen Eigenschaften des inkludierten Patientenkollektivs sind in Tabelle fünf dargestellt.

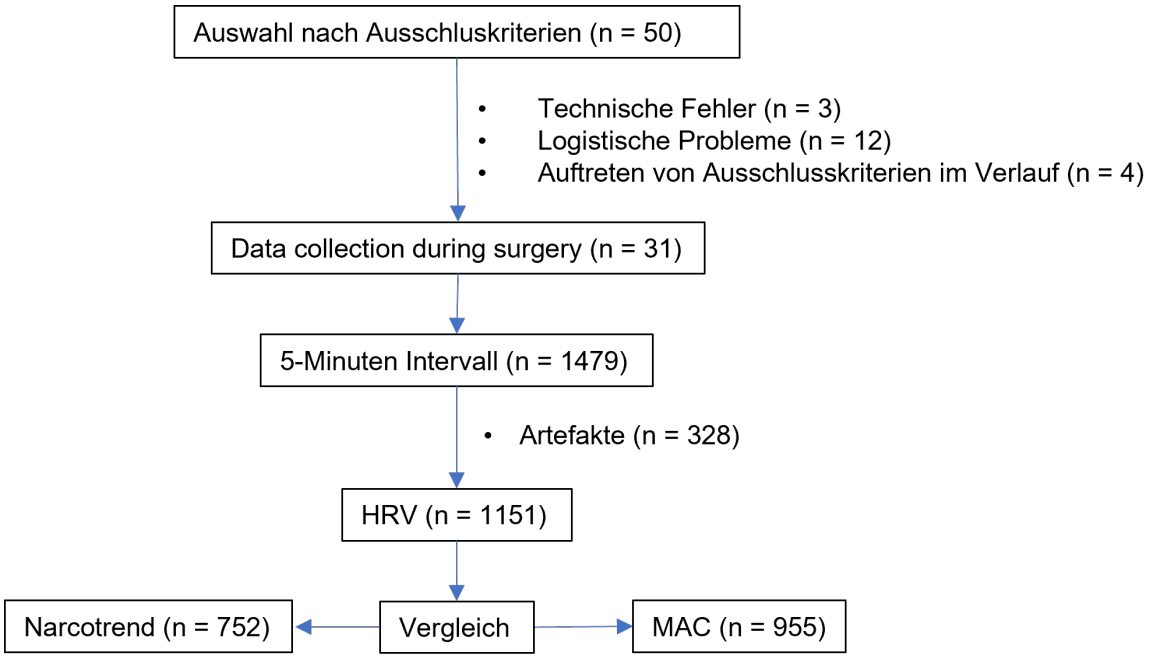



*Abbildung 2: Entwicklung der Patienten und Anzahl der Intervalle über den Analyseprozess*

**MAP = Mean arterial pressure; HRV = Herzfrequenzvariabilität; MAC = Minimal alveolar concentration*

*Tabelle 5: Demographische Daten*

| Parameter | Mittel | Spanne |
|---|---|---|
| Alter (Jahren) | 62,9 | (43-78) |
| Body Mass Index (BMI) (kg/m$^2$) | 26 | (20,6-33,6) |
| Classification according to American Society of Anesthesiologists (ASA) | 2 | (2-3) |
| Dauer der Operation (min) | 225 | (145-310) |

* BMI = Body Mass Index; ASA = Classification according to American Society of Anesthesiologists

## 3.1 Ergebnisse der Korrelationen

Der **Narcotrend Index** korreliert über alle Messwerte signifikant mit dem zeitabhängigen Parameter der HRV, dem SDNN ($r_{rm}$ = 0,2; 95% CI, P < 0,001). Nicht jedoch mit dem RMSSD ($r_{rm}$ = -0,01; 95% CI, P = 0,599). Auch korreliert der Narcotrend über alle Messwerte signifikant mit den frequenzabhängigen Parametern der HRV, der LF ($r_{rm}$ = 0,09; 95% CI, P = 0,04) und der LF/HF Ratio ($r_{rm}$ = 0,11; 95% CI, P = 0,002).
Nicht jedoch mit der HF ($r_{rm}$ = -0,05; 95% CI, P = 0,144). Eine Darstellung der Korrelationen findet sich in Tabelle sechs, die grafische Darstellung in Abbildung drei.

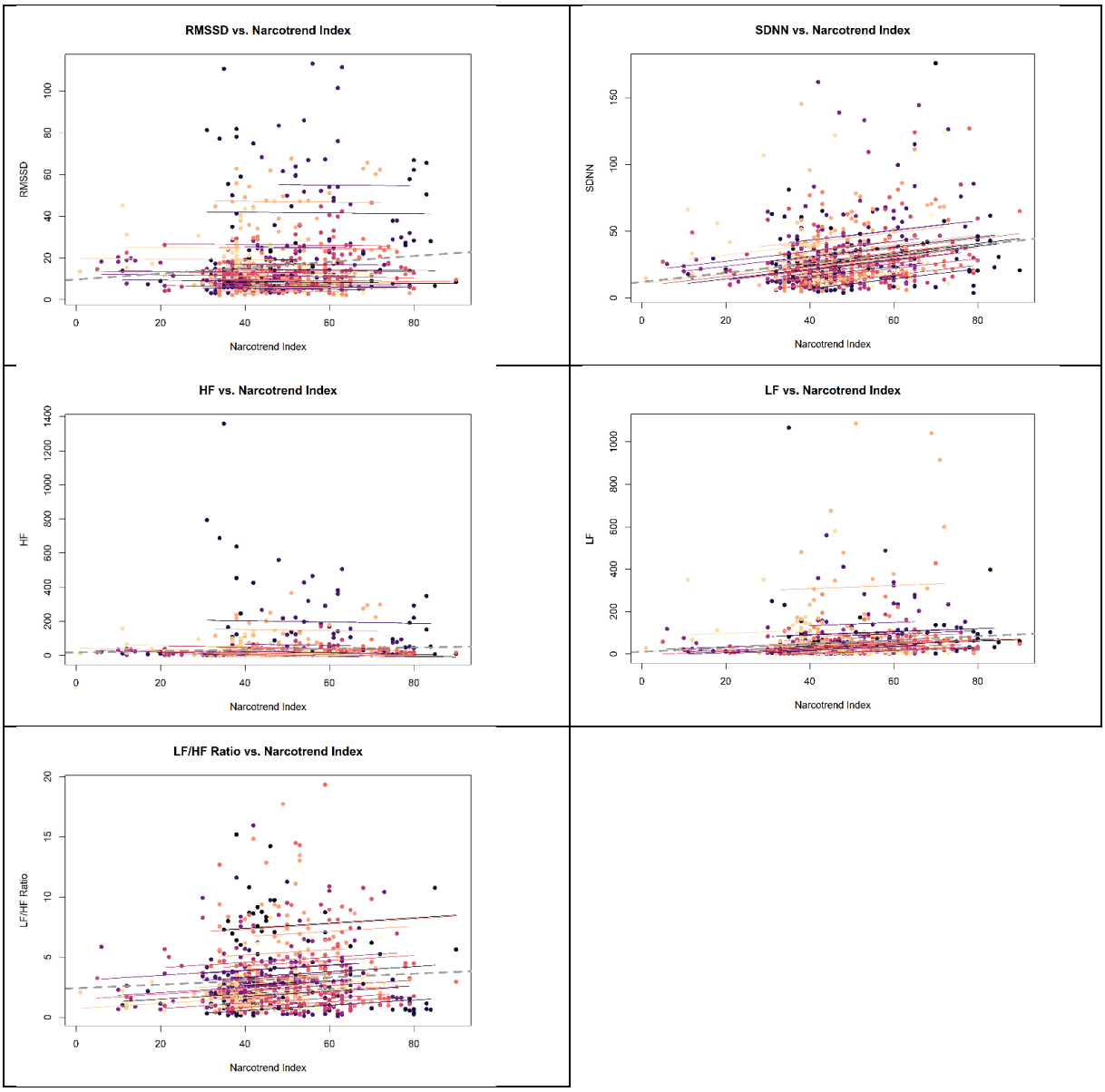



*Abbildung 3: Korrelationen zwischen dem Narcotrend Index und den Einzelwerten der HRV-Parametern*

* SDNN = Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen; HF = Hochfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF = Niedrigfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF/HF Ratio = Verhältnis von niedrigfrequenten und hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz

Der **MAC** korreliert über alle Messwerte signifikant negativ mit dem zeitabhängigen Parameter der HRV, dem SDNN ($r_{rm}$ =-0,28; 95% CI, P < 0,001). Nicht jedoch mit dem RMSSD ($r_{rm}$ = -0,00; 95% CI, P = 0,837). Zusätzlich korreliert der MAC über alle Messwerte signifikant negativ mit den frequenzabhängigen Parametern der HRV, der LF/HF Ratio ($r_{rm}$ = -0,18; 95% CI, P < 0,001) und der LF ($r_{rm}$ = -0.06; 95 % CI, P = <0.001). Nicht jedoch mit der HF ($r_{rm}$ = -0,01; 95% CI, P = 0,611). Zusätzlich korreliert der **Narcotrend Index** über alle Messwerte signifikant negativ mit dem **MAC** (-0,49; 95% CI, P < 0,001).

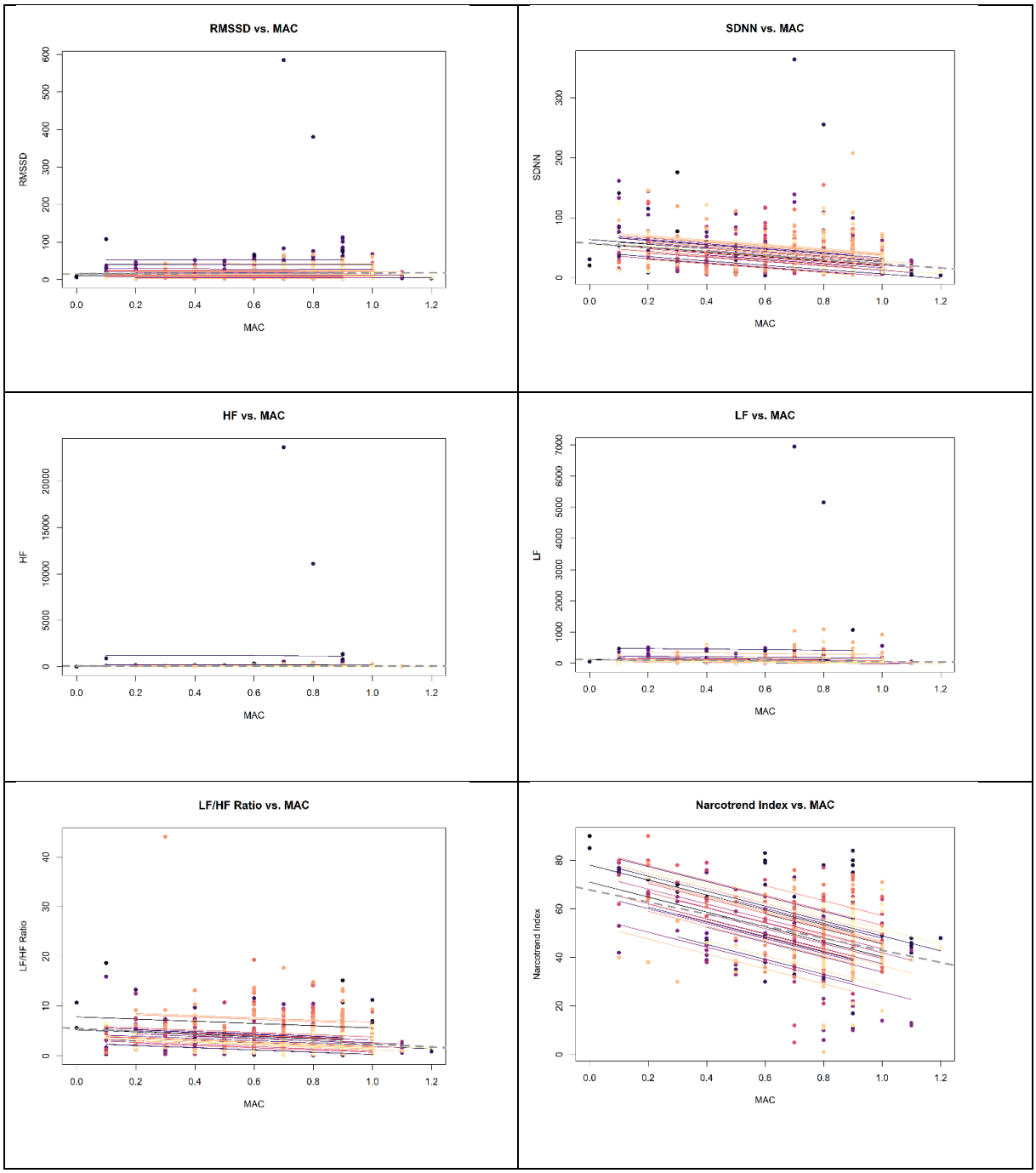



*Abbildung 4: Korrelationen zwischen dem MAC, dem Narcotrend Index und den Einzelwerten der HRV-Parameter*

* MAC = Mean alveolar concentration; SDNN = Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen; HF = Hochfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF = Niedrigfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF/HF Ratio = Verhältnis von niedrigfrequenten und hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz

*Tabelle 6: Korrelationstabelle*

| | **Narcotrend Index** | **MAC** |
|---|---|---|
| Narcotrend Index | | $r_{rm}$ = -0,49 p≤ 0,001 |
| MAC | $r_{rm}$ = -0,49 p≤ 0,001 | |
| SDNN | $r_{rm}$ = 0,20 p≤ 0,001 | $r_{rm}$ = -0,28 p≤ 0,001 |
| RMSSD | | |
| HF | | |
| LF | $r_{rm}$ = 0,09 p= 0,04 | $r_{rm}$ = -0,06 p≤ 0,001 |
| LF/HF Ratio | $r_{rm}$ = 0,11 p≤ 0,002 | $r_{rm}$ = -0,18 p≤ 0,001 |

* Grüne Farbe = positive Korrelation; Rote Farbe = negative Korrelation; MAC = Mean alveolar concentration; SDNN = Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen; HF = Hochfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF = Niedrigfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF/HF Ratio = Verhältnis von niedrigfrequenten und hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz

## 3.2 Ergebnisse der ROC-Analyse der definierten Ereignisse

Die Werte der AUC reichen von 0,5 bis 1. Im klinischen Zusammenhang bedeutet ein Wert von 1 die perfekte Vorhersage des Eintretens eines Ereignisses durch einen der erfassten Parameter. Ein Wert von 0,5 bedeutet einen völlig zufälligen Zusammenhang.

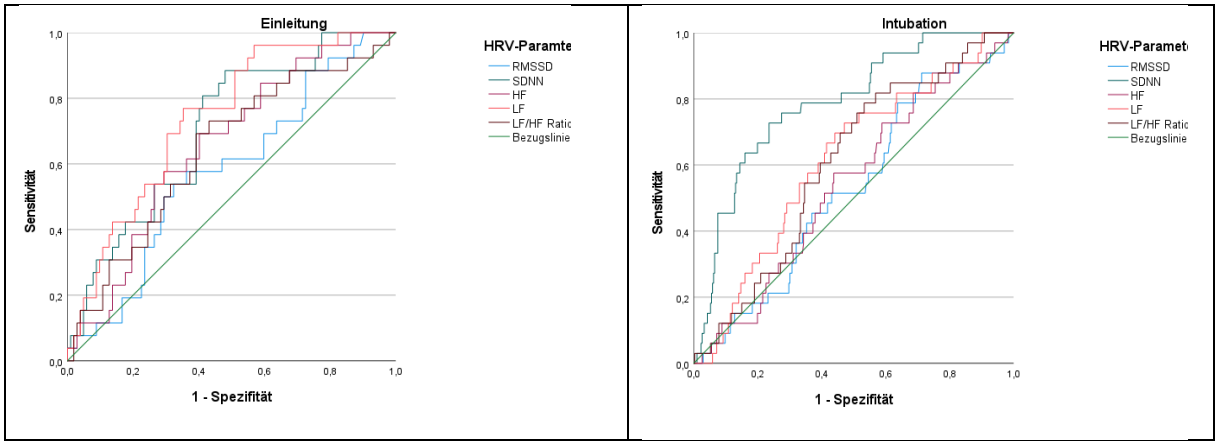
Das Ereignis **Einleitung** wird durch die Zunahme der HRV-Parameter SDNN (AUC von 0,74, P<0,001), LF (AUC von 0,711, P<0,001) und der LF/HF Ratio (AUC von 0,671 P=0,05) angezeigt. Nicht signifikant verändert sich der RMSSD und die HF. Das Ereignis **Intubation** wird durch eine Zunahme des HRV-Parameter SDNN (AUC von 0,787, P<0,001), LF (AUC von 0,615, P=0,029) und der LF/HF Ratio (AUC von 0,607, P=0,043) angezeigt. Die HRV-Parameter RMSSD, HF, LF und die LF/HF Ratio verändern sich nicht signifikant. Das Ereignis **Schnitt** wird durch keinen HRV-Parameter signifikant angezeigt. Das Ereignis, welches die Einstellung der **30° Kopf Tieflage** des Patienten umfasst, wird auch durch keinen HRV-Parameter signifikant angezeigt. Das Ereignis **Auflösung des Kapnoperitoneums** wird durch die Abnahme der HRV-Parameter SDNN (AUC von 0,787, P<0,01), LF (AUC von 0,717, P<0,001) und der LF/HF Ratio (AUC von 0,674, P=0,003) signifikant angezeigt. Nicht signifikant verändern sich der RMSSD und die HF. Das Ereignis **Naht-Ende** wird durch keinen HRV-Parameter signifikant angezeigt. Das Ereignis, welches den Moment umfasst, in welchem der Patient das erste Mal einen Atemzug selber triggert wird durch keinen HRV-Parameter signifikant angezeigt. Das Ereignis **Extubation** wird ebenfalls durch die Zunahme des

HRV-Parameters SDNN (AUC von 0,641, P=0,022) signifikant angezeigt. Nicht signifikant verändern sich die HRV-Parameter RMSSD, LF, HF und die LF/HF Ratio. Das Ereignis **Aufwachraum** wird durch einen Anstieg des HRV-Parameter LF/HF Ratio (AUC von 0,628, P=0,019) signifikant angezeigt. Nicht signifikant verändern sich die HRV-Parameter RMSSD, SDNN, LF und HF. Die signifikanten Zusammenhänge werden in Tabelle sieben dargestellt. Die grafische Darstellung findet sich in Abbildung 5.

