

Anaesthesiologie
<https://doi.org/10.1007/s00101-022-01206-8>
Eingegangen: 18. April 2022
Überarbeitet: 5. August 2022
Angenommen: 25. August 2022

© Der/die Autor(en) 2022



Potenzieller Einfluss der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflex (NFRT) auf die Mortalitäts- und Delirinzidenz beim kritisch kranken Patienten: eine retrospektive Kohortenanalyse

B. Schick¹ · S. Schmid¹ · B. Mayer² · D. Wagner¹ · S. Walter³ · S. Gruss³ · B. Jungwirth¹ · E. Barth¹

¹Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Sektion Interdisziplinäre Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; ²Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ³Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Sektion medizinische Psychologie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund

Knapp über 10% der kritisch kranken Patienten versterben innerhalb eines Jahres nach einer intensivstationären Therapie [4]. Besonders betroffen sind Patienten, die ein Delir erleiden [21]. Sowohl die Mortalität als auch das Auftreten eines Delirs werden dabei durch Art und Dosierung der applizierten Analgetika und Hypnotika im Rahmen der intensivstationären Komplexbehandlung beeinflusst [2, 26]. Besonderes Augenmerk muss auf die Gruppe der Intensivpatienten gelegt werden, die ihre Schmerzen nicht selbst kommunizieren können und eine tiefe Analgosedierung benötigen. Zur Schmerzeinschätzung mittels etablierter Schmerzerfassungsskalen kommt bei dieser Patientengruppe die Notwendigkeit, Parameter wie Herzfrequenz, Tränenfluss etc., die durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden können, in die Interpretation der Schmerzen einzubeziehen [1, 3, 19]. Dies birgt das Risiko einer Fehleinschätzung des Analgesieniveaus. Daher gewinnen Verfahren zur Objektivierung nozizeptiver Vorgänge zunehmend an Bedeutung [8, 9, 11, 18, 34]. Eines dieser Verfahren ist die Messung der RIII-

Komponente der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT). Die Höhe der Reizschwelle korreliert dabei u. a. mit der Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus [8, 9]. Hohe Reizschwellen sind bei hohen Analgetikadosierungen zu erwarten, niedrige Reizschwellen entsprechend bei einer geringeren Analgetikadosis. Weiterhin besteht eine Assoziation zwischen Sedierungstiefe, Schmerzniveau und NFRT [8, 9, 11, 15, 23, 31, 34]. Vor allem bei tiefer Analgosedierung ist nicht nur die Schmerzeinschätzung limitiert, sondern auch ein strukturiertes Delirscreening nicht immer zuverlässig möglich [35]. Daher war das Ziel der vorliegenden Studie zu überprüfen, ob eine Assoziation zwischen der Höhe der NFRT als Surrogatparameter nozizeptiver Vorgänge und indirekt des Analgosedierungs-niveaus und der Mortalität in einem heterogenen Kollektiv kritisch kranker, analgosedierter, mechanisch beatmeter und nichtmitteilungsfähiger Patienten besteht. Weiterhin wurde die Hypothese überprüft, ob die Höhe der NFRT mit dem Auftreten eines Delirs korreliert.

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00101-022-01206-8>) enthält weitere Tabellen.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Methodik

Studiendesign

Nach positivem Votum der Ethikkommission der Universität Ulm (Amendment 2 zum Ethikantrag 284/18) erfolgte eine retrospektive Kohortenanalyse eines Pilotdatensatzes einer zwischen November 2018 und März 2020 am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Interdisziplinäre Operative Intensivstation), durchgeführten prospektiven Studie. Dabei wurden 144 kritisch kranke, analgosedierte, mechanisch beatmete und nichtmitteilungsfähige Patienten eingeschlossen. Alle Patienten wurden auf der interdisziplinären operativen Intensivstation behandelt, was die Heterogenität des Datensatzes erklärt. Die Patienten wurden mittels einfacher Randomisierung in 2 Gruppen eingeteilt. In Gruppe A (Grundlage der retrospektiven Datenanalyse) wurde ergänzend zur Schmerzerfassung mittels der Behavioral Pain Scale (BPS) die NFRT gemessen. Gruppe B (Daten nicht berichtet) erhielt eine Schmerzerfassung ausschließlich mittels der BPS.

Messung der NFRT

Die Messung der Reizschwelle des NFR zielt darauf ab, die Erregbarkeit der spinalen Anteile des Schmerzverarbeitungssystems zu untersuchen. Der afferente Reflexbogen besteht aus A_δ- und C-Fasern. Die elektrische Stimulation des für die Auslösung des Reflexes verantwortlichen N. tibialis erfolgt über an der medialen Plantarfläche angebrachte Elektroden. Die stimulierten A_δ- und C-Fasern vermitteln die Reizweiterleitung an das Rückenmark. Dort erfolgt die polysynaptische Verschaltung des Reizes, was zu einer Aktivierung von Motoneuronen (efferenter Reflexanteil) führt. Die resultierende Reizantwort wird über ein Oberflächenelektromyogramm am M. tibialis anterior erfasst [10, 14, 15]. Für eine umfassende Erklärung wird an dieser Stelle auf die zitierten Referenzen verwiesen. Aufgrund der inkonsistenten Datenlage wurden folgende Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die NFRT in die Regressionsanalyse einbezogen (■ Tab. 1):

Die erste Messung, sowohl der NFRT als auch der BPS, erfolgte innerhalb von

Hintergrund: Mortalität und Delirinzidenz werden beim kritisch kranken Patienten durch das Analgosedierungsregime beeinflusst. Je tiefer die Sedierung, je höher die Dosis applizierter Analgetika, desto schwieriger ist die Einschätzung von Schmerz und Sedierungsgrad. Daher gewinnen apparative Messverfahren, wie die Messung der Reizschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT), zunehmend an Bedeutung.

Ziel der Arbeit: Ziel der vorliegenden Studie ist es, eine mögliche Assoziation zwischen der Höhe des nozizeptiven Flexorenreflexes, der Mortalität und dem Auftreten eines Delirs zu untersuchen.

Material und Methodik: Durch die retrospektive Analyse eines 57 Intensivpatienten umfassenden Pilotdatensatzes der interdisziplinären operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm, erhoben zwischen November 2018 und März 2020, wurde in einem adjustierten logistischen Regressionsmodell eine mögliche Assoziation zwischen NFRT, Mortalität und Delirinzidenz berechnet. Je nach Cut-off-Wert ergeben sich Reizschwellenkorridore mit folgenden Vergleichspaaren: < 20 mA vs. 20–40 mA/20–50 mA/20–60 mA, > 40 mA vs. 20–40 mA, > 50 mA vs. 20–50 mA, > 60 mA vs. 20–60 mA. Die Ergebnisdarstellung erfolgt als Odds Ratios, bereinigt um Alter, Geschlecht, Größe, TISS-28, SAPS II, RASS, BPS und die verwendeten Analgetika. Die Schmerzerfassung erfolgte in der untersuchten Gruppe standardisiert mittels der Behavioral Pain Scale sowie ergänzend durch die NFRT-Messung.

