

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und  
Schmerztherapie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA

**Untersuchung der Intensität postoperativer  
Schmerzen in Abhängigkeit vom Hormonspiegel**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
vorgelegt von Simone Gisela Irene Ulrich  
aus Bochum  
2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Esther Pogatzki-Zahn

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA –

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Esther Pogatzki-Zahn

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Sonja Ständer

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Untersuchung der Intensität postoperativer Schmerzen in Abhängigkeit vom  
Hormonspiegel  
Simone Ulrich

Mit zunehmender Evidenz zeigen sich hinsichtlich Prävalenz und Intensität von Schmerzen auf der einen Seite und der Effektivität von Analgetika auf der anderen Seite geschlechtsspezifische Unterschiede. Ergebnisse experimenteller Studien lassen vermuten, dass Hormone bei Frauen die Intensität postoperativer Schmerzen beeinflussen könnten. In der hier vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob bei Frauen in der reproduktiven Phase die postoperative Schmerzintensität und der Analgetikaverbrauch abhängig von den Plasmaspiegeln der gonadalen Hormone sind.

In dieser prospektiven klinischen Untersuchung wurde bei Frauen, die sich einem operativen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen hatten, eine Evaluation der postoperativen Schmerzintensität bzw. des Analgetikabedarfs zu verschiedenen Zeitpunkten (nach Erreichen des Aufwachraumes, 1, 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden postoperativ) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit den individuellen Plasmaspiegeln für Östrogen, Progesteron, Testosteron, LH und FSH in Korrelation gesetzt.

Es konnten 336 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden; sowohl Schmerzen in Ruhe oder bei Belastung als auch der Verbrauch von Opioiden postoperativ zeigte in einigen Analysen (z.B. Patientinnen mit natürlichem Hormonzyklus) eine signifikante Korrelation zu den Progesteronspiegeln der Patientinnen. Auf Grund der relativ niedrigen Korrelationswerte erscheint eine OP-Planung gemäß der Zyklusanamnese in der Routine aber nicht gerechtfertigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2014

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel: „Untersuchung der Intensität postoperativer Schmerzen in Abhängigkeit vom Hormonspiegel“ in der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Münster unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken

1. selbständig angefertigt
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen habe,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Simone Ulrich

Münster, den \_\_\_\_\_ (Unterschrift)

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	8
1.1 Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes.....	8
1.2 Neuroanatomie des nozizeptiven Systems.....	9
1.2.1 Nozizeptor .....	9
1.2.2 Primär afferentes Neuron .....	11
1.2.3 Rückenmark und Schmerzverarbeitung .....	11
1.2.4 Aszendierende nozizeptive Rückenmarkbahnen .....	12
1.2.5 Thalamus.....	12
1.2.6 Kortex .....	13
1.2.7 Deszendierende Bahnen.....	13
1.3 Postoperativer Schmerz.....	14
1.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	15
1.5 Der weibliche Zyklus.....	16
1.6 Zyklusabhängigkeit.....	19
1.7 Fragestellung.....	22
2. Methodik .....	23
2.1 Teilnehmerinnen.....	23
2.2 Ablauf.....	24
2.3 Bestimmung der Hormonspiegel.....	25
2.4 Datenauswertung und Statistik.....	26
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen.....	28
3.2 Patientinnen mit natürlichem Zyklus.....	28
3.2.1 Demographische Daten.....	28
3.2.2 Präoperative Schmerzanamnese, Komorbiditäten .....	29
3.2.3 Zyklusanamnese .....	30
3.2.4 Hormonanalysen .....	30

3.2.5 Prämedikation zur Operation.....	32
3.2.6 Operationsphase .....	32
3.2.7 Postoperative Phase .....	33
3.2.8 Korrelationen Hormone und Schmerzempfinden .....	41
3.2.9 Korrelationen Hormone und Analgetikabedarf .....	58
3.3 Patientinnen mit Einnahme systemisch wirksamer Antikonzeptiva.....	73
3.3.1 Demographische Daten.....	73
3.3.2 Präoperative Schmerzanamnese, Komorbiditäten.....	73
3.3.3 Zyklusanamnese .....	74
3.3.4 Hormonanalysen .....	74
3.3.5 Prämedikation zur Operation.....	75
3.3.6 Operationsphase .....	76
3.3.7 Postoperative Phase .....	76
3.3.8 Korrelationen Hormone und Schmerzempfinden .....	85
3.3.9 Korrelationen Hormone und Analgetikabedarf .....	101
3.4 Subgruppenanalysen.....	116
3.4.1. Erste Subgruppenanalyse .....	117
3.4.2 Zweite Subgruppenanalyse .....	118
3.4.3 Dritte Subgruppenanalyse .....	119
3.4.4 Vierte Subgruppenanalyse .....	120
4. Diskussion .....	121
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	121
4.2 Vergleich der Ergebnisse mit vorhergehenden Studien zur Bedeutung von Hormonen für Schmerzen.....	123
4.3 Effekt von Hormonen auf die neurophysiologischen Schmerz- mechanismen.....	127
4.4 Hormoneffekte auf postoperative Schmerzen.....	129
4.5 Relevanz der Untersuchung für die Genderforschung.....	137