*Tabelle 7: AUC der definierten Ereignisse*

| | **Einleitung** | **Intubation** | **Kapno-peritoneum** | **Extubation** | **Aufwach-raum** |
|---|---|---|---|---|---|
| SDNN | AUC = 0,74<br>p < 0,001 | AUC = 0,78<br>p < 0,001 | AUC = 0,78<br>p < 0,001 | AUC = 0,64<br>p = 0,022 | |
| RMSSD | | | | | |
| HF | | | | | |
| LF | AUC = 0,671<br>p = 0,05 | AUC = 0,61<br>p = 0,029 | AUC = 0,71<br>p < 0,001 | | |
| LF/HF Ratio | | AUC = 0,6<br>p = 0,043 | AUC = 0,67<br>p = 0,003 | | AUC = 0,62<br>p = 0,019 |

* Grüne Farbe = positive Korrelation; Rote Farbe = negative Korrelation; MAC = Mean alveolar concentration; SDNN = Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen; HF = Hochfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF = Niedrigfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF/HF Ratio = Verhältnis von niedrigfrequenten und hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz



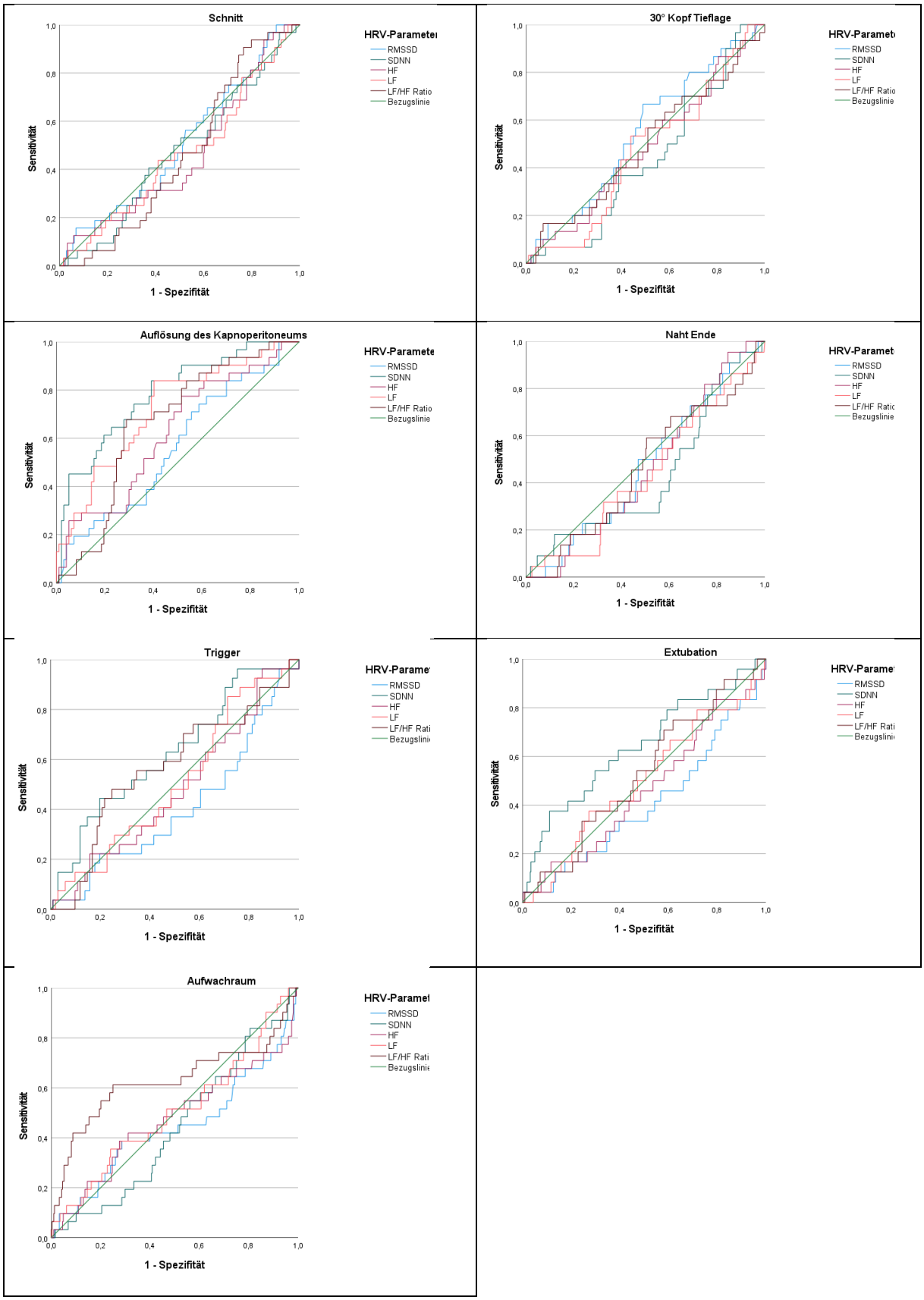



*Abbildung 5: ROC-Kurven der definierten Ereignisse*

*SDNN = Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen; HF = Hochfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF = Niedrigfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF/HF Ratio = Verhältnis von niedrigfrequenten und hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz

## 3.3 Ergebnisse der ROC-Analyse der spontanen Ereignisse

Das Ereignis der Gabe von **Sufentanil** wurde durch die Abnahme des HRV-Parameter SDNN (AUC von 0,58, P=0,036) signifikant angezeigt. Die HRV-Parameter RMSSD, HF, LF und LF/HF Ratio verändern sich hingegen nicht signifikant. Das Ereignis der Gabe von **Akrinor®** wurde durch keinen HRV-Parameter signifikant angezeigt. Die HRV-Parameter zeigten keine signifikante Veränderung. Das Ereignis der Gabe von **Clonidin** wurde durch die Abnahme des HRV Parameters LF/HF Ratio (AUC von 0,655, P=0,044) signifikant angezeigt. Die HRV-Parameter RMSSD, SDNN, HF und LF verändern sich nicht signifikant. Das Ereignis der Gabe von **Urapidil** wurde durch die Zunahme des HRV-Parameter LF/HF (AUC von 0,654, P=0,022) signifikant anzeigt. Die HRV-Parameter RMSSD, SDNN, HF und LF verändern sich nicht signifikant. Das Ereignis der Gabe von **Propofol** wurde durch die Abnahme des HRV-Parameters LF/HF Ratio (AUC von 0,630, P=0,022) und den SDNN (AUC von 0,612, P=0,048) signifikant angezeigt. Die übrigen HRV-Parameter RMSSD, LF und HF verändern sich nicht signifikant. Das Ereignis der Gabe von **Noradrenalin** wurde durch die Zunahme der HRV-Parameter RMSSD (AUC von 0,733, P<0,001), HF (AUC von 0,754, P<0,001) und LF (AUC von 0,725, P<0,001) signifikant angezeigt. Nur die HRV-Parameter SDNN und LF/HF Ratio zeigen keine signifikante Veränderung.
Die signifikanten Zusammenhänge werden grafisch in Tabelle acht dargestellt.

*Tabelle 8: AUC der spontanen Ereignisse*

| | **Sufentanil** | **Clonidin** | **Urapidil** | **Propofol** | **Nor-adrenalin** |
|---|---|---|---|---|---|
| SDNN | AUC = 0,58<br>p = 0,036 | | | AUC = 0,61<br>p = 0,048 | |
| RMSSD | | | | | AUC = 0,73<br>p < 0,001 |
| HF | | | | | AUC = 0,75<br>p < 0,001 |
| LF | | | | | AUC = 0,72<br>p < 0,001 |
| LF/HF Ratio | | AUC = 0,65<br>p = 0,044 | AUC = 0,65<br>p = 0,022 | AUC = 0,63<br>p = 0,022 | |

* Grüne Farbe = positive Korrelation; Rote Farbe = negative Korrelation; MAC = Mean alveolar concentration; SDNN = Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen; HF = Hochfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF = Niedrigfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF/HF Ratio = Verhältnis von niedrigfrequenten und hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz

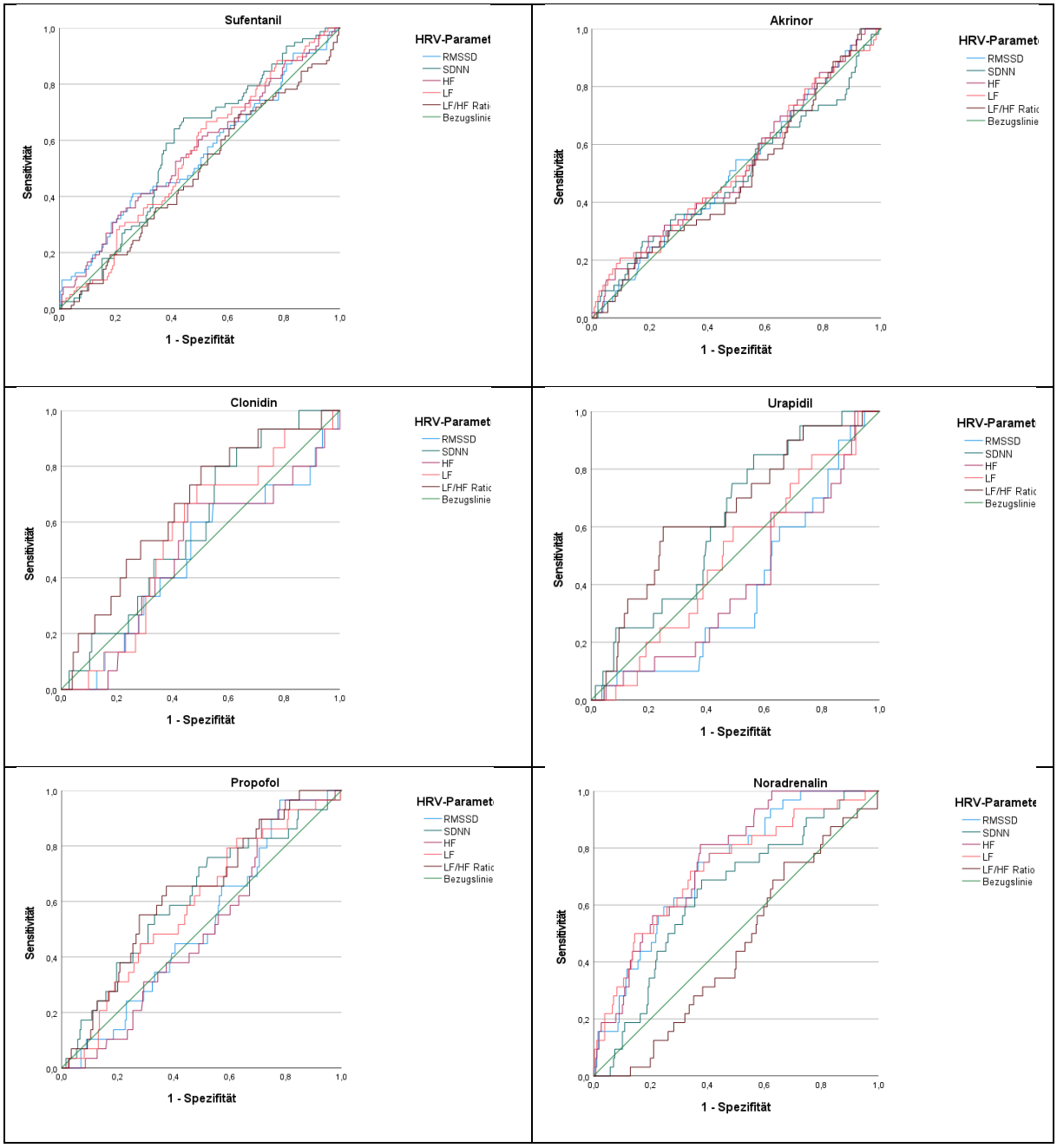



*Abbildung 6: ROC-Kurven der spontanen Ereignisse*

* MAC = Mean alveolar concentration; SDNN = Standardabweichung der Mittelwerte der NN-Intervalle; RMSSD = Quadratwurzel des Mittelwertes aller quadrierten Differenzen zwischen den RR-Intervallen; HF = Hochfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF = Niedrigfrequente Änderungen der Herzfrequenz; LF/HF Ratio = Verhältnis von niedrigfrequenten und hochfrequenten Änderungen der Herzfrequenz

# 4 DISKUSSION

## 4.1 Diskussion der HRV-Parameter, des Narcotrend Index und des MAC

Die Studie untersucht den Übereinstimmungsgrad zwischen den HRV-Parametern (SDNN, RMSSD, HF, LF, LF/HF Ratio), dem Narcotrend Index des EEG basierten Narcotrend-Monitor zur Erfassung der Narkosetiefe, und der Alveolärkonzentration (MAC) des Inhalationsanästhetikums Sevofluran bei 31 männlichen Patienten, während der Allgemeinanästhesie einer laparoskopischen radikalen Prostatektomie mittels des roboter-assistierten Operationssystem Da-Vinci im Universitätsklinikum Mannheim.

Noch heute wird die Narkosetiefe zusätzlich zu der Beobachtung kardiovaskulärer Parameter am häufigsten mittels EEG-basierter Verfahren überwacht.[31] Diese geben jedoch nur die Einflüsse der Allgemeinanästhesie auf das ZNS wieder und berücksichtigen nicht den Einfluss auf das VNS, wie in Kapitel 1.4 beschrieben.[95, 156] Aktuelle Studien haben über den Einfluss der Narkose auf das VNS die HRV als Methode zur Messung der Narkosetiefe validieren können.[130, 131, 157] Zhan et al. [135] konnten in einer Pilot-Studie zeigen, dass die Zeit- und Frequenzparameter der HRV eine akkurate Unterscheidung zwischen den einzelnen Anästhesietiefen zulassen. Die richtungsweisenden Untersuchungen des Übereinstimmungsgrad zwischen EEG und HRV wurden jedoch bis heute zum größten Teil am wachen Patienten [158-160], unter experimentellen Bedingungen [161] oder während der Einleitung des Patienten in die Allgemeinanästhesie durchgeführt.[95, 162] Der Übereinstimmungsgrad zwischen EEG und der HRV während der gesamten Allgemeinanästhesie ist bis heute nicht ausreichend untersucht. Grundlage für die EEG-Erfassung bisheriger Studien ist überwiegend der BIS.[95, 162] Der häufig in der klinischen Anwendung gebräuchliche Narcotrend-Monitor zur EEG-basierten Erfassung der Narkosetiefe wurde bis heute nur mit dem HRV basierten Mdoloris Anaesthesia Nociception Index (ANI) monitor (Mdoloris Medical Systems, Lille, France) verglichen.[163] Der ANI bedient sich ausschließlich dem frequenzbasierten HRV-Parameter HF.[114] Es fehlt jedoch die Untersuchung des Übereinstimmungsgrad zwischen dem Narcotrend Index und den übrigen frequenz- und zeitabhängigen HRV-Parametern.