Ergebnisse: Es konnte eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu einer Mortalitätszunahme bei einer NFRT > 50 mA gegenüber dem Reizschwellenkorridor von 20–50 mA ermittelt werden (OR 3.3, KI: 0,89–12,43, $p=0,07$). Eine Tendenz zu einer Reduktion der Delirhäufigkeit trat bei einer NFRT < 20 mA gegenüber einem Reizschwellenkorridor von 20–40 mA auf (OR 0.40, KI: 0,18–0,92, $p=0,03$).

Diskussion: Anhand der Höhe der NFRT kann zum aktuellen Zeitpunkt keine Empfehlung zur Anpassung des verwendeten Analgosedierungsregimes beim kritisch kranken, nichtmitteilungsfähigen Intensivpatienten gegeben werden. Die Beobachtung einer Tendenz hin zu einer Zunahme der Mortalität bei hohen Reizschwellen bzw. einer Reduktion des Auftretens eines Delirs bei niedrigen Reizschwellen muss in standardisierten Studien überprüft werden.

Schlüsselwörter

Analgesie und Sedierung · Intensivpatient · Behavioral Pain Skala · Delirium · Schmerz

12 h nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die Messungen wurden bis zur Extubation und zur Beendigung der Analgosedierung der Patienten in individuellen Abständen durchgeführt. Wesentliches Kriterium für die Messungen war ein mindestens 30-minütiger Abstand zu vorausgegangenen medizinischen/pflegerischen Maßnahmen. Dies sollte eine mögliche Beeinflussung durch potenziell schmerzhafte Stimuli und damit eine Veränderung der NFRT weitestgehend reduzieren, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

Analgosedierungsregime

Analgetika

Die Patienten erhielten Remi- oder Sufentanil in einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung, mit dem Ziel, einen BPS-Wert von 3 bis 4 (keine bis leichte Schmerzen) zu erreichen. Ergänzend erhielten die Pa-

tienten, sofern keine Kontraindikationen bestanden, Metamizol über eine Spritzenpumpe in einer Dosierung von 4 g/24 h.

Hypnotika

Als sedierende Medikation erhielten alle Patienten entweder Propofol oder Lorazepam körperlsgewichtsadaptiert infundiert. Ziel war, eine Sedierungstiefe mit einem RASS-Wert ≥ -3 zu erreichen. Eine tiefere Sedierung wurde bei entsprechender medizinischer Indikation, wie beispielsweise einem schweren Schädel-Hirn-Trauma oder einem ARDS, angestrebt. Wir verweisen an dieser Stelle auf die bereits veröffentlichten Daten zur Abhängigkeit der NFRT vom gewählten Analgosedierungsregime [23].

Die Ziele der retrospektiven Analyse wurden wie folgt definiert:

- Besteht zwischen der Höhe der NFRT, gemessen innerhalb der ersten 4 Tage nach Aufnahme auf die Intensivsta-

Tab. 1 Potenzielle Einflussfaktoren auf die NFRT	
Alter	Mit zunehmendem Alter Anstieg der NFRT [22]
Geschlecht	Möglicherweise geringere NFRT bei Frauen [13]
Analgetika	Dosisabhängiger Anstieg der NFRT [8–10]
SAPS II, TISS 28	Erkrankungsschwere assoziiert mit Critical-Illness-Polyneuro- und Myopathie – potenzieller Einfluss auf die NFRT durch Störung der Nervenleitgeschwindigkeit [6, 16, 30]
Glucosekonzentration Insulindosis	Hyperglykämie als Risikofaktor für die Entstehung einer Critical-Illness-Polyneuro- und Myopathie [25, 29]
RASS	Indirekte Assoziation zwischen Sedierungstiefe und Höhe der NFRT [23]
BPS	Negative Assoziation zwischen BPS und NFRT [23]
SAPS II Simplified Acute Physiology Score II, TISS-28 Therapeutic Intervention Scoring System, RASS Richmond Agitation Sedation Scale, BPS Behavioral Pain Scale	

tion und der Mortalität, definiert als „verstorben während der intensivmedizinischen Behandlung“, eine Assoziation?

- Besteht zwischen der Höhe der NFRT, gemessen innerhalb der ersten 4 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation und der Delirinzidenz während des intensivstationären Aufenthaltes eine Assoziation?

Die Delirdiagnose (hypo-, hyperaktiv, Mischtyp) wurde aus der intensivstationären Verlaufsdokumentation extrahiert. Der dazu durchgeführte CAM-ICU wurde 3-mal täglich oder bei einer klinischen Veränderung durch geschultes ärztliches oder pflegerisches Personal erhoben. Der Endpunkt Mortalität wurde definiert als „verstorben während des intensivstationären Aufenthaltes“ und ebenfalls der Patientendokumentation entnommen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Reizschwellenmodulation

Bislang existieren kaum valide Daten, die anhand der Höhe der NFRT eine Bewertung der Analgesiequalität erlauben. Die verfügbare Evidenz zeigt, dass bei einer NFRT < 20 mA eine geringe Analgesie angenommen werden kann [11, 15]. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Studie ein Wert von 20 mA als untere Grenze für eine analgetisch ausreichende Behandlung angesehen. Ein oberer Grenzwert der NFRT, ab dem von einer zu exzessiven Analgesie gesprochen werden kann, konnte

bislang nicht definiert werden. Für die aktuelle Studie wurden daher 3 verschiedene obere Reizschwellen (> 40 mA, > 50 mA, > 60 mA) untersucht. Entsprechend den gewählten Cut-off-Werten ergeben sich Reizschwellenkorridore mit folgenden Vergleichspaaren:

- < 20 mA vs. 20–40 mA/20–50 mA/20–60 mA,
- > 40 mA vs. 20–40 mA,
- > 50 mA vs. 20–50 mA,
- > 60 mA vs. 20–60 mA.

Für die Endpunkte „Mortalität“ und „Delir“ gibt es bislang keine definierten Schwellenwerte der NFRT.

Fallzahl und Poweranalyse

Die Fallzahlberechnung der prospektiven Studie, als Grundlage der vorliegenden retrospektiven Analyse, erfolgte mittels GPower 3.1. Je Gruppe wurden 105 Patienten (NFRT + BPS/BPS solo) berechnet, um eine statistische Power von 80% mit einem zweiseitigen α -Niveau < 0,05 und einer Effektstärke von $d = 0,5$ zu erreichen. Aufgrund der SARS-CoV-2-bedingten Einschränkungen musste die Studie vor Erreichen der endgültigen Fallzahl beendet werden.