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist, dass die HRV nicht nur Aufschluss über die Aktivität des VNS gibt, sondern zusätzlich Rückschlüsse auf die Narkosetiefe während

der Allgemeinanästhesie zulässt. Die vorliegende Studie liefert somit neue Hinweise darauf, dass die apparativ komplexe Erfassung des Narkose Index zur Überwachung der Narkosetiefe während der Allgemeinanästhesie durch die simple Erfassung der HRV ergänzt werden kann. Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Studie ist, dass die HRV nicht nur die Tiefe der Narkose signifikant wiedergeben kann, sondern auch spezifisch den hemmenden Einfluss des verwendeten Anästhetikums Sevofluran auf das VNS anzeigt. Das ist weder mit den derzeit verwendeten kardiovaskulären Parametern noch mit dem MAC möglich.

### 4.1.1 Diskussion der Methoden

Die Reduktion der untersuchten Stichprobe von Phase 1 zu Phase 3 mindert die Aussagekraft der Ergebnisse. Im Vergleich zu anderen Studien mit einer ähnlichen Fragestellung, ist die Anzahl der Probanden, der in dieser Studie untersuchten Stichprobe, jedoch nicht bedeutend geringer.[95, 164] Die logistischen Hindernisse, welche ursächlich für die Differenz der Stichprobe zwischen Phase 1 und 3 sind, lagen primär in der klinikinternen Organisationsstruktur der Operationsplanung. Trotz der Existenz eines Operationsplans, welcher für den folgenden Tag Aufschluss über die genauen Zeit- und Patientenangaben gibt, wird die finale Entscheidung welcher Patient wann operiert wird vom Oberarzt der Urologie am Tag der Operation getroffen. Es stellte sich als äußerst schwierig heraus, diese Information in Echtzeit aus den Operationsräumlichkeiten heraus zu leiten. Dieses führte in 12 Fällen dazu, dass die Operation des Patienten durchgeführt wurde, ohne dass die geplanten Messungen im Rahmen der Studie erfolgen konnten.

Die Erfassung des Narcotrend Index und des MAC erfolgte, aufgrund der fehlenden Schnittstellen zwischen Monitor und Computer, händisch durch das Übertragen in eine Excel-Tabelle. Diese Methode ist a priori fehleranfälliger als die direkte digitale Erfassung. Für zukünftige Studien ist es wünschenswert, eine bessere Zusammenarbeit zwischen Hersteller der Hardware und den Forschenden zu erwirken, um eine digitale Verarbeitung der Daten zu Ermöglichen. Die Erfassung der HRV-Parameter erfolgte digital und ist somit reproduzierbar. Einzig die Tatsache, dass die 5 Minuten Messungen fortlaufend händisch gestartet werden mussten, erschwerte die Datenerfassung und steigerte die Anfälligkeit für Fehler. Eine passende Softwarelösung, welche eine individuelle Anpassung der Messintervalle ermöglicht, erschien in Form eines Updates leider erst nach der erfolgten Messperiode. Während der Erfassung der Parameter musste fortlaufend auf mögliche Artefakt-Quellen geachtet werden. Hier sind vor allem

die Manipulationen des Operationsteams an den Elektroden des Narcotrend-Monitors und der HRV-Messung zu nennen. Abhilfe konnte durch die geschickte Positionierung der Elektroden geschaffen werden. Besonders hervorzuheben ist die Interferenz zwischen dem Elektrokauter des Operateurs und den Messströmen der Messgeräte. Der Einsatz des Elektrokauters führte während der Anwendung zu einem Datenverlust.
Die statistische Auswertung mittels rmcorr erfolgte in Rücksprache mit einem Statistiker nach Bakdash and Marusich [154]

### 4.1.2 Diskussion der Korrelationen

Die vorliegenden Ergebnisse konnten eine signifikant positive Korrelation der HRV-Parameter SDNN, LF und LF/HF Ratio mit dem Narkoseindex des Narcotrend nachweisen. Im klinischen Kontext bedeutet diese Erkenntnis, dass mit einer zunehmenden Tiefe der Narkose nicht nur der Narcotrend Index sinkt, sondern auch die HRV in den o.g. Parametern abnimmt. Besonders hervorzuheben ist, dass der Narcotrend Index am stärksten mit dem SDNN und der LF-Komponente korreliert. Die SDNN ist, ein Maß für die Ausprägung der globalen Variabilität der Herzfrequenz.[165, 166] Obwohl die Aussagekraft der absoluten Werte eingeschränkt ist, beschreibt sie den generellen Einfluss des VNS auf das Herz.[54] Es besteht des Weiteren ein direkter Zusammenhang zwischen der SDNN und dem frequenzabhängigen Parameter der total power.[53] Folglich lässt sich formulieren, dass mit zunehmender Narkosetiefe die gesamten Regulationsfähigkeit des VNS abnimmt. Dieses steht im Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen, welche einen starken Abfall der Regulationsfähigkeit der HRV während der Einleitung im Rahmen einer Allgemeinnarkose nachgewiesen haben.[95, 96, 167] Die signifikant positiven Korrelationen des Narkose Index mit der LF und der LF/HF Ratio fügen sich in das Bild. Jeder Parameter der HRV ist in seiner Aussagekraft spezifisch für eine Komponente des VNS und bildet somit die grundsätzlich antagonistisch wirkenden Effektor-Systeme Sympathikus und Parasympathikus ab.[41] Eine gleichrichtende Abnahme der antagonistischen Parameter der HRV unter zunehmender zentraler Sedierung deutet folglich nicht auf die Beeinflussung der Balance der regulatorischen Prozesse des VNS hin, sondern auf eine generelle Dämpfung des Gesamtsystems. Die Erfassung der Daten dieser Studie im klinischen Setting bestätigen die von Zhan et al. [135] beschriebenen Vorteile der HRV basierten Narkosetiefe-Messung. Eine ohnehin zur Standardüberwachung gehörende Aufzeichnung des EKGs könnte, ohne die Verwendung zusätzlicher Hardware, zur softwarebasierten Bestimmung der Nar-

kosetiefe genutzt werden. Dabei ist zu betonen, dass äquivalent zur Messung der Narkosetiefe mittels EEG, auch die HRV über die Daten der letzten 5 Minuten berechnet wird, wie in Kapitel 1.5.3 beschrieben. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass das EKG-Signal generell weniger anfällig für Artefakte ist als das EEG.
Darüber hinaus regen die obigen Überlegungen eine Diskussion darüber an, ob HRV-Aufzeichnungen die EEG-Aufzeichnungen im Hinblick auf klinisch gültige und zuverlässige Marker für die Bewertung der Narkosetiefe sinnvoll ergänzen können, indem sie wesentliche Informationen über die Homöostase des ANS liefern. Es zeichnet sich eine wachsende Evidenz ab, dass eine EEG basierte Überwachung der Narkosetiefe zur Reduktion des verwendeten Anästhetikums und damit zu einer schnelleren Erholung nach der Narkose führt.[36, 168-170] Die signifikante positive Korrelation des Narkose Index mit der HRV legt die Annahme nahe, dass die HRV diesen Zielen ähnlich gerecht wird. Vor allem aber ist die präoperative Erkennung und Verringerung der postoperativen Mortalität durch die EEG-basierte Messung der Narkosetiefe nicht möglich.[171] Dem gegenüber steht die wachsende Evidenz, dass die HRV eine mögliche postoperative Mortalität zuverlässig detektiert.[102, 172-174] Stein et al. [172] konnten die Abnahme der HRV-Parameter ULF und SDNN sowie die Zunahme der HF bereits als unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität nach kardiovaskulären Ereignissen bei 740 Patienten validieren. Darüber hinaus kann eine niedrige HRV, ausgedrückt über die Reduktion der zeit- und frequenzabhängigen und nicht linearen Parameter, als prognostischer Test für die Langzeit Morbidität und Mortalität auch bei chirurgischen Patienten eingesetzt werden.[102] Filipovic et al. [174] zeigten bei der Untersuchung an 167 Patienten mit koronarer Herzerkrankung, dass eine präoperative LF/HF Ratio unter 2, gemessen 6 Minuten vor der Einleitung in die Allgemeinanästhesie, den besten Prädiktor für die 2 Jahres Gesamtmortalität darstellt. Weiterführend zeigt die im Rahmen dieser Studie nachgewiesene signifikant positive Korrelation des Narkose Index mit der HRV, dass die HRV nicht nur Aufschluss über die Aktivität des VNS gibt, sondern zusätzlich Rückschlüsse auf die Narkosetiefe während der Allgemeinanästhesie zulässt. Wie diese Studien zeigen, kann die HRV-Aufzeichnung ein präventives oder sogar intraoperatives therapeutisches Potenzial im Hinblick auf pharmakologische Interventionen während des Anästhesiemanagements bieten. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie liefert die HRV nicht nur klinisch relevante Hinweise auf die Aktivität des ZNS, son-

dern ermöglicht auch die Beurteilung der Homöostase des ANS während der Allgemeinanästhesie. Der Informationswert der HRV für den Kliniker übersteigt somit die Aussagekraft der alleinigen EEG-Aufzeichnung.

Des Weiteren wurde die, wie in Kapitel 1.3 beschrieben, als klinischer Parameter häufig zur Einschätzung der Narkosetiefe verwendete Alveolärkonzentration (MAC) des Inhalationsanästhetikums Sevofluran bislang nur bei Hunden mit den frequenz- und zeitabhängigen HRV-Parametern verglichen.[175] Einige Studien haben die Wirkung von Sevofluran auf die HRV auch beim Menschen beschrieben.[141-143] Es mangelt jedoch an Studien, welche den Übereinstimmungsgrad zwischen dem Parameter MAC und den frequenz- und zeitabhängigen HRV-Parametern während der gesamten Allgemeinanästhesie beim Menschen untersuchen.

Die vorliegende Studie konnte eine signifikant negative Korrelation der HRV-Parameter SDNN und LF/HF Ratio und der LF mit dem MAC des Inhalationsanästhetikums Sevofluran nachweisen. Es konnte hingegen keine signifikante Korrelation des MAC mit der HF oder dem RMSSD nachgewiesen werden. Im klinischen Kontext bedeutet diese Beobachtung, dass mit einer zunehmenden alveolären Konzentration des Inhalationsanästhetikums Sevofluran die HRV-Parameter SDNN und LF/HF Ratio abnehmen. Der SDNN gibt, wie eingangs beschrieben, die Ausprägung der globalen Variabilität der Herzfrequenz wieder.[54] Dieser Zusammenhang kann mit einer generellen Dämpfung des VNS erklärt werden. Hervorzuheben ist jedoch die selektive Korrelation des MAC mit der LF/HF-Ratio. Die LF-Komponente der HRV lässt sich in ihrem Ursprung wenig spezifisch einer Komponente des VNS zuordnen.[56] Während die HF-Komponente die Aktivität des Parasympathikus wiedergibt.[58] Es lässt sich daher feststellen, dass die LF-Komponente der HRV sowohl über Einflüsse des sympathischen als auch parasympathischen Systems determiniert wird.[38] Erst durch die Einbettung in die LF/HF Ratio lässt die LF wichtige Rückschlüsse auf die sympathovagale Balance des VNS zu.[68] Unsere Ergebnisse bestätigen damit den wissenschaftlichen Konsens, dass Sevofluran über den hemmenden Einfluss auf die LF zu einer Abnahme der LF/HF Ratio führt.[132, 141-143] Folglich scheint Sevofluran die sympathische Aktivität zu hemmen, ohne die parasympathische Aktivität zu beeinflussen. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme einer kardioprotektiven Wirkung des Inhalationsanästhetikums Sevofluran.[176] Li and Yuan [177] beschrieben in einer Metaanalyse über 15 Studien, dass Sevofluran gegenüber Propofol einen positiven Effekt auf den postoperativ erfassten Herzindex und damit verbundene Messungen hat. Im Tierexperiment konnte

gezeigt werden, dass die kardioprotektive Wirkung vor allem über intrazelluläre Signalkaskaden, vaskuläre und posttranskriptionalle Prozesse vermittelt wird.[178, 179] Zaugg et al. [180] belegen, dass zusätzlich die Reduktion der zytoplasmatischen und mitochondrialen Kalziumbelastung durch Sevofluran zur Kardioprotektion beiträgt. Diese Beobachtungen legt die Vermutung nahe, dass diesem Mechanismus teilweise die in dieser Studie gefundenen sympatholytische Eigenschaft des Inhalationsanästhetikums zu Grunde liegen.[181] Das Ergebnis lässt die wichtige Schlussfolgerung zu, dass die HRV nicht nur die Tiefe der Narkose signifikant wiedergeben kann, sondern auch die hemmenden Einflüsse der verwendeten Anästhetika auf das VNS anzeigt. Dazu sind die bis heute verwendeten Standard-Überwachungsparameter nicht in der Lage.[182]

### 4.1.3 Ausblick

Die in diesem Teil der Untersuchung gefundenen Korrelationen zwischen HRV-Parametern SDNN, RMSSD, HF, LF, LF/HF Ratio und dem Narcotrend Index des EEG basierten Narcotrend-Monitor zur Erfassung der Narkosetiefe zeigen, dass die HRV nicht nur Aufschluss über die Aktivität des VNS gibt, sondern zusätzlich Rückschlüsse auf die Narkosetiefe während der Allgemeinanästhesie zulässt. Die Studie liefert somit neue Hinweise darauf, dass die apparativ komplexe Erfassung des Narkose Index zur Überwachung der Narkosetiefe während der Allgemeinanästhesie durch die simple Erfassung der HRV ersetzt werden kann. Im Rahmen der Standardüberwachung wird während der Narkose ohnehin laufend das EKG des Patienten erfasst. Folglich bedarf es ausschließlich einer Anpassung der Software des verwendeten Vitalparameter-Monitors, um die evaluierten HRV-Parameter anzuzeigen. Eine solch einfache Implementierung der HRV in die Standardüberwachung würde es zukünftigen Studien ermöglichen, wesentlich effektiver und fehlerfrei Daten zu erheben. Es wäre des Weiteren sehr wünschenswert, dass die erfassten Daten des Vitalparameter-Monitors zur Analyse exportiert werden könnten. Auf dieser Grundlage könnten Studien in Zukunft effizienter größere Stichproben untersuchen und die gefundenen Zusammenhänge validieren. Ziel soll es sein, die noch heute für die Narkoseführung genutzten Suggestivparameter, durch eine direkte Messung der beeinflussten Systeme mittels HRV zu ersetzen.

## 4.2 Diskussion der definierten Ereignisse

Diese Studie untersucht, mit welcher Wahrscheinlichkeit die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF, HF und LF/HF Ratio definierte intraoperative Ereignisse bei 31 männlichen Patienten, während der Allgemeinanästhesie einer radikalen Prostatektomie mittels des roboter-assistierten Operationssystem Da-Vinci im Universitätsklinikum Mannheim anzeigen.

Die Allgemeinanästhesie und die chirurgische Intervention beeinflussen, wie in Kapitel 1.1 beschrieben, die vegetativen Prozesse des Patienten tiefgreifend. Es ist von äußerster Wichtigkeit, die Einflüsse des chirurgischen und anästhesiologischen Einwirkens auf das VNS des Patienten zu kennen. Nur so können Stressoren erkannt und Einfluss, auf die in Kapitel 1.6 beschriebene Allostase genommen werden. Das übergeordnete Ziel ist es, den perioperativen Stress zu reduzieren und die postoperative Mortalität positiv zu beeinflussen.[183] Noch heute wird die Allgemeinanästhesie jedoch auf Grundlage von Surrogatparametern angepasst.[184] Schon 1993 konnte gezeigt werden, dass intraoperativer Stress, hervorgerufen durch chirurgische Stimulation, anhand der Abnahme der HRV wiedergegeben werden kann.[101] Mittels der HRV als Messgröße wurde so die Voraussetzung geschaffen, Risikofaktoren durch den Anästhesisten kontrollierbar zu machen und deren negativen Einfluss auf das Outcome des Patienten zu beseitigen.[102] Erste Untersuchungen haben auch den Einfluss der Einleitung in die Allgemeinanästhesie [96] und ausgewählter Operationstechniken [185] auf die HRV beschrieben. Bis heute fehlt jedoch die strukturierte Untersuchung der Fähigkeit der HRV, weitere intraoperative Ereignisse, wie z.B. die Einrichtung und Auflösung eines Kapnoperitoneums in Verbindung mit einer 30° Kopf Tieflage oder die Extubation mit ihrem Einfluss auf das VNS, im Verlauf einer Operation zu detektieren. Noch ist unklar, wie stark sich diese Ereignisse auf die intraoperative Stressantwort des Patienten auswirken.