Statistische Analyse

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft EXCEL 2019® (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Die statistische Auswertung wurde mit SAS®, Version 9.4 (SAS Institute GmbH, Heidelberg, Deutschland) durchgeführt. Für die deskriptive Analy-

Tab. 2 Demografische Daten der Patienten	
Variable	Gesamtkollektiv
Anzahl an Patienten	$n = 57$
Alter (Jahre ^a)	61,0 (54,0–72,0)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	44 (77,2)
Weiblich	13 (22,8)
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (Tage ^a)	10,0 (5,0–19,0)
Intensivmedizinische Komplexbehandlung	
SAPS II ^a	36,0 (29,0–45,0)
TISS-28 ^a	19,0 (14,0–24,0)
Remifentanyl mg/d Median ^a	4,8 (0,0–7,2)
Sufentanyl mg/Tag, Median ^a	0,3 (0,1–0,5)
Propofol g/Tag, Median ^a	4,8 (3,4–4,8)
Mortalität, n (%)	6 (10,5)
Delirium, n (%)	17 (29,8)
Hyperaktiv	12 (21,1)
Hypoaktiv	1 (1,8)
Mischtyp	4 (7,0)
Aufnahmegrund auf die Intensivstation, n (%)	
Neurochirurgie	13 (22,8)
Viszeralchirurgie	15 (26,3)
Trauma	5 (8,8)
Kardiochirurgie	2 (3,5)
Gefäßchirurgie	4 (7,0)
Thoraxchirurgie	5 (8,8)
Akutes Lungenversagen	5 (8,8)
Urologie	7 (12,3)
Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie	1 (1,8)
SAPS II Simplified Acute Physiology Score, TISS-28 Therapeutic Intervention Scoring System-28 ^a Median und Interquartilsabstand	

se kategorialer Merkmale wurden Häufigkeiten berechnet, alle metrisch-skalierten Merkmale wurden mittels Median und Interquartilsabstand analysiert. Die Analyse der verbundenen Stichproben erfolgte nach Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test entweder mit dem gepaarten t-Test bzw. mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für verbundene Stichproben. Der Datensatz wurde dahingehend analysiert, dass jeweils Wertepaare

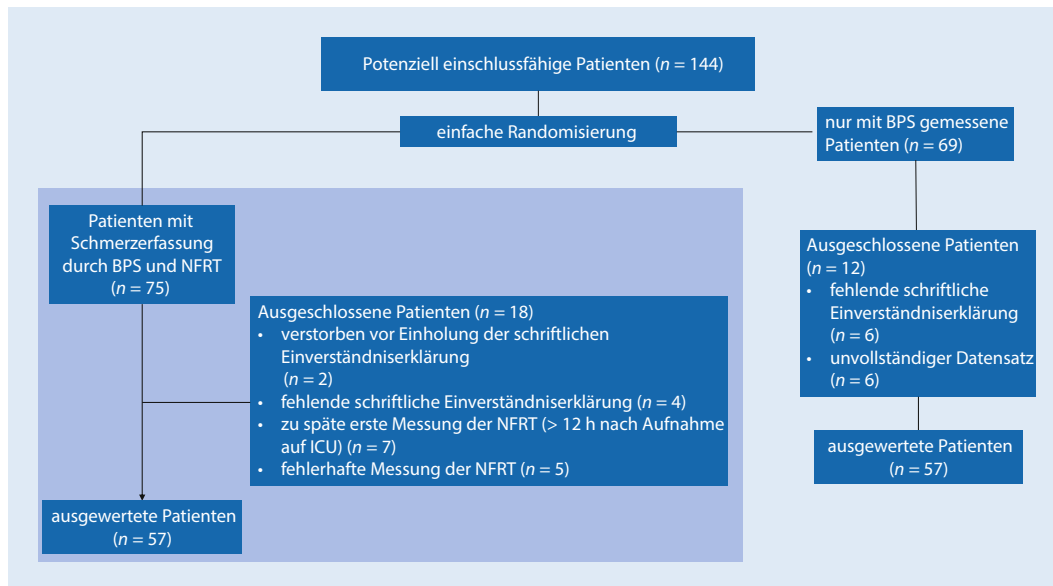


Abb. 1 ◀ Flussdiagramm. Alle Patienten, bei denen ergänzend zur BPS die NFRT gemessen wurde, wurden in der retrospektiven Analyse berücksichtigt

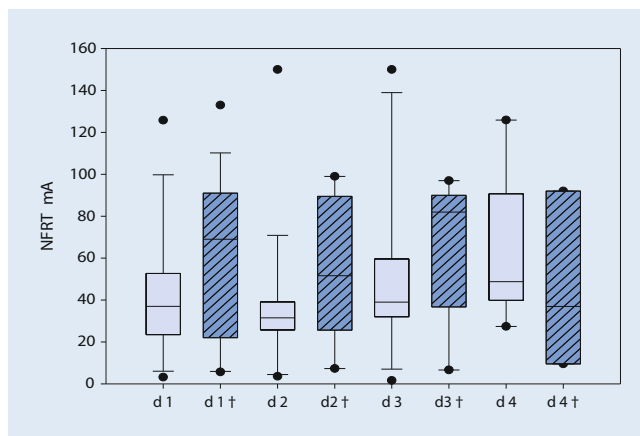


Abb. 2 ▲ Vergleich der medianen Reizschwellen zwischen nichtverstorbenen und verstorbenen Patienten. Abgebildet sind die medianen Reizschwellen der nichtverstorbenen ($n = 47$) und verstorbenen Patienten ($n = 6$) der ersten 4 Messtage ($d1$ = Aufnahmetag). Die nichtverstorbenen Patienten sind als *hellblaue, ungemusterte* Boxplots abgebildet, die verstorbenen Patienten als *blaue schraffierte* Boxplots ($*p < 0,05$, † = verstorben)

für die Tage 1 bis 3 verglichen wurden. Patienten, bei denen Messwerte nur bis Tag 2 generiert wurden, konnten somit nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Der Messtag 4 wurde aufgrund zu geringer Messwerte aus der Analyse der verbundenen Stichprobe ausgeschlossen. Die unverbundenen Stichproben wurden nach Testung auf Normalverteilung entweder mittelst-Test für unabhängige Stichproben oder Mann-Whitney-U-Test analysiert. Für die Evaluierung der Assoziation der NFRT mit Mortalität und Auftreten eines Delirs wurde aufgrund wiederholter Messungen pro Patient ein Modell generalisierter Schätzgleichungen (GEE) verwendet. Auf

diese Weise konnten die jeweils dichotomen Endpunkte (Mortalität und Auftreten eines Delirs) im Sinne einer logistischen Regression analysiert werden, mit der zusätzlichen Möglichkeit einer Adjustierung für demografische und klinische Parameter der Patienten. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt dementsprechend über die Odds Ratio (OR) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI). Für alle Analysen wurde ein exploratives, zweiseitiges Typ-1-Fehlerniveau von 5% angenommen.