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist, dass die HRV in der Lage ist, die Einflüsse der für die Narkoseführung und chirurgische Intervention essenziellen Ereignisse auf das VNS des Patienten signifikant anzuzeigen. Die HRV gibt somit die Stressreaktion des Patienten auf operative Einflüsse in 5-Minuten Intervallen retrospektiv wieder. Spezifischer konnte gezeigt werden, dass die Tiefe der Narkose während der Auflösung des Kapnoperitoneums nicht ausreichend die sympathische Stressreaktion des VNS unterdrückt hat. Die Studie liefert folglich neue Hinweise darauf, dass die HRV als Überwachungsparameter genutzt werden kann, um die Narkosetiefe intraoperativ

an Stressoren anzupassen. Es konnte festgestellt werden, dass vor allem der einfache zeitbasierte Parameter SDNN während der Narkose von großer Bedeutung zu sein scheint. Die Studie leistet somit einen wichtigen Beitrag zur weiteren Evaluation der einzelnen HRV-Parameter.

### 4.2.1 Diskussion der Methoden

Auf Grund der in Kapitel 2.1 beschrieben, für alle Untersuchungen identischen Stichprobe, gelten auch für die ROC-Analyse der definierten Ereignisse dieselben Limitationen. Die logistischen Hindernisse, welche die Stichprobengröße bedingen, wurden besprochen.

Die Erfassung des Zeitpunktes der definierten Ereignisse erfolgte, wie in Kapitel 2.3.3 beschrieben, händisch. So konnten die definierten Ereignisse einem exakten 5-Minuten HRV-Intervall zugeordnet werden. Folglich war es von besonderer Wichtigkeit, die Erfassung der HRV-Intervalle mit dem Auftreten der definierten Ereignisse abzustimmen. Es konnte vorkommen, dass ein Ereignis für ein HRV-Intervall kodiert wurde, obwohl es in der letzten Minute des erfassten Intervalls auftrat und die Wirkung folglich nicht mehr in dem Intervall zu erwarten war. Im Rahmen der Auswertung musste bei dieser Konstellation des zeitlich nächsten 5-Minuten Intervall verwendet werden. Für zukünftige Studien ist es von großem Vorteil, dass mit dem neuen Update der HRV-Software die Zeitrahmen der 5-Minuten Intervalle beliebig, auch nach der Erfassung, gewählt werden können.

Während der Nutzung des Elektrokauters war, wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben, keine Datenerfassung möglich. Allein die Absprache mit dem Operateur ermöglichte die artefaktfreie Datenerhebung während der definierten und spontanen Ereignisse.

### 4.2.2 Diskussion der ROC-Analyse der definierten Ereignisse

Das erste untersuchte Ereignis ist die Einleitung der Narkose. Die Medikamente zur Einleitung des Patienten, bewirken nicht nur die angestrebte Analgesie, Sedierung und Relaxation des Patienten, sondern beeinflussen auch das VNS. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die HRV-Parameter SDNN, LF und LF/HF Ratio diesen Einfluss signifikant wiedergeben. Diese Feststellung passt zu den Ergebnissen vorangegangener Studien. Huang et al. [96] beschrieben während der Einleitung des Patienten eine starke Abnahme der HF und LF-Komponente und eine schwache Zunahme der LF/HF Ratio. In Ihrer Studie wird geschlussfolgert, dass die Einleitung in die Allgemeinanästhesie eine Abnahme der gesamten Regulationsfähigkeit des VNS

bewirkt, ohne die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus stark zu beeinflussen. Diese Beobachtung konnten wir, wie im Kapitel 4.1 beschrieben, bereits anhand der Korrelation des SDNN und der LF/HF Ratio mit dem Narcotrend Index bestätigen. Der SDNN beschreibt, den generellen Einfluss des VNS auf das Herz [54] und weist auch in der ROC-Analyse des Ereignis „Einleitung“ eine hohe AUC von 0,74 ($p<0,001$) auf. Weiterhin konnte feststellt werden, dass auch die LF mit einer AUC von 0,711 ($p<0,001$) und die LF/HF Ratio mit einer AUC von 0,67 ($p=0,05$) das Ereignis „Einleitung“ wiedergeben. Diese Feststellung bestätigt den in der Literatur beschriebenen und in Kapitel 1.7 zusammengefassten Einfluss der zur Narkoseeinleitung verwendeten Medikamente auf die HRV. Das Anästhetikum Propofol steigert die LF/HF Ratio, trotz der Reduktion der LF-Komponente über eine verhältnismäßig stärkere Abnahme der HF-Komponente.[136, 139] Das Analgetikum Sufentanil wirkt primär hemmend auf die LF-Komponente der HRV ohne einen Einfluss auf die HF.[147] Die HF-Komponente der HRV zeigte in unserer Studie keine Veränderung während der Einleitung. Diese Beobachtung ist kongruent zu den Ergebnissen von Sato et al. [185] Auch sie konnten keine Veränderung der parasympathischen Aktivität während der Einleitung in die Allgemeinanästhesie nachweisen. Es kann folglich gezeigt werden, dass die HRV-Parameter SDNN, LF und LF/HF Ratio die spezifischen Effekte der einzelnen Medikamente trotz der gemeinsamen Anwendung während der Einleitung in die Allgemeinanästhesie wiedergeben. Diese Feststellung ist von großem Nutzen, denn so kann der Einfluss der gegebenen Medikamente auf das VNS anhand einfacher Parameter beobachtet und angepasst werden.

Das im Verlauf der anästhesiologischen Vorbereitung auf die Operation folgende Ereignis ist die endotracheale Intubation des Patienten. Es konnte festgestellt werden, dass vor allem der SDNN mit einer AUC von 0,787 ($p< 0,001$) die Intubation signifikant anzeigt. Auch die LF mit einer AUC von 0,615 ($p = 0,029$) und die LF/HF Ratio mit einer AUC von 0,607 ($p = 0,043$) gibt den Intubationsreiz signifikant wieder. Der SDNN, also der generelle Einfluss des VNS auf das Herz, konnte auch von Janda et al. [186] als stärkster Indikator für die Reaktion des VNS auf die endotracheale Intubation evaluiert werden. Die Parameter LF und LF/HF Ratio geben die Balance des VNS trennschärfer wieder, zeigte die Intubation jedoch weniger zuverlässig an. Eine ähnliche Beobachtung veröffentlichten bereits Huang et al. [96] In ihrer Studie konnten Sie zeigen, dass die frequenzabhängige HF und LF unmittelbar nach der Intubation keine Veränderungen bewirkten. Ausschließlich die LF/HF Ratio unterschied sich zu den Werten vor der

Intubation. Eine mögliche Ursache für die Beobachtungen in der Frequenzanalyse der HRV ist die selektive Beeinflussung des Sympathikus und Parasympathikus durch die beschriebenen Medikamente während der Einleitung. Eine Suppression der beiden Effektoren des VNS durch die Anästhetika lässt während der Intubation folglich keine Veränderung des VNS mehr zu. Leider untersuchten Huang et al. [96] jedoch keine zeitabhängigen Parameter, was keinen Vergleich des bei uns gefundenen starken Zusammenhangs mit dem SDNN zulässt. Es kann jedoch in der Zusammenschau der Ergebnisse geschlussfolgert werden, dass auch der SDNN neben der LF/HF Ratio dazu geeignet ist, die Einflüsse der endotrachealen Intubation auf das VNS wiederzugeben. Besonders wertvoll ist die Möglichkeit anhand der HRV die Modulation der Wirkung der Intubation auf das VNS durch die gegebenen Medikamente zu erkennen.

Das im Operationsverlauf chronologisch folgende Ereignis ist die chirurgische Hautinzision. Es konnte im Rahmen unserer Untersuchung kein HRV-Parameter festgestellt werden, welcher die chirurgische Hautinzision signifikant anzeigt. Wie in Kapitel 1.5 beschrieben, konnte in den letzten Jahrzehnten nachgewiesen werden, dass die HRV den Einfluss nozizeptiver Stimuli auf den Patienten besser wiedergibt als die üblichen Standard-Überwachungsparameter, wie z.B. Blutdruck oder Herzfrequenz.[112, 113] Eine inadäquate Analgesie, während der chirurgische Hautinzision würde sich durch die Veränderung HF-Komponente der HRV äußern.[114-116] Die Ergebnisse beweisen folglich, dass das zur Einleitung gegebenen Analgetikums Sufentanil in Kombination mit der Bolusgabe vor der chirurgischen Intervention eine ausreichende Unterdrückung der sympathoadrenergen Stimulation des Patienten während Hautinzision bewirkt.

Auch die Einrichtung der 30° Kopf Tieflage und des Kapnoperitoneums des Patienten kurz nach dem Schnitt wird durch keinen HRV-Parameter signifikant wiedergegeben. Montano et al. [68] untersuchten die HRV während eines Kipptisch-Versuchs, welcher den nicht anästhesierten Patienten in bis zu 90° Kopf Tieflage passiv kippte. Sie fanden eine mit der Stärke der Neigung korrelierte Abnahme der Parasympathikus-Aktivität, welche sich über den Abfall der HF-Komponente und folglich einer Zunahme der LF/HF Ratio der HRV ausdrückte. Die LF-Komponente blieb unverändert.

Sato et al. [185] untersuchten unter Verwendung von Sevofluran die Veränderung der HRV-Parameter nach Etablierung des Kapnoperitoneums. Sie konnten keine Veränderung der HRV im Vergleich zu den Werten beim wachen Patienten feststellen. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Beobachtung und zeigen zusätzlich, dass die HRV-Parameter auch die Kombination der beiden Ereignisse nicht signifikant anzeigen.

Eine mögliche Begründung ist die in Kapitel 1.7 beschriebene Suppression der LF und HF-Komponente durch das Inhalationsanästhetikum Sevofluran.[142] Unsere Ergebnisse legen die Annahme nahe, dass eine adäquate balancierte Anästhesie mit Sufentanil und Sevofluran den starken parasympatholytischen Reiz der 30° Kopf Tieflage durch eine Hemmung des Sympathikus und generellen Suppression der Aktivität des VNS kompensiert.

Nach Einstellung der 30° Kopf Tieflage schließt sich die Operationsperiode an. Diese verläuft aus anästhesiologischer Sicht ereignisarm. Erst die Auflösung des Kapnoperitoneums mit Aufhebung der 30° Kopf Tieflage stellt das zeitlich nächste Ereignis da. Dieses wird durch die HRV-Parameter SDNN (AUC von 0,787, P<0,01), TP LF (AUC von 0,717, P<0,001) und der LF/HF Ratio (AUC von 0,674, P=0,003) signifikant angezeigt. Gegensätzlich zu der Einrichtung des Kapnoperitoneums und der 30° Kopf Tieflage, wird das inverse Ereignis hingegen signifikant durch die HRV-Parameter angezeigt. Diese Beobachtung fügt sich in die Beschreibungen der Plasmakonzentration verschiedener Neurotransmitter während der Einrichtung und Auflösung des Kapnoperitoneums durch O'leary et al. [187] Sie beschreiben nur nach Auflösung des Kapnoperitoneums einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin. Diese Sympathikus Aktivität schlägt sich in den von uns erfassten HRV-Parametern SDNN, LF und LF/HF Ratio wieder. Eine mögliche Begründung liegt in der Tatsache, dass aufgrund der schon beginnenden Abflutung des Inhalationsanästhetikums Sevofluran die Suppression der Aktivität des VNS nachlässt. Dieses würde auch den Unterschied zum inversen Ereignis, der Anlage des Kapnoperitoneums, erklären. Diese Beobachtung ist von äußerster klinischer Relevanz. Eine starke Sympathikus Aktivierung kann, wie in Kapitel 1.6 beschrieben, stark auf die Balance von pro- und antiinflammatorischen Prozessen einwirken und zu einer verstärkten postoperativen Stressreaktion führen. Diese wirkt sich negativ auf das Outcome des Patienten aus.[188] [189] Die frühe Detektion des Stressors mittels HRV gibt dem Anästhesisten die Möglichkeit medikamentös eine überschießende Sympathikus Aktivierung zu verhindern. Es sollte z.B. erwogen werden die Gabe von Nichtopiatanalgetika bereits vor der Auflösung des Kapnoperitoneums durchzuführen.

Die zeitlich folgenden Ereignisse, das Ende der chirurgischen Naht und das erste Triggern eines Atemzugs des Patienten werden nicht signifikant durch die HRV-Parameter angezeigt. Erst die darauffolgende Extubation des Patienten wird signifikant durch den SDNN (AUC von 0,641, P=0,022) angezeigt. Die getriggerten maschinell unterstützten

Atemzüge scheinen in ihrer Frequenz und Atemzugvolumina eine zu geringe Variabilität aufzuweisen, um die HRV signifikant zu beeinflussen. Es wird deutlich, dass, wie in Kapitel 1.5.2 beschrieben, ausschließlich die freie spontane Atmung einen Einfluss auf die HRV ausübt und die Gesamtvariabilität des VNS, ausgedrückt über den SDNN, positiv beeinflusst.[190] Weiterführend stellt sich die Frage, ob die HRV als Marker für die Extubationsbereitschaft des Patienten genutzt werden kann. Kaczmarek et al. [191] konnten an Frühgeborenen eine verringerte HRV vor fehlgeschlagenen Extubationsversuchen nachweisen. In unserer Studie musste kein Patient aufgrund einer zu frühen Extubation nachbeatmet werden. Es konnte somit kein Rückschluss auf diesen Zusammenhang gezogen werden.

Das letzte Ereignis ist die Erfassung der HRV am spontan atmenden Patienten im Aufwachraum. Dieses wird durch den HRV-Parameter LF/HF Ratio (AUC von 0,628, P=0,019) signifikant angezeigt. Kein anderes untersuchtes intraoperatives Ereignis wird singulär durch die LF/HF Ratio signifikant angezeigt. Die LF/HF Ratio gibt die Balance zwischen den beiden Effektoren des VNS, dem Sympathikus und dem Parasympathikus an.[68] Der die Gesamtvariabilität des VNS anzeigende Parameter SDNN zeigt den Zustand des Patienten im Aufwachraum nicht signifikant an. Im Gegensatz zur intraoperativen Situation scheint im Aufwachraum die Gesamtvariabilität des VNS nicht beeinflusst zu sein, sondern die Balance der Effektoren des VNS. Bei der Betrachtung der einzelnen Frequenzbänder HF und LF fällt auf, dass diese das Ereignis Aufwachraum nicht signifikant anzeigen. Die absoluten Werte scheinen folglich nicht beeinflusst, sondern nur ihr Verhältnis zueinander. Diese Beobachtungen sprechen für den Rückgang der verschiedenen Anästhetikawirkungen, welche, wie eingangs beschrieben, auch die einzelnen Frequenzbänder beeinflussen.

Zusammenfasend lässt sich feststellen, dass ausschließlich die Parameter SDNN, LF und die LF/HF Ratio Veränderungen während der definierten intraoperativen Ereignisse signifikant anzeigen. Der RMSSD und die HF-Komponente weisen hingegen auf kein Ereignis hin. Bei genauerer Betrachtung der Ereignisse wird deutlich, dass der SDNN alle betrachteten Ereignisse signifikant anzeigt, welche auf den anästhesierten Patienten einwirken. Den Zustand des wachen Patienten im Aufwachraum hingegen gibt der SDNN nicht mehr wieder. Der einfache zeitbasierte Parameter SDNN scheint folglich vor allem während der Narkose von großer Bedeutung zu sein. Die Studie leistet somit einen wichtigen Beitrag zur weiteren Evaluation der einzelnen HRV-Parameter.

Darüber hinaus konnte grundsätzlich gezeigt werden, dass die HRV in der Lage, ist die Einflüsse der definierten intraoperativen Ereignisse auf das VNS des Patienten signifikant anzuzeigen. Spezifischer konnte gezeigt werden, dass die Tiefe der Narkose während der Auflösung des Kapnoperitoneums nicht ausreichend die sympathische Reaktion des VNS unterdrückt hat. Dieses kann zu einer erhöhten postoperativen Mortalität der Patienten führen. Wichtig ist jedoch die Feststellung, dass während der Hautinzision und der Einrichtung des Kapnoperitoneums keine Reaktion des VNS durch eine zu flache Narkose hervorgerufen wurde. Wir können demnach folgern, dass die HRV die herkömmliche Standardüberwachung um wichtige zusätzlich Informationen ergänzt und die Narkosetiefe so intraoperativ an Stressoren angepasst werden könnte.

### 4.2.3 Ausblick

Diese Studie konnte zeigen, dass die HRV in der Lage ist, die Einflüsse, der für die Narkoseführung und chirurgische Intervention essenziellen Ereignisse auf das VNS des Patienten, signifikant anzuzeigen. Die HRV gibt somit die Stressreaktion des Patienten auf operative Einflüsse wieder und könnte als Überwachungsparameter genutzt werden, um die Narkosetiefe intraoperativ an Stressoren anzupassen. Folgen müsste eine Studie, die die Narkoseführung anhand des SDNN und anderer HRV-Parameter untersucht und vergleicht, ob diese Narkoseführung einer Standardnarkoseführung mittels Surrogatparametern überlegen sein könnte. Die Voraussetzung einer solchen Studie müssen definierte Grenzwerte der HRV-Parameter sein, welche ein Eingreifen in die Narkoseführung anzeigen. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität müssen diese für jeden Patienten vor der Operation im Rahmen einer Ruhemessung der HRV-Parameter festgelegt werden. Der konkrete Versuchsplan sollte verschiedene Operationen umfassen, um die Nutzbarkeit der HRV-Parameter im Rahmen eines möglichst diversen Interventionsfeld zu belegen. Als denkbare Endpunkte könnten neben Mortalität und Morbidität, auch Perioperative Komplikationen definiert werden.