Ergebnisse

Während des Untersuchungszeitraums wurde bei 75 Patienten ergänzend zur BPS die NFRT erfasst. Davon konnten 57 Patienten in die Datenauswertung eingeschlossen werden (Abb. 1). Die demografischen Angaben sind in Tab. 2 abgebildet. Die Anzahl an Messungen der NFRT war zwischen den Patienten unterschiedlich häufig (Zusatzmaterial online: Tab. 1).

Assoziation zwischen NFRT und Mortalität

In der Gruppe der verstorbenen Patienten war die gemessene Höhe der NFRT-Werte zwischen den Tagen 1 bis 3 vergleichbar hoch ($d_{1/2}$: $t = 1,19$, $p = 0,274$, $n = 8$, $d_{2/3}$: $p = 0,813$, $n = 8$, $d_{1/3}$: $t = 0,81$, $p = 0,442$, $n = 8$). Bei den nichtverstorbenen Patienten zeigten sich zwischen den Messtagen 1 bis 3 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede der NFRTs ($d_{1/2}$: $t = -0,021$, $p = 0,984$, $n = 30$, $d_{2/3}$: $p = 0,113$, $n = 30$, $d_{1/3}$: $t = -1,42$, $p = 0,167$, $n = 30$; Abb. 2). Auch im direkten Vergleich der beiden Gruppen konnte zwischen den Messtagen kein statistisch signifikanter Unterschied der NFRT festgestellt werden (Zusatzmaterial online: Tab. 2).

In Abb. 3 wurden die bei einer BPS von 3 bzw. 4 gemessenen NFRT-Werte

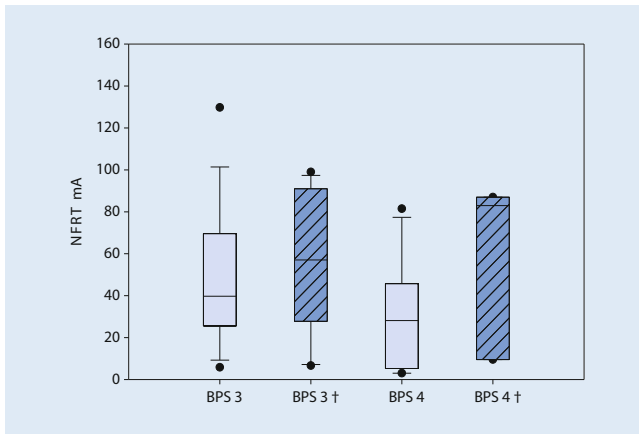


Abb. 3 ▲ Mediane Höhe der NFRT bei BPS-Werten von 3 und 4, differenziert nach nichtverstorbenen und verstorbenen Patienten. Abgebildet sind die kumulativen medianen Reizschwellen der nichtverstorbenen ($n=47$) und verstorbenen Patienten ($n=6$) der ersten 4 Messtage ($d1$ = Aufnahmetag). Die nichtverstorbenen Patienten sind als hellblaue, ungemusterte Boxplots abgebildet, die verstorbenen Patienten als blaue, schraffierte Boxplots ($*p < 0,05$, † = verstorben). NFRT nozizeptive Flexorenreflexschwelle, BPS Behavioral Pain Scale

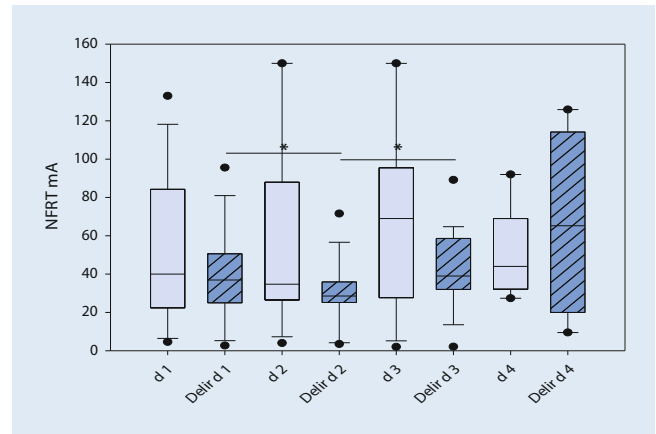


Abb. 4 ▲ Vergleich der medianen Reizschwellen zwischen nichtdeliranten und deliranten Patienten. Abgebildet sind die medianen Reizschwellen aller Patienten (nichtdelirant $n=38$, Delir $n=17$) der ersten 4 Messtage ($d1$ = Aufnahmetag). Die nichtdeliranten Patienten sind als hellblaue, ungemusterte Boxplots abgebildet, die deliranten Patienten als blaue, schraffierte Boxplots. ($*p < 0,05$). NFRT nozizeptive Flexorenreflexschwelle

der nichtverstorbenen und verstorbenen Patienten gegenübergestellt. Es zeigt sich sowohl zwischen den Gruppen als auch innerhalb der Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der NFRT (nichtverstorben – NFRT (mA) $BPS_{3/4}: t = 1,81, p = 0,091, n = 16$, Verstorben – NFRT (mA) $BPS_{3/4}: t = 1,14, p = 0,37, n = 3$). Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich jedoch, dass die verstorbenen Patienten bei einer BPS von 3 bzw. 4 statistisch nicht signifikante, aber höhere NFRT-Werte als nichtverstorbenene Patienten hatten (NFRT (mA), 95% KI bei BPS 3: nichtverstorben: 39,7 [25,6–69,5] vs. verstorben: 57,0 [27,8–91,0], $p = 0,367$, BPS 4: nichtverstorben: 28,1 [5,25–45,73] vs. verstorben: 83,0 [9,5–87,0], $p = 0,105$). Wie in **Tab. 3** dargestellt, erhielt die Gruppe der verstorbenen Patienten statistisch signifikant mehr Analgetika sowie Lormetazepam und war konsekutiv tiefer sediert. Weiterhin waren die verstorbenen Patienten statistisch signifikant schwerer erkrankt und hatten höhere Blutglukosekonzentrationen bzw. einen statistisch signifikant höheren Insulinbedarf.