Weiterführend muss evaluiert werden, ob die in dieser Studie gefundene nicht ausreichende Tiefe der Narkose während der Auflösung des Kapnoperitoneums, ein häufig auftretendes Phänomen darstellt. Es müsste durch weitere Studien ausgeschlossen werden, dass dieses Phänomen auch bei anderen Operationen, welche auf die Einrichtung eines Kapnoperitoneums angewiesen sind, auftritt. Weiterführend sollte der Frage nachgegangen werden, ob die HRV als Marker für die Extubationsbereitschaft

des Patienten genutzt werden kann. Wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben, musste in dieser Studie kein Patient aufgrund einer zu frühen Extubation nachbeatmet werden. Zukünftige Studien müssen auf Grundlage des in dieser Studie gefundenen Zusammenhangs zwischen dem SDNN und der Extubation des Patienten der Fragestellung präziser nachgehen.

## 4.3 Diskussion der spontanen Ereignisse

Diese Studie untersucht, mit welcher Wahrscheinlichkeit die HRV-Parameter SDNN, RMSSD, LF, HF und LF/HF Ratio die intraoperative Gabe von Medikamenten, sogenannte spontane Ereignisse bei 31 männlichen Patienten, während der Allgemeinanästhesie einer radikalen Prostatektomie mittels des roboter-assistierten Operationssystem Da-Vinci im Universitätsklinikum Mannheim anzeigen.
Die Aufgabe des Anästhesisten ist es, die intraoperative Homöosthase des Patienten in einem optimalen Rahmen zu erhalten, um unter anderem Stressreize und Hämodynamische Entgleisungen zu vermeiden.[192] Das hierfür geeignete Management bedarf, wie in Kapitel 1.1 beschrieben, der Zuhilfenahme verschiedener Medikamente. Wie in Kapitel 1.7 beschrieben, ist das Wissen um den Einfluss dieser Medikamente auf das VNS von äußerster Bedeutung. Erste Untersuchungen des Einflusses der häufig intraoperativ gegebenen Medikamente auf die HRV ergaben eine Einschätzung der zu erwartenden Effekte auf das VNS. Es konnte gezeigt werden, dass Opioide sympatholytisch wirken [145] und Hypnotika parasympatholytisch.[132] Ergänzend wurde auch der Einfluss von Sympathomimetika [60] und Sympatholytika [150] auf die HRV beschrieben. Die Untersuchungen der Einflüsse der Medikamente auf die HRV wurden jedoch im Rahmen der Einleitung des Patienten in die Narkose [132, 145], oder im Tierversuch [150] durchgeführt. Es wurde bis heute jedoch nicht untersucht, ob die HRV die spontane intraoperative Gabe von Medikamenten während der Allgemeinanästhesie signifikant anzeigt. Darüber hinaus fehlt die Untersuchung des Einflusses von Akrinor® auf das VNS und damit auf die HRV.
Das wichtigste Ergebnis dieser Studie zeigt, dass die HRV die Wirkung der für die Narkosesteuerung essenziellen Medikamente auf das VNS signifikant anzeigt. Darüber hinaus scheint die HRV neben der Wirkung auch die Ursache der Indikationsstellung der Medikamentengabe anzuzeigen. Weiterführend konnte nachgewiesen werden, dass die Applikation von Akrinor® keinen Einfluss auf das VNS hat. Es lässt sich

schlussfolgern, dass die HRV als Überwachungsparameter zur präzisen und ursachenadaptierten Gabe der für die Narkosesteuerung essenziellen Medikamente eingesetzt werden kann.

### 4.3.1 Diskussion der Methoden

Auf Grund der in Kapitel 2.1 beschriebenen, für alle Untersuchungen identischen Stichprobe, gelten auch für die ROC-Analyse der spontanen Ereignisse dieselben Limitationen. Die logistischen Hindernisse, welche die Stichprobengröße bedingen, wurden bereits in Kapitel 4.1.1 ausführlich besprochen. Die Erfassung des Zeitpunktes der intraoperativen Gabe von Medikamenten erfolgte, wie in Kapitel 2.3.3 beschrieben, händisch. So konnten die spontanen Ereignisse einem exakten 5 Minuten HRV-Intervall zugeordnet werden. Im Gegensatz zu der Erfassung der definierten Ereignisse war der Zeitpunkt des Eintretens der spontanen Ereignisse unbekannt. Es musste vermieden werden, Medikamentengaben zu verpassen, um so Interaktionen mit anderen zu analysierenden Ereignissen auszuschließen. Ohne die hervorragende Mitarbeit des anästhesiologischen Teams wäre dieses nicht möglich gewesen. Bevor der behandelnde Anästhesist ein Medikament verabreichte, benachrichtigte er den Doktoranden, welcher den Zeitpunkt der Gabe notierte. Nur so konnten alle medikamentösen Interventionen den einzelnen 5 Minuten HRV-Intervallen korrekt zugeordnet werden.
Die statistische Auswertung mittels ROC-Analyse erfolgte nach Rücksprache mit einem Statistiker und wurde orientierend an Funcke et al. [19] an unsere Fragestellung angepasst.

### 4.3.2 Diskussion der ROC-Analyse der spontanen Ereignisse

Das Analgetikum Sufentanil findet schon während der Einleitung des Patienten in die Narkose Anwendung. In diesem Zusammenhang konnte bereits in Kapitel 4.2 nachgewiesen werden, dass die HRV die Gabe der Medikamente Sufentanil und Propofol im Kontext der Einleitung des Patienten signifikant anzeigt. Weiterführend konnte gezeigt werden, dass die HRV mit dem Parameter SDNN auch die spontane intraoperative Gabe von Sufentanil signifikant anzeigt. Vorangegangene Studien haben im Zusammenhang mit der Gabe von Fentanyl eine Reduktion der sympathischen Aktivität des VNS gefunden.[145, 147] Vettorello et al. [147] beschrieben, dass sich dieser Einfluss über die Reduktion der LF-Komponente und der Abnahme der LF/HF Ratio der HRV während der Einleitung äußert. Diesen Zusammenhang konnte im Rahmen der intra-

operativen Gabe nicht bestätigt werden. Es ist zu betonen, dass sich unsere Beobachtung auf die Sufentanil-Gabe im Verlauf der Allgemeinanästhesie bezieht und nicht auf die Gabe während der Einleitung des Patienten. Die im Kapitel 4.2 beschriebene generelle Suppression des VNS während der Narkose scheint auch hier eine Differenzierung der Effekte durch die frequenzabhängigen Parameter der HRV zu verhindern. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der SDNN über die Beschreibung der Gesamtvariabilität des VNS die Sufentanil-Gabe signifikant anzeigt. Jeanne et al. [110] werfen die wichtige Frage auf, ob im Rahmen der Untersuchung die direkten pharmakologischen Effekte der Opioide auf die HRV gemessen werden oder ausschließlich die Reaktion des VNS auf die analgetische Wirkung. Die Beantwortung der Frage ist von äußerster Relevanz, denn wenn die HRV die Reaktion des VNS auf die analgetische Wirkung der Opioide wiedergibt, kann geschlussfolgert werden, dass die HRV auch als Indikator für die Analgesie des Patienten genutzt werden könnte. Wie in Kapitel 1.7 beschrieben, konnte bereits in mehreren Studien bestätigt werden, dass der HRV-Parameter HF dazu in der Lage ist, die Antwort des Patienten auf einen nozizeptiven Reiz während der Allgemeinanästhesie wiederzugeben.[114-116] Dieses ist mit den Parametern der Standardüberwachung bis heute nicht möglich. Auffällig ist in diesem Zusammenhang, dass in dieser Studie der SDNN und nicht die HF-Komponente der HRV die Sufentanil-Gabe signifikant anzeigt. Es sollte diskutiert werden, ob der SDNN unter dem Einfluss der Narkose möglicherweise Vorteile gegenüber der HF aufweist. Der SDNN unterscheidet sich vor allem durch seine mathematisch simplere und damit weniger fehleranfällige Erfassung der HF-Komponente.

Zusätzlich zu der Kontrolle der Analgesie des Patienten, ist die Wahrung einer adäquaten Narkosetiefe von äußerster Bedeutung. Das hierfür verwendete Hypnotikum Propofol findet nicht nur im Rahmen der Einleitung Anwendung, sondern wird zusätzlich zum inhalativen Anästhetikum Sevofluran auch währen der Narkose eingesetzt. Wie in Kapitel 4.1 beschrieben, lässt die HRV als Überwachungsparameter wichtige Rückschlüsse auf die Narkosetiefe zu. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass eine signifikant positive Korrelation zwischen der Narkosetiefe und der HRV existiert. Folglich ist zu erwarten, dass die HRV auch die Gabe von Hypnotika signifikant anzeigt. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Ereignis die Gabe von Propofol signifikant durch den HRV-Parameter SDNN angezeigt wird. Unsere Beobachtung bestätigt die Feststellung von Deutschman et al. [136], dass Propofol einen generell hemmenden Ein-

fluss auf die HRV ausübt. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass das Ereignis der Gabe von Propofol auch signifikant durch den HRV-Parameter LF/HF Ratio angezeigt wird. Dieses lässt eine präzisere Aussage über die beeinflussten Komponenten des VNS zu. Es bestätigt die Annahme von Galletly et al. [137] und Kanaya et al. [132], dass Propofol primär den Parasympathikus hemmt.

Neben der analgetischen Komponente spielt auch die Beeinflussung der Hämodynamischen Situation des Patienten eine entscheidende Rolle. Die Steuerung dieser erfolgt vor allem über die Beeinflussung des Sympathikus. Zur Inhibition des sympathischen Einflusses, mit dem Ziel der Blutdrucksenkung, werden Sympatholytika wie Clonidin und Urapidil verwendet. Tank et al. [150] beschrieben den Einfluss von Clonidin auf die HRV über die Beeinflussung der frequenzabhängigen Parameter LF, HF und die LF/HF Ratio in Mäusen. Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Urapidil über die LF/HF Ratio auch im Menschen signifikant angezeigt wird und die Annahmen aus dem Tierversuch bestätigen. Die Senkung der Katecholamin Konzentration im Plasma durch Clonidin scheint, trotz der supprimierenden Wirkung der Narkose auf das VNS, durch die frequenzabhängigen Parameter wiedergegeben zu werden. Gleiches gilt für das Urapidil, dessen Einfluss auf die HRV bis heute nur ungenügend untersucht worden ist. Es konnte auch hier nachgewiesen werden, dass die Gabe signifikant durch die LF/HF Ratio angezeigt wird. Die HRV ist folglich dazu in der Lage neben der Detektion operativer Einflüsse auf den Sympathikus, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, auch die medikamentöse Inhibition signifikant anzuzeigen. Dieses unterstreicht die Plausibilität der diskutierten Ergebnisse und verdeutlicht die klinisch relevanten Fähigkeiten der HRV als Überwachungsparameter.

Neben der Inhibition des Sympathikus kann es auch erforderlich werden ihn zu stimulieren, mit dem Ziel der Blutdrucksteigerung. Als körpereigener exzitatorischen Neurotransmitter des sympathischen Systems kann Noradrenalin auch als Medikament verwendet werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Noradrenalin Gabe von den HRV-Parametern RMSSD, HF und LF signifikant angezeigt wird. Im Gegensatz zur parasympathischen Aktivität, welche eindeutig über den RMSSD und die HF-Komponente der HRV wiedergegeben wird [60], lässt sich die sympathische Aktivität nur schwer anhand eines einzelnen HRV-Parameters beschreiben [56]. Es wird angenommen das die LF-Komponente der HRV zumindest teilweise durch die sympathische Aktivität moduliert wird.[38] Eine genaue Ausführung dieses Sachverhalts findet sich in Kapitel 1.5.4. Auch in unseren Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die

LF-Komponente der HRV die Gabe von Noradrenalin signifikant anzeigt. Des Weiteren konnte jedoch festgestellt werden, dass auch die für die parasympathische Aktivität charakteristischen Parameter RMSSD und HF die Gabe von Noradrenalin signifikant anzeigen. Die Komplexen Interaktionen der beiden Effektor Systeme des VNS lassen keine direkte Begründung dieses kontroversen Ergebnisses zu.[193] Um zu verstehen warum unsere Ergebnisse einen signifikanten Zusammenhang zwischen den parasympathischen Parametern und einer sympathomimetischen Medikation zeigen, muss die Methodik der Datenerhebung betrachtet werden. Wie in Kapitel 2.3 erläutert, erfolgte die Erfassung der HRV-Parameter über das 5 Minuten Intervall, welches das zu beschreibende Ereignis umschließt. Es ist folglich davon auszugehen, dass die Wirkung des Ereignisses erfasst wird. Dies konnte von uns über die beobachtete Veränderung der LF bestätigt werden. Darüber hinaus muss auch berücksichtigt werden, dass das Ereignis der Noradrenalin Gabe nicht zufällig erfolgte, sondern einer medizinischen Indikation unterlag. Die Indikationsstellung beruhte primär auf einer therapiebedürftigen Hypotension des Patienten. Diese Hypotension kann mittels HRV in Form einer parasympathischen Aktivierung detektiert werden.[194] Es ist folglich möglich, dass mit der Erhebung der HRV während des Ereignisses nicht nur die Wirkung der Noradrenalin Gabe signifikant angezeigt wird, sondern auch die Aktivität des Parasympathikus, welche zur Indikationsstellung der Gabe geführt hat. Die Detektion der Ursache der Indikation mittels der HRV-Parameter RMSSD und HF betont das bereits hervorgehobene Potential der HRV für die Nutzung als Überwachungsparameter zur präzisen und ursachenadaptierten Gabe der für die Narkosesteuerung essenziellen Medikamente.

Interessant ist die Tatsache, dass das Ereignis Akrinor® von keinem HRV-Parameter signifikant angezeigt wird. Akrinor® ist, wie in Kapitel 1.2 beschrieben, eine Wirkstoffkombination aus Cafedrin (Theophyllin + Norephedrin) und Theodrenalin (Theophyllin + Noradrenalin). Es erscheint auf den ersten Blick nicht plausibel, warum in diesem Zusammenhang kein HRV-Parameter die Gabe des auch hier enthaltenen Noradrenalins signifikant anzeigt. Eine mögliche Begründung findet sich in der Konzentration der Wirkstoffe des Akrinor®s. Das Wirkstoff Verhältnis zwischen Cafedrin und Theodrenalin beträgt 1:20. Die geringere Dosis an Noradrenalin scheint keinen Einfluss auf die HRV zu haben. Es lässt sich schlussfolgern, dass die Gabe von Akrinor® zwar den Blutdruck in gewünschtem Maße steigert [195], jedoch intraoperativ keinen messbaren Einfluss auf das VNS ausübt. Dieses ist ein in der Literatur noch nicht beschriebenes

Ergebnis und von bedeutendem Nutzen. Es konnte gezeigt werden, dass alle anderen in unserer Studie verwendeten Medikamente mit dem Ziel der Blutdruck Beeinflussung Einfluss auf das VNS ausüben. Es ist jedoch wünschenswert, dass mit dem singulären Ziel der Blutdruck Steigerung nicht zusätzlich die sympathische Komponente des VNS unspezifisch stimuliert wird. Diese hätte in Form einer Überstimulation, wie in Kapitel 1.6 beschrieben, weitreichend negative Folgen für den Organismus. Die zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse lässt die Aussage zu, dass die HRV auch die Wirkung der für die Narkosesteuerung essenziellen Medikamente auf das VNS signifikant anzeigt. Darüber hinaus scheint die HRV neben der Wirkung auch die Ursache der Indikationsstellung der Medikamentengabe anzuzeigen. Somit kann die HRV einen wichtigen Beitrag zur präzisen und ursachenadaptierten Narkoseführung leisten. Weiterführend konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Akrinor® während der Allgemeinanästhesie keinen Einfluss auf das VNS hat.