Ergebnisse der logistischen Regression – Assoziation zwischen NFRT und Mortalität

Wurde eine NFRT > 50 mA gegenüber dem Reizschwellenkorridor von 20–50 mA gemessen, so konnte im Regressionsmodell eine Tendenz zu einer nichtsignifikanten Zunahme der Mortalität um den Faktor 3,3 ermittelt werden (OR = 3,32, 95%-KI 0,88–12,43, $p = 0,077$). Dieser Effekt blieb nach Adjustierung für verschiedene potenzielle Störvariablen bestehen (Zusatzmaterial online: Tab. 3). Bei einer NFRT > 60 mA, verglichen mit dem Reizschwellenkorridor von 20–60 mA, kam es zu einer nichtsignifikanten Zunahme der Mortalität um den Faktor 4,1 (adjustiert nach SAPS II, OR: 4,1, KI: 0,97–17,72, $p = 0,055$, Zusatzmaterial online: Tab. 3). Bei einer geringeren NFRT von > 40 mA, verglichen mit einem Reizschwellenkorridor von 20–40 mA, war die Veränderung der Mortalität im Sinne einer Zunahme, nach Adjustierung für die potenziellen Störgrößen, geringer (Zusatzmaterial online: Tab. 3). Bei einer NFRT < 20 mA zeigte sich, verglichen mit den Reizschwellenkorridoren 20–40 mA, 20–50 mA und 20–60 mA, keine Zunahme der Mortalität (Zusatzmaterial online: Tab. 3).

Die Delirinzidenz im Rahmen der intensivmedizinischen Komplexbehandlung ist u. a. vom gewählten Analgosedierungs-

regime abhängig. Daher wurde ihre Assoziation mit der Höhe der NFRT in der vorliegenden Studie untersucht.

Assoziation zwischen der Höhe der NFRT und dem Auftreten eines Delirs

Innerhalb der Gruppe der deliranten Patienten konnte zwischen den Messtagen 1 und 2 sowie 2 und 3 ein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der NFRT nachgewiesen werden (**Abb. 4**, $d_{1/2}$: Mdn $d_1 = 36,90$, Mdn $d_2 = 27,30$, $z = -3,05$, $p = 0,001$, $d_{2/3}$: $t = -3,38$, $p = 0,004$, $n = 17$, $d_{1/3}$: $t = 0,23$, $p = 0,820$, $n = 17$). Bei den nichtdeliranten Patienten kam es zwischen den Messtagen zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden ($d_{1/2}$: $t = -0,71$, $p = 0,488$, $n = 16$, $d_{2/3}$: $t = -0,81$, $p = 0,429$, $n = 16$, $d_{1/3}$: $t = -1,34$, $p = 0,199$, $n = 16$). Im direkten Vergleich beider Gruppen ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede in der Höhe der NFRT (Zusatzmaterial online: Tab. 2). In **Abb. 5** wurden die bei einer BPS von 3 bzw. 4 gemessenen NFRT-Werte der nichtdeliranten und deliranten Patienten gegenübergestellt. Innerhalb der Gruppe der nichtdeliranten sowie der deliranten Patienten konnte zwischen den gemessenen BPS-/NFRT-Werten kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Nicht-

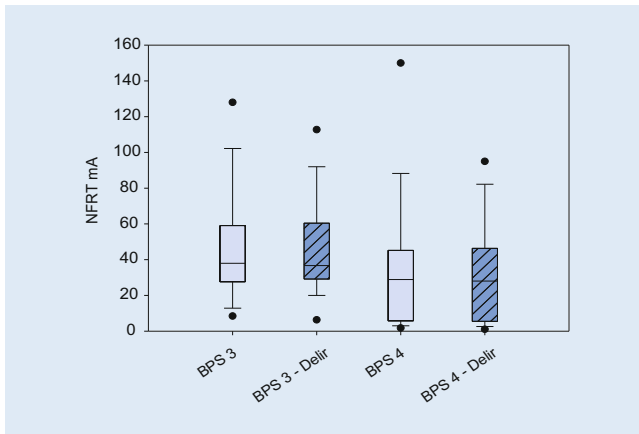


Abb. 5 ▲ Mediane Höhe der NFRT bei BPS-Werten von 3, 4 und 5, differenziert nach nichtdeliranten und deliranten Patienten. Abgebildet sind die kumulativen medianen Reizschwelle der nichtdeliranten ($n = 35$) und der deliranten Patienten ($n = 17$) der ersten 4 Messtage. Die nichtdeliranten Patienten sind als hellblaue, ungemusterte Boxplots abgebildet, die deliranten Patienten als blaue, schraffierte Boxplots. (* $p < 0,05$). NFRT nozizeptive Flexorenreflexschwelle, BPS Behavioral Pain Scale

delir: NFRT (mA) BPS_{3/4}: Mdn_{BPS3}: 40,10, Mdn_{BPS4}: 28,90, $z = -2,13$, $p = 0,034$, Delir: NFRT (mA) BPS_{3/4}: Mdn_{BPS3}: 40,80, Mdn_{BPS4}: 28,00, $z = -1,40$, $p = 0,174$). Ein direkter Vergleich der Gruppen erbrachte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in den gemessenen NFRT-BPS-Werten (NFRT (mA), 95 %-KI bei BPS 3: Nichtdelir: 37,97 [27,62–59,05] vs. Delir: 40,10 [31,15–55,30], $p = 0,773$, BPS 4: Nichtdelir: 28,9 [5,75–45,17] vs. Delir: 28,0 [5,75–46,30], $p = 0,857$). Delirante Patienten erhielten, wie in **Tab. 4** ersichtlich, statistisch höhere Dosierung an Remifentanyl. Nichtdeliranten Patienten wurde statistisch signifikant mehr Lorazepam appliziert, ohne messbaren Unterschied der Sedierungstiefe zwischen den Vergleichsgruppen.

Ergebnisse der logistischen Regression – Assoziation zwischen NFRT und Delir

Im logistischen Regressionsmodell wurde trotz geringer Fallzahl versucht, sich einem Schwellenwert zu nähern, ab dem eine Zu- oder Abnahme des Auftretens eines Delirs möglicherweise eintreten könnte. Nach Adjustierung für die entsprechenden Risikofaktoren wurde eine Abnahme des Auftretens eines Delirs bei einer NFRT < 20 mA gegenüber einem Reizschwellenkorridor von 20–40 mA wahrscheinlicher (OR 0,40, KI: 0,18–0,92, $p = 0,03$). Dieser Effekt blieb nach Adjustie-

rung für potenzielle Störvariablen bestehen (Zusatzmaterial online: Tab. 4). Wurde der Reizschwellenkorridor, bei gleichbleibender unterer Schwelle, von < 20 mA auf Werte > 40 bzw. > 50 mA (20–50 mA und 20–60 mA) adjustiert, konnte eine tendenziell aufgetretene Reduktion der Delirinzidenz, wie oben beschrieben, nicht mehr beobachtet werden (Zusatzmaterial online: Tab. 4).

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden, hypothesengenerierenden Studie geben erste Hinweise darauf, dass die Höhe der NFRT in einem Bereich über 50 mA möglicherweise mit einer Mortalitätszunahme assoziiert sein könnte. Die Delirinzidenz scheint bei niedrigen NFRT-Werten im Bereich um 20 mA beim Intensivpatienten u. U. abzunehmen.

Assoziation der Höhe der NFRT als Surrogatparameter der Nozizeption mit der Mortalität und dem Auftreten eines Delirs

Mit steigender Dosis an Analgetika und Zunahme der Sedierungstiefe werden das Auftreten eines Delirs sowie eine gesteigerte Mortalität wahrscheinlicher [5, 31, 32].

Die verstorbenen Patienten der vorliegenden Studie haben signifikant mehr Opiode erhalten als das Kollektiv der nicht-

verstorbenen Patienten. Die statistisch ermittelte Reizschwelle > 50 mA, ab der eine Mortalitätssteigerung im untersuchten Kollektiv wahrscheinlicher wurde, ist möglicherweise auf die positive Assoziation der NFRT mit der Analgetikadosis zurückzuführen [8, 9, 14, 15, 34]. Die Messung des Schmerzniveaus erfolgte in der vorliegenden Studie mittels BPS, als standardisiertem Schmerzerfassungsinstrument, ergänzt um die NFRT-Messung [19]. In einer Analyse des prospektiven Datensatzes hat sich gezeigt, dass die BPS mit der Höhe der NFRT negativ assoziiert ist, was sich, wenngleich ohne statistische Signifikanz, aus der vorliegenden retrospektiven Analyse ebenfalls ableiten lässt [23]. In einem heterogenen Kollektiv kritisch kranker Patienten müssen aber zwingend weitere Faktoren, die die Höhe der NFRT beeinflussen können, berücksichtigt werden. So ist anzunehmen, dass die beim Intensivpatienten häufig auftretende Polyneuro- und Myopathie die NFRT durch eine Störung der Nervenleitgeschwindigkeit bzw. der muskulären Reizantwort potenziell beeinflussen kann [6, 17, 28]. Als ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Critical-Illness-Polyneuro- und Myopathie (CIP, CIM) gilt dabei die Hyperglykämie [24]. Die Gruppe der verstorbenen Patienten hatte statistisch signifikant höhere Blutzuckerkonzentrationen und entsprechend höhere kumulative Insulindosen, die das Vorliegen einer CIP-CIM begünstigen können. Knapp zwei Drittel der untersuchten Patienten waren männlich. France et al. konnten eine geschlechterspezifische Abhängigkeit der NFRT nachweisen. Frauen wiesen dabei u. a. niedrigere Reizschwelle zur Auslösung des NFR auf als Männer [13]. Verschiedene Studien haben den Einfluss des Geschlechtes auf das Outcome anästhesiologisch/intensivmedizinischer Patienten untersucht, mit teils gegensätzlichen Ergebnissen [17, 33]. Ob ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht, der Höhe der NFRT und dem Outcome oder der Häufigkeit des Auftretens eines Delirs besteht, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Neben der Mortalität wurde die Assoziation der NFRT mit dem Auftreten eines Delirs untersucht. Bei niedrigeren Reizschwelle, also weniger Analgetika und/oder Sedativa, wurde eine Tendenz zu ei-

Tab. 3 Vergleich der NFRT der nichtverstorbenen sowie der verstorbenen Patienten im Untersuchungszeitraum (d₁–d₄ des intensivstationären Aufenthaltes)

	Nichtverstorben n = 47	Verstorben n = 6	p-Wert
<i>Analgesie</i>			
Sufentanil (µg/kgKG und h)	0,14 [0,11–0,18]	0,20 [0,2–0,20]	0,006 ^b
Remifentanil (µg/kgKG und min)	0,06 [0,04–0,08]	0,03 [0,03–0,06]	< 0,001 ^a
Metamizol (g/Tag)	4,0 [4,0–4,0]	4,0 [4,0–4,0]	0,640
BPS, Median, Min – Max	3,0 [3,0–9,0]	3,0 [3,0–4,0]	0,177 ^a
<i>Sedierung</i>			
Propofol (mg/kgKG und h)	2,22 [1,78–2,86]	1,77 [1,13–3,00]	0,130 ^a
Lormetazepam (mg/kgKG und h)	0,007 [0,003–0,008]	0,008 [0,008–0,009]	< 0,001 ^a
RASS	–3,0 [–4,0 bis –2,0]	–4,0 [–5,0 bis –3,0]	< 0,001 ^a
<i>Erkrankungsschwere</i>			
TISS 28	15,0 [10–20]	23,0 [18,0–29,0]	0,002 ^a
SAPS II	37,0 [29,0–41,0]	40,0 [28,50–50,0]	0,042 ^b
<i>BZ und Insulinbedarf</i>			
Glucose (mg/dl)	133,0 [117,0–152,3]	145,0 [130,0–164,0]	0,002 ^a
Insulin (IE/h)	1,75 [0,5–4,0]	5,0 [2,0–6,0]	< 0,001 ^a

BPS Behavioral Pains Scale, TISS 28 Therapeutic Intervention Scoring System, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II
^aMann-Whitney-U-Test
^bt-Test. Ergebnisse sind als Median und 95 %-Konfidenzintervall angegeben

Tab. 4 Vergleich der NFRT der nichtdeliranten sowie der deliranten Patienten im Untersuchungszeitraum (d₁–d₄ des intensivstationären Aufenthaltes)

	Nichtdelir (n = 35)	Delir (n = 17)	p-Wert
<i>Analgesie</i>			
Sufentanil (µg/kgKG und h)	0,13 [0,09–0,18]	0,11 [0,11–0,12]	0,956 ^b
Remifentanil (µg/kgKG und min)	0,04 [0,03–0,06]	0,08 [0,05–0,08]	< 0,001 ^a
Metamizol (g/Tag)	4,0 [4,0–4,0]	4,0 [4,0–4,0]	0,460
BPS, Median, Min – Max	3,0 [3,0–5,0]	3,0 [3,0–9,0]	0,433 ^a
<i>Sedierung</i>			
Propofol (mg/kgKG und h)	2,2 [1,66–2,86]	2,0 [1,56–2,50]	0,196 ^a
Lormetazepam (mg/kgKG und h)	0,008 [0,005–0,008]	0,003 [0,003–0,003]	< 0,001 ^a
RASS	–4,0 [–5,0–3,0]	–4,0 [–4,0–2,0]	0,147 ^a
<i>Erkrankungsschwere</i>			
TISS 28	18,0 [14,0–24,0]	18,0 [14,5–21,5]	0,883 ^a
SAPS II	36,0 [28,0–46,0]	38,0 [30,5–41,5]	0,937 ^b
<i>BZ und Insulinbedarf</i>			
Glucose (mg/dl)	137,5 [121,5–153,3]	132,5 [117,0–168,0]	0,904 ^a
Insulin (IE/h)	1,5 [0,0–5,0]	2,0 [0,0–4,0]	0,582 ^a