### 4.3.3 Ausblick

Diese Studie konnte zeigen, dass die HRV die Wirkung der für die Narkosesteuerung essenziellen Medikamente auf das VNS signifikant anzeigt.[139] Es lässt sich Schlussfolgern, dass die HRV als Überwachungsparameter zur präzisen und ursachenadaptierten Gabe der für die Narkosesteuerung essenziellen Medikamente eingesetzt werden kann. Diese wichtigen Erkenntnisse stellen die Grundlage für zukünftige Studien dar, welche die exakten Zusammenhänge durch präzise Studienmodelle weiter untersuchen. Es müsste insbesondere der spannenden Frage, ob die HRV auch als Indikator für die Analgesie des Patienten genutzt werden kann, n zukünftigen Studien verstärkt nachgegangen werden. Auf Grundlage der in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge zwischen der Sufentanil-Gabe und dem HRV-Parameter SDNN, sollte diskutiert werden, ob dieser unter dem Einfluss der Narkose möglicherweise Vorteile gegenüber der in diesem Kontext häufig verwendeten HF-Komponente der HRV aufweist. Gleiches spricht für die Vermutung, dass die HRV neben der Wirkung auch die Ursache der Indikationsstellung der hämodynamisch wirksamen Medikamente anzuzeigen scheint. Zukünftige Studien müssen die Frage klären, ob die HRV auch die hämodynamische Situation des Patienten präziser anzeigt als die üblichen Standardüberwachungsparameter. Nicht zuletzt sollte dem in dieser Studie nachgewiesenen fehlenden Einfluss des Medikamentes Akrinor® auf das VNS in weiteren Studien nachgegangen werden. Für die Validierung dieser Entdeckung bedarf es einer präziseren Evaluation unter Ausschluss von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

# 5 ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund und Fragestellung:** Das Ziel der Studie ist es, unter klinischen Bedingungen den Übereinstimmungsgrad zwischen der Herzfrequenzvariabilität (HRV), dem Narcotrend Index des Elektroenzephalografie (EEG) basierten Narcotrend-Monitors zur Erfassung der Narkosetiefe und der Alveolärkonzentration des Inhalationsanästhetikums Sevofluran (MAC) zu untersuchen. Das zweite Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die HRV die für die Narkose-führung und Intervention essenziellen und damit definierten Ereignisse anzeigt. Das dritte Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die HRV die intraoperative Gabe von Medikamenten, sogenannte spontane Ereignisse, anzeigt.

**Material Methoden:** Diese nicht verblindete, explorative Studie erfasst die intraoperative HRV, den Narcotrend Index und den MAC bei 31 männlichen Patienten, während der radikalen Prostatektomie mittels des roboter-assistierten Operations-system Da-Vinci im Universitätsklinikum Mannheim. Der Übereinstimmungsgrad wurde anhand der repeated measures correlation mit dem R-Paket (rmcorr) berechnet und anhand des rmcorr Koeffizient (rrm) dargestellt. Die Wahrscheinlichkeiten wurden anhand der Receiver operating characteristics (ROC) und die sich daraus ergebene area under the curve (AUC) berechnet.

**Ergebnisse:** Der Narcotrend Index korreliert über alle Messwerte signifikant mit dem zeitabhängigen Parameter der HRV, der Standardabweichung der Mittelwerte der RR-Intervalle (SDNN) und den frequenzabhängigen Parametern low frequency (LF) und der low frequency/high frequency ratio (LF/HF Ratio). Der MAC korreliert über alle Messwer-te signifikant negativ mit den HRV-Parametern SDNN, LF und LF/HF Ratio. Zusätzlich korreliert der Narcotrend Index über alle Messwerte signifikant negativ mit dem MAC. In der Gruppe der definierten Ereignisse werden die Einflüsse der Narkoseführung und der chirurgischen Intervention durch die HRV-Parameter SDNN, LF und der LF/HF Ratio signifikant angezeigt. In der Gruppe der spontanen Ereignisse wurde die Gabe der Medikamente durch die HRV-Parameter RMSSD, SDNN, LF und der LF/HF Ratio signifikant angezeigt.
Das Ereignis der Gabe von Akrinor® wurde durch keinen HRV-Parameter angezeigt.

**Schlussfolgerung:** Die Herzfrequenzvariabilität lässt Rückschlüsse auf die zentrale Sedierung während der Allgemeinanästhesie zu. Die apparativ komplexe Erfassung des Narcotrend Index zur Überwachung der Narkosetiefe während der Allgemeinanästhesie könnte durch die simple Erfassung der Herzfrequenzvariabilität ergänzt werden. Die HRV ist darüber hinaus dazu in der Lage die Einflüsse, der für die Narkoseführung und chirurgische Intervention essenzieller Ereignisse auf das vegetative Nervensystem (VNS) des Patienten anzuzeigen. Spezifischer konnte gezeigt werden, dass die Tiefe der Narkose während der Auflösung des Kapnoperitoneums nicht ausreichend die sympathische Stressreaktion des VNS unterdrückt hat. Die Studie liefert folglich neue Hinweise dafür, dass die HRV als Überwachungsparameter genutzt werden kann, um die Narkosetiefe intraoperativ an Stressoren anzupassen. Es konnte festgestellt werden, dass vor allem der einfach zu kalkulierende, zeitbasierte Parameter SDNN während der Narkose von großer Bedeutung zu sein scheint. Die Studie leistet somit einen wichtigen Beitrag zur weiteren Evaluation der richtigen kontextbezogenen Anwendung der einzelnen HRV-Parameter. Die HRV ist auch dazu in der Lage die Wirkung der für die Narkosesteuerung essenziellen Medikamente auf das VNS anzuzeigen. Darüber hinaus scheint die HRV neben der Wirkung auch die Ursache der Indikationsstellung der Medikamentengabe wiederzugeben. Weiterführend konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Akrinor keinen Einfluss auf das VNS hat. Es lässt sich Schlussfolgern, dass die HRV als Überwachungsparameter zur präzisen und ursachenadaptierten Gabe der für die Narkosesteuerung essenziellen Medikamente eingesetzt werden kann.

# 6 LITERATURVERZEICHNIS


1. Fujiwara Y, Kurokawa S, Asakura Y, Wakao Y, Nishiwaki K, Komatsu T: Correlation between heart rate variability and haemodynamic fluctuation during induction of general anaesthesia: comparison between linear and non-linear analysis. *Anaesthesia,* 62**:** 117-121, 2007 10.1111/j.1365-2044.2006.04933.x

2. 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,* 76**:** 1212-1223, 2021 10.1111/anae.15501

3. McKeage K, Perry CM: Propofol. *CNS drugs,* 17**:** 235-272, 2003

4. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D: Propofol. *Drugs,* 50**:** 513-559, 1995

5. Tonner P: Balanced anaesthesia today. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology,* 19**:** 475-484, 2005

6. Steffey EP, Mama KR, Brosnan RJ: Inhalation anesthetics. *Veterinary anesthesia and analgesia***:** 297-331, 2015

7. Larsen R, Annecke T: *Anästhesie*, Elsevier Health Sciences, 2018

8. Benrath J, Kozek-Langenecker S, Hüpfl M, Lierz P, Gustorff B: Anaesthesia for brachytherapy--51/2 yr of experience in 1622 procedures. *British Journal of Anaesthesia,* 96**:** 195-200, 2006 10.1093/bja/aei301

9. Sternitzke N, Schieffer H, Rettig G, Bette L: Die beeinflussung der herz-kreislauf-dynamik durch die theophyllin-verbindung cafedrin und theodrenalin sowie durch ihre kombination. *Herz Kreislauf,* 8**:** 401-412, 1984

10. Müller H, Brähler A, Börner U, Boldt J, Stoyanov M, Hempelmann G: Hemodynamic effects following bolus administration of different vasopressive agents for blood pressure stabilization during peridural anesthesia. *Regional-anaesthesie,* 8**:** 43-49, 1985

11. Lowenthal D, Matzek K, MacGregor T: Clinical pharmacokinetics of clonidine. *Clinical Pharmacokinetics,* 14**:** 287-310, 1988

12. Dooley M, Goa KL: Urapidil. *Drugs,* 56**:** 929-955, 1998

13. Ward M, Langton JA: Blood pressure measurement. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical care and Pain,* 7**:** 122-126, 2007

14. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al.: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension,* 45**:** 142-161, 2005

15. Cockings J, Webb R, Klepper I, Currie M, Morgan C: Blood pressure monitoring—Applications and limitations: An analysis of 2000 incident reports. *Anaesthesia and Intensive Care,* 21**:** 565-569, 1993

16. Kommula LK, Bansal S, Umamaheswara Rao GS: Analgesia Nociception Index Monitoring During Supratentorial Craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology,* 31**:** 57-61, 2019 10.1097/ana.0000000000000464

17. Loggia ML, Juneau M, Bushnell MC: Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. *PAIN®,* 152**:** 592-598, 2011

18. Möltner A, Hölzl R, Strian F: Heart rate changes as an autonomic component of the pain response. *Pain,* 43**:** 81-89, 1990

19. 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,* 127**:** 272-283, 2017 10.1097/aln.0000000000001670

20. Kent CD, Domino KB: Depth of anesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology,* 22**:** 782-787, 2009

21. Evans J, Bithell J, Vlachonikolis I: Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *British Journal of Anaesthesia,* 59**:** 1346-1355, 1987

22. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Geeraerts T: Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integrated Blood Pressure Control,* 7**:** 49, 2014

23. Schmidt G, Müller J, Bischoff P: Measurement of the depth of anaesthesia. *Der Anaesthesist,* 57**:** 9-30, 32, 2008

24. Claeys MA, Gepts E, Camu F: Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *BJA: British Journal of Anaesthesia,* 60**:** 3-9, 1988

25. Goddard N, Smith D: Unintended awareness and monitoring of depth of anaesthesia. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain,* 13**:** 213-217, 2013

26. Somchai A: Monitoring for depth of anesthesia: a review. *J Biomed Graph Comput,* 2**:** 119, 2012

27. Messina AG, Wang M, Ward MJ, Wilker CC, Smith BB, Vezina DP, et al.: Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 10**:** Cd007272, 2016 10.1002/14651858.CD007272.pub2

28. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology,* 89**:** 980-1002, 1998 10.1097/00000542-199810000-00023

29. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Grundmann U, Shafer SL, Wilhelm W: Application of Bispectral Index and Narcotrend index to the measurement of the electroencephalographic effects of isoflurane with and without burst suppression. *Anesthesiology,* 101**:** 847-854, 2004 10.1097/00000542-200410000-00008

30. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology,* 86**:** 836-847, 1997 10.1097/00000542-199704000-00014

31. Ellerkmann RK, Soehle M, Kreuer S: Brain monitoring revisited: what is it all about? *Best practice & research Clinical anaesthesiology,* 27**:** 225-233, 2013

32. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A: Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews***:** Cd003843, 2007 10.1002/14651858.CD003843.pub2

33. Lee HC, Ryu HG, Park Y, Yoon SB, Yang SM, Oh HW, et al.: Data Driven Investigation of Bispectral Index Algorithm. *Scientific Reports,* 9**:** 13769, 2019 10.1038/s41598-019-50391-x

34. Davis H, Davis PA, Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: CHANGES IN HUMAN BRAIN POTENTIALS DURING THE ONSET OF SLEEP. *Science,* 86**:** 448-450, 1937 10.1126/science.86.2237.448

35. Kreuer S, Wilhelm W: The Narcotrend monitor. *Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology,* 20**:** 111-119, 2006 10.1016/j.bpa.2005.08.010

36. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W: Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology,* 99**:** 34-41, 2003 10.1097/00000542-200307000-00009

37. Wrobel M, Kreuer S, Schlaich N, Thielen T, Larsen R, Wilhelm W: Narcotrend or BIS monitoring during sevoflurane-remifentanil anaesthesia-a comparison with a standard practice group: A-120. *European Journal of Anaesthesiology (EJA),* 22**:** 33, 2005

38. Berntson GG, Bigger JT, Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al.: Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology,* 34**:** 623-648, 1997 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x

39. Hon EH, Lee ST: ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 87**:** 814-826, 1963

40. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology,* 59**:** 256-262, 1987 10.1016/0002-9149(87)90795-8

41. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, et al.: Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology,* 60**:** 1239-1245, 1987 10.1016/0002-9149(87)90601-1

42. Darwin C: The expression of emotions in man and animals. New York, NY: D. Appleton. 1872

43. Langley JN: The autonomic nervous system (Pt. I). 1921

44. Jose AD, Collison D: The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular Research,* 4**:** 160-167, 1970 10.1093/cvr/4.2.160

45. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, 3rd, Wager TD: A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 36**:** 747-756, 2012 10.1016/j.neubiorev.2011.11.009

46. Hamaad A, Lip GY, MacFadyen RJ: Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Annals of Medicine,* 36**:** 448-461, 2004 10.1080/07853890410015810

47. Kezdi P, Geller E: Baroreceptor control of postganglionic sympathetic nerve discharge. *American Journal of Physiology,* 214**:** 427-435, 1968 10.1152/ajplegacy.1968.214.3.427

48. Eckberg DL: The human respiratory gate. *Journal of Physiology,* 548**:** 339-352, 2003 10.1113/jphysiol.2002.037192

49. Grossman P, Stemmler G, Meinhardt E: Paced respiratory sinus arrhythmia as an index of cardiac parasympathetic tone during varying behavioral tasks. *Psychophysiology,* 27**:** 404-416, 1990 10.1111/j.1469-8986.1990.tb02335.x

50. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ: Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *American Journal of Physiology,* 249**:** H867-875, 1985 10.1152/ajpheart.1985.249.4.H867

51. Porges SW: Respiratory sinus arrhythmia: Physiological basis, quantitative methods, and clinical implications. In: *Cardiorespiratory and cardiosomatic psychophysiology.* Springer, 1986, pp 101-115

52. Nicolini P, Ciulla MM, Asmundis CD, Magrini F, Brugada P: The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing and Clinical Electrophysiology,* 35**:** 621-637, 2012

53. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT, Jr.: Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology,* 10**:** 88-101, 2005 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x

54. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, et al.: Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and

metanalysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences,* 13**:** 299-307, 2009

55. Thayer JF, Hansen AL, Johnsen BH: The non-invasive assessment of autonomic influences on the heart using impedance cardiography and heart rate variability. In: *Handbook of behavioral medicine.* Springer, 2010, pp 723-740

56. Saul JP: Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *Physiology,* 5**:** 32-37, 1990

57. Malik M: Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Annals of Noninvasive Electrocardiology,* 1**:** 151-181, 1996

58. Anderson TA, Segaran JR, Toda C, Sabouri AS, De Jonckheere J: High-Frequency Heart Rate Variability Index: A Prospective, Observational Trial Assessing Utility as a Marker for the Balance Between Analgesia and Nociception Under General Anesthesia. *Anesthesia and Analgesia,* 130**:** 1045-1053, 2020 10.1213/ane.0000000000004180

59. Kleiger RE, Stein PK, Bigger Jr JT: Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology,* 10**:** 88-101, 2005

60. Thayer JF, Lane RD: A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders,* 61**:** 201-216, 2000 10.1016/s0165-0327(00)00338-4

61. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation,* 84**:** 482-492, 1991

62. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research,* 59**:** 178-193, 1986

63. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science,* 213**:** 220-222, 1981

64. Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, Peters J: Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology,* 82**:** 609-619, 1995 10.1097/00000542-199503000-00002

65. Cacioppo JT, Uchino BN, Berntson GG: Individual differences in the autonomic origins of heart rate reactivity: The psychometrics of respiratory sinus arrhythmia and preejection period. *Psychophysiology,* 31**:** 412-419, 1994

66. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, et al.: Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm,* 4**:** 1523-1529, 2007

67. Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD: Psychophysiological mechanisms in panic disorder: a correlative analysis of noradrenaline spillover, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables. *Psychosomatic Medicine,* 68**:** 8-16, 2006

68. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation,* 90**:** 1826-1831, 1994

69. Hopf H-B, Skyschally A, Heusch G, Peters J: Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists,* 82**:** 609-619, 1995

70. Selye H: *The stress of life*, 1956

71. Lazarus RS: *Stress and emotion: A new synthesis*, Springer publishing company, 2006

72. McEwen BS, Stellar E: Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine,* 153**:** 2093-2101, 1993

73. Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC: The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage,* 47**:** 864-871, 2009

74. McEwen BS: Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology,* 22**:** 108-124, 2000

75. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al.: Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology,* 24**:** 151-180, 2003

76. Dickerson SS, Kemeny ME: Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin,* 130**:** 355, 2004

77. Rivier C, Vale W: Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature,* 305**:** 325-327, 1983

78. Besedovsky HO, Del Rey A, Sorkin E, Da Prada M, Keller H: Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system. *Cellular Immunology,* 48**:** 346-355, 1979

79. Dragoş D, Tănăsescu MD: The effect of stress on the defense systems. *Journal of Medicine and Life,* 3**:** 10, 2010

80. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al.: A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 100**:** 1920-1925, 2003

81. Tracey KJ: The inflammatory reflex. *Nature,* 420**:** 853-859, 2002 10.1038/nature01321

82. Oke SL, Tracey KJ: The inflammatory reflex and the role of complementary and alternative medical therapies. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1172**:** 172-180, 2009