BPS Behavioral Pains Scale, TISS 28 Therapeutic Intervention Scoring System, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II
^aMann-Whitney-Rangsummentest
^bt-Test. Ergebnisse sind als Median und 95 %-Konfidenzintervall angegeben

ner Reduktion des Auftretens eines Delirs beobachtet. Wie in verschiedenen Studien berichtet, führt eine Reduktion der Sedierungstiefe zu einer verminderten Delirinzidenz bei Intensivpatienten [27, 28]. Schwieriger ist die Anpassung der Analgetika bei nichtmitteilungsfähigen Patienten.

Eine Anpassung der Analgetikadosis auf niedrige NFRT-Werte würde, da kein Schwellenwert existiert, ab dem Schmerzfreiheit angenommen werden kann, potenziell schmerzhafte Zustände in Kauf nehmen. Schmerz und Nozizeption führen zu einer exzessiven Stressreaktion, die

über verschiedene Mechanismen u. a. metabolische und neuroendokrine Vorgänge negativ beeinflussen kann [12]. Beispielsweise steigt das Risiko für Wundinfektionen und für die Entwicklung chronischer Schmerzzustände [20].

Das Alter der Patienten beeinflusst das Auftreten eines Delirs, ist aber, aufgrund entsprechend häufiger Komorbiditäten, häufig auch mit einer höheren Mortalität im Rahmen einer kritischen Erkrankung assoziiert [7]. Das Alter beeinflusst aber auch die Höhe der NFRT. Sandrine et al. verglichen beispielsweise die Höhe der NFRT bei Schulkindern mit derjenigen junger Erwachsener. Je jünger die Probanden waren, desto geringer war die Höhe der NFRT, was mit Unterschieden in der inhibitorischen Schmerzleitung von Jugendlichen gegenüber Erwachsenen erklärt wurde [23]. Ob beim kritisch kranken Patienten unter Berücksichtigung der oben genannten Einflussfaktoren das Alter Auswirkungen auf die NFRT haben kann, wurde bislang nicht untersucht.

Limitationen

Schlussendlich ist die Messung der NFRT in einem heterogenen Patientenkollektiv kritisch kranker Patienten vielen verschiedenen, potenziellen Störfaktoren unterworfen, die eine alleinige Reduktion des Analgosedierungsregimes nur anhand der Höhe der NFRT zum aktuellen Zeitpunkt nicht erlauben. Die oben diskutierten Einflussfaktoren auf die NFRT wie beispielsweise eine potenzielle CIP-CIM, das Patientenalter und -geschlecht müssen in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Das retrospektive Studiendesign sowie die kritische Erkrankung der Patienten machte es unmöglich, eine Ausgangsmessung der individuellen Reizschwelle vor Eintreten der jeweiligen Erkrankung der Patienten zu erheben. Die Heterogenität des Patientenkollektives führte dazu, dass nicht in jedem Reizschwellenkorridor für jeden Einflussfaktor adjustiert werden konnte. Durch die geringe Fallzahl der aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie vorzeitig abgebrochenen Studie konnten keine Subgruppenanalysen an Patienten mit vergleichbaren Krankheitsbildern etc. durchgeführt werden, was eine bessere Inter-

pretation der Ergebnisse im heterogenen Patientenkollektiv erlaubt hätte.

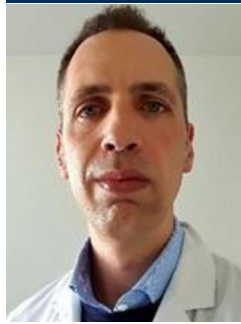
Schlussfolgerung

Die Messung des NFRT in einem heterogenen Kollektiv kritisch kranker Patienten zeigt eine Tendenz zu einer Mortalitätssteigerung bei höheren Werten sowie eine Tendenz zu einer Reduktion der Delirinzidenz bei niedrigeren Werten. Da die Messung der NFRT vielen verschiedenen Einflussfaktoren unterliegt, die im Rahmen einer intensivmedizinischen Komplexbehandlung nicht standardisiert erfasst und kontrolliert werden können, ist eine Anpassung des Analgosedierungsregimes, basierend auf der gemessenen NFRT, zum aktuellen Zeitpunkt obsolet. Ob und wie die Höhe der NFRT mit der Mortalität und Delirinzidenz korreliert, muss in kontrollierten Studien an kritisch kranken Patienten weiter untersucht werden.

Fazit für die Praxis

- Nicht nur die zu tiefe Sedierung, sondern auch eine zu exzessive Analgesie hat negative, Outcome-relevante Auswirkungen auf den kritisch kranken Patienten.
- Die NFRT-Messung beim kritisch kranken Patienten unterliegt vielen verschiedenen Einflussfaktoren, wie u. a. einer möglichen CIP-CIM; diese können die Ergebnisse beeinflussen.
- Eine Anpassung der Analgosedierung anhand der Höhe der NFRT kann aktuell nicht empfohlen werden.

Korrespondenzadresse



B. Schick

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Sektion Interdisziplinäre Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Deutschland
 benedikt.schick@uni-ulm.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Schick, S. Schmid, B. Mayer, D. Wagner, S. Walter, S. Gruss, B. Jungwirth und E. Barth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Diese retrospektive Studie erfolgte nach Konsultation der zuständigen Ethikkommission und im Einklang mit nationalem Recht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ahlers SJGM, van der Veen AM, van Dijk M et al (2010) The use of the behavioral pain scale to assess pain in conscious sedated patients. *Anesth Analg* 110:127–133. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c3119e>

2. Balzer F, Weiß B, Kumpf O et al (2015) Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 19:197. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0929-2>

3. Barzanji A, Zareyan A, Nezamzadeh M, Mazhari MS (2019) Evaluation of observational and behavioural pain assessment tools in nonverbal intubated critically adult patients after open—heart surgery: a systematic review. *Open Access Maced J Med Sci* 7:446–457. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.103>

4. Brinkman S, de Jonge E, Abu-Hanna A et al (2013) Mortality after hospital discharge in ICU patients. *Crit Care Med* 41:1229–1236. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827ca4e1>