83. Tsigos C, Chrousos GP: Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research,* 53**:** 865-871, 2002

84. Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E: Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation,* 22**:** 6-19, 2015

85. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al.: Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 109**:** 5995-5999, 2012

86. Wirtz PH, von Känel R: Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease. *Current Cardiology Reports,* 19**:** 1-10, 2017

87. Choy E: Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology,* 51**:** v3-v11, 2012

88. Taylor AG, Goehler LE, Galper DI, Innes KE, Bourguignon C: Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. *Explore,* 6**:** 29-41, 2010

89. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ: Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology,* 12**:** 294-300, 2001

90. McEwen BS, Seeman T: Protective and damaging effects of mediators of stress: elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 896**:** 30-47, 1999

91. Huikuri HV, Stein PK: Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress in Cardiovascular Diseases,* 56**:** 153-159, 2013

92. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, et al.: Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology,* 79**:** 1645-1650, 1997

93. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al.: Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation,* 94**:** 2850-2855, 1996

94. Patel VN, Pierce BR, Bodapati RK, Brown DL, Ives DG, Stein PK: Association of holter-derived heart rate variability parameters with the development of congestive heart failure in the cardiovascular health study. *JACC: Heart failure,* 5**:** 423-431, 2017

95. Sleigh J, Donovan J: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia,* 82**:** 666-671, 1999

96. Huang HH, Chan HL, Lin PL, Wu CP, Huang CH: Time-frequency spectral analysis of heart rate variability during induction of general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia,* 79**:** 754-758, 1997 10.1093/bja/79.6.754

97. Desborough J: The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia,* 85**:** 109-117, 2000

98. Mandel-Portnoy Y, Levin MA, Bansilal S, Suprun M, Lin HM, Richardson LD, et al.: Low intraoperative heart rate volatility is associated with early postoperative mortality in general surgical patients: a retrospective case-control study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing,* 30**:** 911-918, 2016 10.1007/s10877-015-9792-6

99. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet,* 355**:** 773-778, 2000

100. Borsook D, George E, Kussman B, Becerra L: Anesthesia and perioperative stress: consequences on neural networks and postoperative behaviors. *Progress in Neurobiology,* 92**:** 601-612, 2010 10.1016/j.pneurobio.2010.08.006

101. Latson T, O'flaherty D: Effects of surgical stimulation on autonomic reflex function: assessment by changes in heart rate variability. *BJA: British Journal of Anaesthesia,* 70**:** 301-305, 1993

102. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H: The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesthesia and Analgesia,* 105**:** 1548-1560, 2007

103. Wesselink E, Kappen T, Torn H, Slooter A, Van Klei W: Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia,* 121**:** 706-721, 2018

104. Padley JR, Ben-Menachem E: Low pre-operative heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing,* 32**:** 245-252, 2018

105. Chamchad D, Arkoosh VA, Horrow JC, Buxbaum JL, Izrailtyan I, Nakhamchik L, et al.: Using heart rate variability to stratify risk of obstetric patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesia and Analgesia,* 99**:** 1818-1821, 2004

106. Bishop D, Cairns C, Grobbelaar M, Rodseth R: Heart rate variability as a predictor of hypotension following spinal for elective caesarean section: a prospective observational study. *Anaesthesia,* 72**:** 603-608, 2017

107. Hanss R, Bein B, Ledowski T, Lehmkuhl M, Ohnesorge H, Scherkl W, et al.: Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective

cesarean delivery. *Anesthesiology,* 102**:** 1086-1093, 2005 10.1097/00000542-200506000-00005

108. Hanss R, Bein B, Francksen H, Scherkl W, Bauer M, Doerges V, et al.: Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery. *Anesthesiology,* 104**:** 635-643, 2006 10.1097/00000542-200604000-00005

109. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B: Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva Anestesiologica,* 81**:** 480-489, 2014

110. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B: Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience,* 147**:** 91-96, 2009

111. Logier R, Jeanne M, Tavernier B: Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.* IEEE, 2006 pp 4303-4306

112. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I: Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanil. *Pediatric Anesthesia,* 23**:** 149-155, 2013

113. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al.: Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanil anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia,* 110**:** 1024-1030, 2013

114. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N: Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia,* 111**:** 627-629, 2013 10.1093/bja/aet111

115. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste J-Y, et al.: Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *British Journal of Anaesthesia,* 112**:** 715-721, 2014

116. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, Deram T, Maupain O, Montmayeur Verchere J, et al.: Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *BJA: British Journal of Anaesthesia,* 115**:** 890-895, 2015

117. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B: Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conference Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.* 2009 pp 1840-1843

118. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, Al Moubarik M, Chazot T, Laloë PA, et al.: The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter

during labor. *International Journal of Obstetric Anesthesia,* 21**:** 146-151, 2012 10.1016/j.ijoa.2012.01.001

119. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al.: A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med,* 36**:** 229-232, 2017 10.1016/j.accpm.2016.08.006

120. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M: Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing,* 32**:** 481-486, 2018

121. Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al.: Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: an unmatched case-control study. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine,* 38**:** 35-39, 2019

122. Jess G, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Meyer-Frieem CH: Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index: A randomised volunteer study. *European Journal of Anaesthesiology| EJA,* 33**:** 118-125, 2016

123. Issa R, Julien M, Decary E, Verdonck O, Fortier L-P, Drolet P, et al.: Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie,* 64**:** 828-835, 2017

124. Papaioannou V, Chouvarda I, Gaertner E, Benyamina M, Ferry A, Maurel V, et al.: Heart rate variability and cardiac baroreflex inhibition-derived index predicts pain perception in burn patients. *Burns,* 42**:** 1445-1454, 2016

125. Anderson TA: Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care. *Current Opinion in Anaesthesiology,* 30**:** 691-697, 2017 10.1097/aco.0000000000000530

126. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al.: Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *New England Journal of Medicine,* 365**:** 591-600, 2011

127. Harris M, Chung F: Complications of general anesthesia. *Clinics in Plastic Surgery,* 40**:** 503-513, 2013

128. Merry AF, Cooper JB, Soyannwo O, Wilson IH, Eichhorn JH: International standards for a safe practice of anesthesia 2010. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie,* 57**:** 1027-1034, 2010

129. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM: Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *BJA: British Journal of Anaesthesia,* 97**:** 85-94, 2006

130. Liu Q, Ma L, Chiu RC, Fan SZ, Abbod MF, Shieh JS: HRV-derived data similarity and distribution index based on ensemble neural network for measuring depth of anaesthesia. *PeerJ,* 5**:** e4067, 2017 10.7717/peerj.4067

131. Lee B-R, Won D-O, Seo K-S, Hyun JK, Lee S-W: Classification of wakefulness and anesthetic sedation using combination feature of EEG and ECG. *2017 5th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI).* IEEE, 2017 pp 88-90

132. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A: Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology,* 98**:** 34-40, 2003 10.1097/00000542-200301000-00009

133. Hsu CH, Tsai MY, Huang GS, Lin TC, Chen KP, Ho ST, et al.: Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica,* 50**:** 12-18, 2012 10.1016/j.aat.2012.03.002

134. Huhle R, Burghardt M, Zaunseder S, Wessel N, Koch T, Malberg H, et al.: Effects of awareness and nociception on heart rate variability during general anaesthesia. *Physiological Measurement,* 33**:** 207, 2012

135. Zhan J, Wu ZX, Duan ZX, Yang GY, Du ZY, Bao XH, et al.: Heart rate variability-derived features based on deep neural network for distinguishing different anaesthesia states. *BMC Anesthesiology,* 21**:** 66, 2021 10.1186/s12871-021-01285-x

136. Deutschman CS, Harris AP, Fleisher LA: Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesthesia and Analgesia,* 79**:** 373-377, 1994

137. Galletly D, Buckley D, Robinson B, Corfiatis T: Heart rate variability during propofol anaesthesia. *BJA: British Journal of Anaesthesia,* 72**:** 219-220, 1994

138. Scheffer G, Ten Voorde B, Karemaker J, Ros H, De Lange J: Effects of thiopentone, etomidate and propofol on beat-to-beat cardiovascular signals in man. *Anaesthesia,* 48**:** 849-855, 1993

139. Riznyk L, Fijalkowska M, Przesmycki K: Effects of thiopental and propofol on heart rate variability during fentanyl-based induction of general anesthesia. *Pharmacological Reports,* 57**:** 128-134, 2005

140. Win NN, Kohase H, Yoshikawa F, Wakita R, Takahashi M, Kondo N, et al.: Haemodynamic changes and heart rate variability during midazolam-propofol co-induction. *Anaesthesia,* 62**:** 561-568, 2007 10.1111/j.1365-2044.2007.04990.x

141. Nagasaki G, Tanaka M, Nishikawa T: The recovery profile of baroreflex control of heart rate after isoflurane or sevoflurane anesthesia in humans. *Anesthesia and Analgesia,* 93**:** 1127-1131, 2001

142. Nishiyama T: Changes in heart rate variability during anaesthesia induction using sevoflurane or isoflurane with nitrous oxide. *Anaesthesiol Intensive Ther,* 48**:** 248-251, 2016 10.5603/AIT.a2016.0041

143. Sato J, Saito S, Takahashi T, Saruki N, Tozawa R, Goto F: Sevoflurane and nitrous oxide anaesthesia suppresses heart rate variabilities during deliberate

hypotension. *European Journal of Anaesthesiology,* 18**:** 805-810, 2001 10.1046/j.1365-2346.2001.00926.x

144. Flacke JW, Davis LJ, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP: Effects of fentanyl and diazepam in dogs deprived of autonomic tone. *Anesthesia and Analgesia,* 64**:** 1053-1059, 1985

145. Zickmann B, Hofmann HC, Pottkämper C, Knothe C, Boldt J, Hempelmann G: Changes in heart rate variability during induction of anesthesia with fentanyl and midazolam. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,* 10**:** 609-613, 1996

146. Taneyama C, Goto H, Kohno N, Benson KT, Sasao J-i, Arakawa K: Effects of fentanyl, diazepam, and the combination of both on arterial baroreflex and sympathetic nerve activity in intact and baro-denervated dogs. *Anesthesia and Analgesia,* 77**:** 44-48, 1993

147. Vettorello M, Colombo R, De Grandis C, Costantini E, Raimondi F: Effect of fentanyl on heart rate variability during spontaneous and paced breathing in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica,* 52**:** 1064-1070, 2008

148. Kong HY, Lee JS, Seo SW, Cho SH, Kim SH, Chae WS, et al.: The effect of rocuronium on heart rate variability in diabetic patients. *Korean Journal of Anesthesiology,* 57**:** 165-169, 2009 10.4097/kjae.2009.57.2.165

149. Parlow JL, Bégou G, Sagnard P, Cottet-Emard JM, Levron JC, Annat G, et al.: Cardiac baroreflex during the postoperative period in patients with hypertension: effect of clonidine. *Anesthesiology,* 90**:** 681-692, 1999 10.1097/00000542-199903000-00008

150. Tank J, Jordan J, Diedrich A, Obst M, Plehm R, Luft FC, et al.: Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension,* 43**:** 1042-1047, 2004

151. Grassi G: Sympathomodulatory effects of antihypertensive drug treatment. *American Journal of Hypertension,* 29**:** 665-675, 2016

152. Eckberg DL: Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation,* 96**:** 3224-3232, 1997

153. Zander R, Mertzlufft F: Sauerstoffversorgung trotz Atemstillstandes. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie,* 29**:** 223-227, 1994

154. Bakdash JZ, Marusich LR: Repeated measures correlation. *Frontiers in Psychology,* 8**:** 456, 2017

155. Jordan D, Steiner M, Kochs EF, Schneider G: A program for computing the prediction probability and the related receiver operating characteristic graph. *Anesthesia and Analgesia,* 111**:** 1416-1421, 2010 10.1213/ANE.0b013e3181fb919e

156. Schneider G, Sebel PS: Monitoring depth of anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology| EJA,* 14**:** 21-28, 1997

157. Bahador N, Kortelainen J: A Robust Bimodal Index Reflecting Relative Dynamics of EEG and HRV With Application in Monitoring Depth of Anesthesia. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering,* 29**:** 2503-2510, 2021 10.1109/tnsre.2021.3128620

158. Ruiz-Padial E, Ibáñez-Molina AJ: Fractal dimension of EEG signals and heart dynamics in discrete emotional states. *Biological Psychology,* 137**:** 42-48, 2018

159. Schiecke K, Pester B, Piper D, Benninger F, Feucht M, Leistritz L, et al.: Nonlinear directed interactions between HRV and EEG activity in children with TLE. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* 63**:** 2497-2504, 2016

160. Villafaina S, Castro MA, Pereira T, Santos AC, Fuentes-García JP: Neurophysiological and autonomic responses of high and low level chess players during difficult and easy chess endgames–A quantitative EEG and HRV study. *Physiology and Behavior,* 237**:** 113454, 2021

161. Pardo-Rodriguez M, Bojorges-Valdez E, Yanez-Suarez O: Bidirectional intrinsic modulation of EEG band power time series and spectral components of heart rate variability. *Autonomic Neuroscience,* 232**:** 102776, 2021

162. Bahador N, Jokelainen J, Mustola S, Kortelainen J: Multimodal spatio-temporal-spectral fusion for deep learning applications in physiological time series processing: A case study in monitoring the depth of anesthesia. *Information Fusion,* 73**:** 125-143, 2021

163. Larsen LG, Wegger M, Lé Greves S, Erngaard L, Hansen TG: Emergence agitation in paediatric day case surgery: A randomised, single-blinded study comparing narcotrend and heart rate variability with standard monitoring. *European Journal of Anaesthesiology| EJA,* 39**:** 261-268, 2022

164. Huang HH, Lee YH, Chan HL, Wang YP, Huang CH, Fan SZ: Using a short-term parameter of heart rate variability to distinguish awake from isoflurane anesthetic states. *Medical and Biological Engineering and Computing,* 46**:** 977-984, 2008 10.1007/s11517-008-0342-y

165. Cardiology TFotESo: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation,* 93**:** 1043-1065, 1996

166. Buchheit M, Simon C, Viola AU, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G: Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise,* 36**:** 601-605, 2004

167. Heier T, Steen P: Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica,* 40**:** 1087-1100, 1996

168. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS: The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesthesia and Analgesia,* 92**:** 877-881, 2001

169. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al.: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists,* 87**:** 808-815, 1997

170. Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists,* 87**:** 842-848, 1997

171. Kertai MD, White WD, Gan TJ: Cumulative duration of “triple low” state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology,* 121**:** 18-28, 2014

172. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE, Investigators C: Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology,* 16**:** 13-20, 2005

173. Filipovic M, Jeger R, Probst C, Girard T, Pfisterer M, Gürke L, et al.: Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology,* 42**:** 1767-1776, 2003

174. Filipovic M, Jeger RV, Girard T, Probst C, Pfisterer M, Gürke L, et al.: Predictors of long-term mortality and cardiac events in patients with known or suspected coronary artery disease who survive major non-cardiac surgery. *Anaesthesia,* 60**:** 5-11, 2005 10.1111/j.1365-2044.2004.03996.x

175. Picker O, Scheeren T, Arndt J: Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. *British Journal of Anaesthesia,* 87**:** 748-754, 2001

176. Lotz C, Kehl F: Volatile anesthetic-induced cardiac protection: molecular mechanisms, clinical aspects, and interactions with nonvolatile agents. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,* 29**:** 749-760, 2015

177. Li F, Yuan Y: Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiology,* 15**:** 1-12, 2015

178. Weber NC, Goletz C, Huhn R, Grueber Y, Preckel B, Schlack W, et al.: Blockade of anaesthetic-induced preconditioning in the hyperglycaemic myocardium: the regulation of different mitogen-activated protein kinases. *European Journal of Pharmacology,* 592**:** 48-54, 2008

179. Qian B, Yang Y, Yao Y, Liao Y, Lin Y: Upregulation of vascular endothelial growth factor receptor-1 contributes to sevoflurane preconditioning-mediated cardioprotection. *Drug Design, Development and Therapy,* 12**:** 769, 2018

180. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC: Volatile Anesthetics Mimic Cardiac Preconditioning by Priming the Activation of Mitochondrial

KATPChannels via Multiple Signaling Pathways. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists,* 97**:** 4-14, 2002

181. Petrashevskaya NN, Koch SE, Bodi I, Schwartz A: Calcium cycling, historic overview and perspectives. Role for autonomic nervous system regulation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology,* 34**:** 885-896, 2002

182. Lan X, Yang D, Xie S, Zhao Z: Effects of Full Inhalation of Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia on Hemodynamics, Serum Myocardial Enzymes, and Myocardial Markers in Elderly Patients Undergoing Hysterectomy. *Biomed Res Int,* 2021**:** 9983988, 2021 10.1155/2021/9983988

183. Shinall MC, Arya S, Youk A, Varley P, Shah R, Massarweh NN, et al.: Association of preoperative patient frailty and operative stress with postoperative mortality. *JAMA surgery,* 155**:** e194620-e194620, 2020

184. Raw D, Beattie J, Hunter J: Anaesthesia for spinal surgery in adults. *British Journal of Anaesthesia,* 91**:** 886-904, 2003

185. Sato N, Kawamoto M, Yuge O, Suyama H, Sanuki M, Matsumoto C, et al.: Effects of pneumoperitoneum on cardiac autonomic nervous activity evaluated by heart rate variability analysis during sevoflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Surgical Endoscopy,* 14**:** 362-366, 2000

186. Janda M, Bajorat J, Schubert A, Hofmockel R: Changes in heart rate variability during endotracheal intubation and laryngeal mask insertion. *Anesthesiology,* 103**:** A29, 2005

187. O'leary E, Hubbard K, Tormey W, Cunningham A: Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *British Journal of Anaesthesia,* 76**:** 640-644, 1996

188. Freise H, Van Aken H: Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia,* 107**:** 859-868, 2011

189. Fan S-Z, Cheng Y-J, Liu C-C: Heart rate variability--a useful non-invasive tool in anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Sinica,* 32**:** 51-56, 1994

190. Lin I-M, Tai L, Fan S-Y: Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology,* 91**:** 206-211, 2014

191. Kaczmarek J, Chawla S, Marchica C, Dwaihy M, Grundy L, Sant'Anna GM: Heart rate variability and extubation readiness in extremely preterm infants. *Neonatology,* 104**:** 42-48, 2013

192. Franks N, Lieb W: Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature,* 367**:** 607-614, 1994

193. Levy MN: Brief reviews: sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation Research,* 29**:** 437-445, 1971

194. Hanss R, Bein B, Weseloh H, Bauer M, Cavus E, Steinfath M, et al.: Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology,* 104**:** 537-545, 2006 10.1097/00000542-200603000-00022

195. Clemens K, Quednau I, Heller A, Klaschik E: Impact of cafedrine/theodrenaline (Akri-nor®) on therapy of maternal hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery: a retrospective study. *Minerva Ginecologica,* 62**:** 515, 2010

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Journal of Clinical Monitoring and Computing veröffentlicht / 13 Juli 2024.