5. Colvin LA, Bull F, Hales TG (2019) Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet* 393:1558–1568. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30430-1)

6. Coronel B, Mercatello A, Couturier JC et al (1990) Polyneuropathy: potential cause of difficult weaning. *Crit Care Med* 18:486–489

7. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C et al (2018) Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 46:e825–e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>

8. von Dincklage F, Correll C, Schneider MHN et al (2012) Utility of nociceptive flexion reflex threshold, bispectral index, composite variability index and noxious stimulation response index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia* 67:899–905. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07187.x>

9. von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R et al (2010) Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* 104:201–208. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq357>

10. von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M et al (2009) Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res Brain Res Protoc* 1260:24–29. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.001>

11. von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH (2010) Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* 104:740–745. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq099>

12. Epstein J, Breslow MJ (1999) The stress response of critical illness. *Crit Care Clin* 15:17–33

13. France CR, Suchowiecki S (1999) A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 81:77–84. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00272-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00272-3)

14. Jakuscheit A, Posch MJ, Gkaitatzis S et al (2017) Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia. *Somatosen Mot Res* 34:139–144. <https://doi.org/10.1080/08990220.2017.1343189>

15. Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G et al (2017) Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 34:297–305. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000597>

16. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M (2006) Early development of critical illness myopathy

- and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 67:1421–1425. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000239826.63523.8e>
17. Kollef MH, O'Brien JD, Silver P (1997) The impact of gender on outcome from mechanical ventilation. *Chest* 111:434–441. <https://doi.org/10.1378/chest.111.2.434>
 18. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H et al (2013) Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care* 17:R161. <https://doi.org/10.1186/cc12840>
 19. Payen JF, Bru O, Bosson JL et al (2001) Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med* 29:2258–2263. <https://doi.org/10.1097/00003246-200112000-00004>
 20. Reardon DP, Anger KE, Szumita PM (2015) Pathophysiology, assessment, and management of pain in critically ill adults. *Am J Health Syst Pharm* 72:1531–1543. <https://doi.org/10.2146/ajhp140541>
 21. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB et al (2015) Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 350:h2538. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2538>
 22. Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L et al (1989) Age-related changes in excitability of nociceptive flexion reflex. An electrophysiological study in school-age children and young adults. *Funct Neurol* 4:53–58
 23. Schick B, Mayer B, Walter S et al (2021) Measurement of the nociceptive flexion reflex threshold in critically ill patients—a randomized observational pilot study. *BMC Anesthesiol* 21:270. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01490-8>
 24. Senger D, Erbguth F (2017) Critical illness myopathy and polyneuropathy. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 112:589–596. <https://doi.org/10.1007/s00063-017-0339-0>
 25. Shabeeb D, Najafi M, Hasanzadeh G et al (2018) Electrophysiological measurements of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 12:591–600. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.026>
 26. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 186:724–731. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0522OC>
 27. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S et al (2013) Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 39:910–918. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2830-2>
 28. SRLF Trial Group (2018) Impact of oversedation prevention in ventilated critically ill patients: a randomized trial—the AWARE study. *Ann Intensive Care* 8:93. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0425-3>
 29. Thye-Rønn P, Sindrup SH, Arendt-Nielsen L et al (1994) Effect of short-term hyperglycemia per se on nociceptive and non-nociceptive thresholds. *Pain* 56:43–49. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90148-1)
 30. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G (2020) ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 46:637–653. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>
 31. Vincent J-L, Shehabi Y, Walsh T et al (2016) Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 42:962–971. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4297-4>

Potential effect of the stimulus threshold level of the nociceptive flexion reflex (NFRT) on mortality and delirium incidence in the critically ill patient: a retrospective cohort analysis

Background: Mortality and delirium in critically ill patients are affected by the provided analgesics and sedatives. The deeper the sedation and the higher the dose of analgesics applied, the more difficult it is to assess pain and the depth of sedation. Therefore, instrumental measurement methods, such as the measurement of the stimulus threshold of the nociceptive flexion reflex (NFRT), are becoming increasingly more important.

Objective: The aim of the present study is to investigate a potential association between the level of the nociceptive flexion reflex, mortality, and the occurrence of delirium.

Material and methods: By retrospectively analyzing a pilot data set of 57 ICU patients from the interdisciplinary surgical ICU of Ulm University Hospital surveyed between 11/2018 and 03/2020, a possible association between the NFRT, mortality, and the occurrence of delirium was calculated in an adjusted logistic regression model. Depending on the cut-off value, the stimulus threshold corridors result in the following comparison pairs: < 20 mA vs. 20–40 mA/20–50 mA/20–60 mA, > 40 mA vs. 20–40 mA, > 50 mA vs. 20–50 mA and > 60 mA vs. 20–60 mA. Results are presented as odds ratios (OR) adjusted for age, sex, height, TISS-28, SAPS II, RASS, BPS, and applied analgesics. Pain assessment was performed, in addition to the Behavioral Pain scale, ≥ 3 times daily by measuring NFRT.

Results: A statistically nonsignificant tendency for an increase in mortality incidence occurred with an NFRT > 50 mA, versus a stimulus threshold corridor of 20–50 mA (OR 3.3, CI: 0.89–12.43, $p = 0.07$). A trend toward a reduction in delirium incidence occurred at an NFRT < 20 mA, versus a stimulus threshold corridor of 20–40 mA (OR 0.40, CI: 0.18–0.92, $p = 0.03$).

Conclusion: Based on the level of the NFRT, no recommendation can be made at this point to adjust the analgesic regimen of critically ill patients, who are unable to communicate. The observation of a tendency towards an increase in mortality at high stimulus thresholds or a reduction in the occurrence of delirium at low stimulus thresholds of the NFRT must be verified in standardized studies.

Keywords

Analgesia and sedation · Intensive care patient · Behavioral Pain Scale · Delirium · Pain

32. Wang C-T, Mao Y, Zhao L, Ma B (2019) The impact of analgosedation on mortality and delirium in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 54:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2019.06.004>
33. Wang H, Guo X, Zhu X et al (2021) Gender differences and postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac valve surgery. *Front Cardiovasc Med* 8:751421. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.751421>
34. Wildemeersch D, Gios J, Jorens PG, Hans GH (2018) Objective nociceptive assessment in ventilated ICU patients: a feasibility study using pupillometry and the nociceptive flexion reflex. *JoVE*. <https://doi.org/10.3791/57972>
35. Wøien H, Balsliemke S, Stubhaug A (2013) The incidence of delirium in Norwegian intensive care units; deep sedation makes assessment difficult. *Acta Anaesthesiol Scand* 57:294–302. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02793.x>