Keim, O. C., Bolwin, L., Feldmann, Jr, R. E., Thiel, M., & Benrath, J. (2024). Heart rate variability as a predictor of intraoperative autonomic nervous system homeostasis. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 38(6), 1305-1313.

# 7 TABELLARISCHER ANHANG

## 7.1 Informationsschrift

**UMM** Universitätsmedizin Mannheim, 68135 Mannheim

Klinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Thiel

-Schmerzzentrum-
Leiter: Prof. Dr. med. J. Benrath

Telefon: +49 621 383-2608
Telefax: +49621383-3826
www.umm.de/schmerzambulanz

**Stressmessung unter Allgemeinanästhesie mittels Herzfrequenzvariabilität**

**Informationsschrift für Patienten**

Sehr geehrter Patient,
mit diesem Schreiben laden wir Sie ein, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Bitte lesen Sie sich die folgenden Informationen sorgfältig durch. Sie können dann entscheiden, ob Sie teilnehmen möchten oder nicht. Lassen Sie sich ausreichend Zeit und stellen Sie den Studienmitarbeitern alle Fragen, die für Sie wichtig sind. Die Studie wird eigenfinanziert.

**Welches Ziel verfolgt die Studie?**
Ziel der Studie ist es, Zusammenhänge zwischen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) des Cerebral State Index (CSI), des Bispectral Index (BIS) und des Narcotrends während einer Operation unter Narkose nachzuweisen. Es soll gezeigt werden, dass die Herzfrequenzvariabilität aufgezeichnet, ausgewertet und nutzbar gemacht werden kann. Die aufgezeichneten Daten sollen die Narkosetiefe und die Aktivität des Nervensystems beschrieben. Außerdem wird versucht, während der Operation Ereignisse zu erkennen, welche Einfluss auf das Nervensystem nehmen. Ziel ist es zu prüfen, ob diese Ereignisse durch den Arzt beeinflusst werden können.

**Wie läuft die Studie ab?**

Für Sie steht in naher Zukunft eine Prostataentfernung (Prostatektomie) hier im Universitätsklinikum Mannheim an. Über diese werden/wurden Sie im Vorfeld separat aufgeklärt. Die Studie beeinflusst in keiner Weise diese Operation. Die Studie wird vom Anfang bis Ende der Narkose ihre Operation nahezu unbemerkt begleiten.

Die Studie besteht aus zwei Untersuchungen. In der ersten Untersuchung werden Ihnen, direkt im Anschluss Ihres Aufklärungsgesprächs, verschiedene Elektroden auf die Brust geklebt. Diese dienen zur Messung der von Ihrem Herz erzeugten elektrischen Ströme. Diese Ströme werden für den behandelnden Anästhesisten als EKG (Elektrokardiogramm) sichtbar gemacht. Über zwei Geräte werden die Signale auf unterschiedlichen Wegen empfangen. Ziel ist die Aufzeichnung Ihrer HRV im Ruhezustand.

Direkt vor der Operation werden Ihnen, parallel zum Beginn der Narkose, erneut Elektroden auf die Brust geklebt. Auch hier werden die elektrischen Ströme Ihres Herzens gemessen. Das erzeugte EKG dient zur Routineüberwachung Ihrer Herzfunktion. Die Studie macht sich die routinemäßige Messung der Herzströme zu Nutze. Ziel ist die Aufzeichnung Ihrer HRV während der Operation.

Parallel zur HRV Messung, wird sowohl der CSI, der BSI und als auch der Narcotrend über die Anlage eines Stirnbands gemessen. Dieses leitet, ähnlich wie die Messmethode der HRV, über Elektroden Hirnströme ab. Die Geräte CSI, BSI und Narcotrend ermöglicht die Bestimmung Ihrer Narkosetiefe.

Nach dem erfolgreichen Abschluss der Operation werden Sie, begleitet von einem Team aus Ärzten und Pflegepersonal, aus der Narkose erwachen. Die Messungen dauern bis zu diesem Zeitpunkt an. Nach dem Erwachen ist die Studie für Sie beendet.

**Habe ich einen persönlichen Nutzen?**

Die Messung des CSI, BSI und die Werte des Narcotrend ermöglicht es dem behandelnden Arzt, Ihre Narkosetiefe während der Operation laufend zu überwachen. Routinemäßig kommt Patienten diese Möglichkeit nicht zu Gute. Diese erweiterte Überwachung stellt für Sie bei Teilnahme an der Studie einen individuellen Nutzen da.

Nicht zu vernachlässigen ist der Nutzen, welchen Sie für kommende Operationen an Ihren Mitmenschen erzeugen. Ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, ermöglicht in Zukunft eine verbesserte Überwachung des vom Patienten erfahrenen Stresses.

Eine Reduktion des erfahrenen Stresses, kann zu noch besseren Resultaten für Patienten nach Operationen führen.
Soweit Sie es wünschen, Ihnen nach Veröffentlichung der Studie eine schriftliche Fassung zur Verfügung gestellt.

**Welche Risiken sind mit der Teilnahme verbunden?**

Die Daten werden aus der klinischen Routine heraus gewonnen. Folglich bestehen dieselben Risiken für die studienbedingen Untersuchungen, welche auch in der anästhetischen Aufklärung erwähnt werden. Die Studie nutzt mit der EKG und CSI, BIS und Narcotrend Ableitung nur einen Baustein der üblichen Überwachungsmethoden. Es ist durch die Ableitung, außer einer geringfügigen Rötung der Haut durch die aufgeklebten Elektroden, mit keinen Nebenwirkungen zu rechnen.

**Informationen zum Datenschutz**

Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten. Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter[1] Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls an die med3d GmbH weitergegeben. Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur bei Rücktritt von der Studie zum Zweck der Datenvernichtung. Sobald es nach dem Forschungs- oder Statistikzweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert[2]. Die während der Studie erhobenen Daten werden nach Studienabschluss vernichtet und bis zum Abschluss der Datenauswertung aufbewahrt**.**

[1] „Pseudonymisierung“ ist die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert aufbewahrt und unterliegen technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden.
[2] „Anonymisierung“ ist das Verändern personenbezogener Daten in der Weise, dass die betroffene Person nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Kosten- oder Zeitaufwand identifiziert werden kann.

Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet.

Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen (s.u.) Auskunft über die von Ihnen gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.
Der Verantwortliche für die studienbedingte Erhebung personenbezogener Daten ist:

*Prof. Dr. Justus Benrath*
*Schmerzambulanz*
*Universitätsklinikum Mannheim,*
*Theodor-Kutzer-Ufer 1-3,*
*68167 Mannheim*

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich an folgenden Datenschutzbeauftragten der Einrichtung wenden:

Universitätsklinikum Mannheim GmbH
-Datenschutzbeauftragter-
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
datenschutzbeauftragter@umm.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:
Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Baden- Württemberg
Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart
Königstraße 10a, 70173 Stuttgart
Tel.: 0711/61 55 41 – 0
Fax: 0711/61 55 41 – 15
E-Mail: poststelle@lfdi.bwl.de
Internet: http://www.baden-wuerttemberg.datenschutz.de

**Freiwilligkeit / Rücktritt**

Die Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig. Falls Sie teilnehmen möchten, bitten wir Sie, die beiliegende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie können diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen möchten, wenden Sie sich bitte an die Studienleitung oder das Sie behandelnde Personal. Bei einem Widerruf können Sie entscheiden, ob die von Ihnen studienbedingt erhobenen Daten gelöscht werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen. Auch wenn Sie einer weiteren Verwendung zunächst zustimmen, können Sie nachträglich Ihre Meinung noch ändern und die Löschung der Daten verlangen; wenden Sie sich dafür bitte ebenfalls an die Studienleitung oder das Sie behandelnde Personal. Beachten Sie, dass Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind oder Daten, die bereits anonymisiert wurden, nicht mehr auf Ihren Wunsch gelöscht werden können.

**Entstehen mir durch die Teilnahme Kosten? / Erhalte ich eine Bezahlung bzw. Aufwandsentschädigung?**

Die Studienteilnahme ist für Sie kostenlos. Sie erhalten allerdings auch keine Bezahlung.

**Weitere Informationen**

Für weitere Informationen sowie für Auskünfte über allgemeine Ergebnisse und den Ausgang der Studie steht Ihnen als Leiter der Studie Herr Prof. Dr. Benrath Email: Justus.Benrath@umm.de zur Verfügung.

**Für Ihre Teilnahme an diesem Forschungsprojekt wären wir Ihnen dankbar!**

## 7.2 Einwilligungserklärung

**UMM** Universitätsmedizin Mannheim, 68135 Mannheim

Klinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Thiel

-Schmerzzentrum-
Leiter: Prof. Dr. med. J. Benrath

Telefon: +49 621 383-2608
Telefax: +49621383-3826
www.umm.de/schmerzambulanz

Mannheim, den

**Stressmessung unter Allgemeinanästhesie mittels Herzfrequenzvariabilität**

**Einwilligungserklärung**

Ich habe die Informationsschrift gelesen und wurde zudem mündlich durch _____ über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Risiken ausführlich und verständlich aufgeklärt. Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs hatte ich die Gelegenheit, Fragen zu stellen. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich stimme der Teilnahme an der Studie freiwillig zu. Für meine Entscheidung hatte ich ausreichend Zeit. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

**Datenschutz**

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten verarbeitet werden sollen. Die Verarbeitung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a der Datenschutz-Grundverordnung folgende Einwilligungserklärung voraus:
Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass meine in der Studie erhobenen Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit[3], zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecken in pseudonymisierter Form aufgezeichnet,

[3] Gemäß Art. 9 Abs. 1 DSGVO handelt es sich bei Gesundheitsdaten um personenbezogene Daten besonderer Kategorie in deren Verarbeitung der Studienteilnehmer ausdrücklich einwilligen muss. Gleiches gilt für Daten, aus denen die rassische und ethnische Herkunft , politische Meinungen, religiöse

ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form an das Universitätsklinikum Mannheim und die med3d GmbH weitergegeben werden können, u.U. auch in Länder mit geringeren Anforderungen an den Datenschutz als in der Europäischen Union. Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen.
Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird mein Name ebenfalls nicht genannt. Die personenbezogenen Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Die Daten werden nach Studienabschluss vernichtet und bis zum Abschluss der Datenauswertung aufbewahrt. Mir ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Die Rechtmäßigkeit der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird davon nicht berührt. In diesem Fall kann ich entscheiden, ob die von mir erhobenen Daten gelöscht werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen.

_____ _____

Ort, Datum Name, Vorname des Teilnehmers (in Druckbuchstaben)

_____

Unterschrift des Teilnehmers

**Aufklärende Person**

Der Patient/Proband wurde von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich dem Patienten/Probanden ausgehändigt.

_____ _____

Ort, Datum Name, Vorname der aufklärenden Person (in Druckbuchstaben)

_____

Unterschrift der aufklärenden Person

oder weltanschauliche Überzeugungen oder die Gewerkschaftszugehörigkeit hervorgehen, sowie für die Verarbeitung von genetischen Daten, biometrischen Daten zur eindeutigen Identifizierung einer natürlichen Person, Daten zum Sexualleben oder zur sexuellen Orientierung.

# 8 LEBENSLAUF

## PERSONALIEN

| | |
|---|---|
| Name und Vorname: | Keim, Ole Carl |
| Geburtsdatum: | 19.08.1997 |
| Geburtsort: | Hamburg |
| Familienstand: | ledig |
| Vater: | Olaf Horst Keim |
| Mutter: | Dr. Gesche Etta Marie Keim |

## SCHULISCHER WERDEGANG

| | |
|---|---|
| 2007 – 2015 | Gymnasium Heidberg, Hamburg |
| 3.07.2015 | Abitur |

## UNIVERSITÄRER WERDEGANG

| | |
|---|---|
| WS 2016/17 | Beginn des Studiums Humanmedizin<br>an der Universität Heidelberg, Medizin Fak. Mannheim |
| 05.09.2018 | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 2018 – 2023 | Hauptstudium |
| 07.10.2021 | 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 08.12.2023 | 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

# 9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich den folgenden Personen meinen herzlichen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Justus Benrath, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, seine stete Hilfsbereitschaft und die vielfältigen Anregungen, die mir eine kritische Auseinandersetzung mit der Thematik ermöglichten. Durch das entgegengebrachte Vertrauen und aufrichtige Interesse an meinem Fortkommen gelang eine effiziente Fertigstellung dieser Dissertation. Die zahlreichen Diskussionen auf inhaltlicher und persönlicher Ebene werden mir stets als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Die Zusammenarbeit gab mir die Möglichkeit, mich menschlich und fachlich weiterzuentwickeln und legte den Grundstein für meinen weiteren Werdegang.

Herrn Dr. Robert Feldmann danke ich sehr für die kritische Auseinandersetzung mit meinem Themenkomplex. Seine differenzierten Anmerkungen sowie die fachlichen Diskussionen haben das Projekt sehr bereichert.

Frau Francine Geis danke ich für den kritischen Austausch und die überaus hilfreiche Unterstützung in statistischen Fragen.

Herrn Lennart Bolwin danke ich für die enge Beratung und Unterstützung bei der Datenanalyse.

Des Weiteren möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Dr. Benjamin Gerber für die gewissenhafte Einarbeitung in die Thematik und die notwendigen Prozesse bedanken. Sein persönliches Engagement hat die Voraussetzungen für eine reibungslose intraoperative Datenerfassung geschaffen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Wolfgang Fraedrich. Er hat mir während meiner Schulzeit mit großem persönlichem Einsatz zahlreiche Forschungsreisen und Teilnah-

men am Wettbewerb „Jugend forscht“ ermöglicht. Ohne seine Fähigkeit, die Begeisterung für naturwissenschaftliche Themen an die junge Generation weiterzugeben, wäre diese Dissertation so nicht entstanden.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin, Frau Dr. Lenja Weber für Ihre moralische Unterstützung und den menschlichen Rückhalt während der Erstellung dieser Dissertation. Ohne ihre Geduld, den ständigen fachlichen Diskurs, ihre hilfreiche Unterstützung und ihr liebevolles Verständnis in dieser Zeit, wäre eine Arbeit in diesem Umfang nicht möglich gewesen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, Dr. Gesche Keim und Olaf Keim, die mich während meiner gesamten Ausbildung begleitet haben. Ihre Unterstützung und ihr prägender Einfluss reichen weit über die Anfertigung der Dissertation hinaus und haben mir seit jeher Kraft und Mut gegeben, Neues zu wagen und Begonnenes zu vollenden. Dafür bin ich ihnen unendlich dankbar.