4.6 Weitere Einflüsse auf das postoperative Schmerzgeschehen.....	140
5. Schlussfolgerungen .....	142
6. Literaturverzeichnis .....	143
7. Tabellenverzeichnis.....	155
8. Grafikverzeichnis .....	161
9. Abkürzungen .....	162
10. Danksagung .....	163
11. Lebenslauf .....	164
12. Anhang .....	165
12.1 Patienteninformation und -einwilligung.....	165
12.2 Patiententagebuch.....	168
12.3 Datenerfassungsbogen.....	183



## 1. Einleitung

### 1.1 Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von der betroffenen Person so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“ [1]. Daraus geht hervor, dass Schmerzen das Resultat einer komplexen Sinneswahrnehmung darstellen, die aus verschiedenen Teilaspekten mit unterschiedlich starker Ausprägung besteht und zu einer subjektiven Empfindung, dem Schmerz, führt. Es beinhaltet:

- eine sensorisch-diskriminative Komponente, die Informationen bezüglich der Lokalisation, des zeitlichen Verlaufs und der Intensität des Schmerzreizes beinhaltet,
- eine affektiv-emotionale Komponente, die zu einer emotionalen Bewertung führt und somit die Schmerzhaftigkeit des Reizes ausmacht,
- eine vegetativ-autonome Komponente, die sich in einer Aktivierung des autonomen Nervensystems widerspiegelt und z.B. zu Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegen führt,
- eine motorische Komponente, die sich sowohl auf Reflexe (z.B. Wegziehen der Hand von einer heißen Herdplatte) als auch auf komplexere Verhaltensmuster (Schonhaltungen) bezieht,
- eine psychomotorische Komponente, die sich unter anderem in der Mimik äußert,
- eine kognitive Komponente, die basierend auf vergangenen schmerzhaften Erfahrungen und unter Einbeziehung der aktuellen Situation zu einer bewussten Bewertung des Schmerzereignisses führt.

Der Terminus Schmerz ist ein globaler Begriff, der das Ergebnis einer komplexen Sinnesempfindung unter Einbeziehung supraspinaler Zentren und unter Einflüssen auch nichtnozizeptiver Hirnareale darstellt. Hiervon ist der Begriff Nozizeption abzugrenzen. Die Nozizeption beschreibt den Prozess der Wahrnehmung, Verarbeitung und Weiterleitung von durch Nozizeptoren detektierten, tatsächlichen oder potenziell gewebschädigenden Reizen durch das nozizeptive System. Dieses ist ein spezialisierter Teil des somatosensorischen Systems [2].

## **1.2 Neuroanatomie des nozizeptiven Systems**

An der Detektion schmerzhafter Reize, ihrer Transformation in Aktionspotentiale, ihrer Weiterleitung und Modulation sind eine große Anzahl unterschiedlicher neuronaler Strukturen des peripheren und zentralen Nervensystems beteiligt.

### **1.2.1 Nozizeptor**

Die Sinnesrezeptoren für noxische Reize werden als Nozizeptoren bezeichnet. Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen, die objektiv schädliche und subjektiv schmerzhaft Reize aufnehmen und in elektrische Potentiale umwandeln können [3]. Alle Nozizeptoren werden zur Gruppe der langsam leitenden Afferenzen gezählt. Sie werden nach ihrer Zugehörigkeit zu dünn myelinisierten A $\delta$ - (Gruppe III-) und unmyelinisierten C-Fasern (Gruppe IV) eingeteilt. A $\delta$ -Fasern besitzen eine dünne Markscheide aus eng gewickelten Schwann-Zellen, ihre Leitungsgeschwindigkeit liegt bei 2,5-20 m/s. Die Leitungsgeschwindigkeit der C-Fasern beträgt um die 1 m/s [4-9].

Nicht bei allen freien Nervenendigungen handelt es sich um Nozizeptoren. Nichtnozizeptive Thermo- und Mechanorezeptoren zählen ebenfalls zu dieser Rezeptoreinheit. Nozizeptoren befinden sich in der Haut, den tiefen Geweben (wie Muskeln und Gelenken) und den Viszera. Es handelt sich hierbei um einfache Aufzweigungen afferenter Axone, die nur teilweise von einer

einschichtigen Hülle von Schwann-Zellen ummantelt sind. An den nicht ummantelten, freien Stellen ist das Axon unmittelbar den interstitiellen Reizen exponiert. Die rezeptiven Abschnitte erstrecken sich über eine Länge von einigen hundert Mikrometern, so dass Nozizeptoren relativ ausgedehnte Gebilde darstellen, die an vielen Stellen erregt werden können und darüber hinaus noch mehrfache Verzweigungen aufweisen. Im Axoplasma befinden sich energieliefernde Mitochondrien und Vesikel mit verschiedenen gespeicherten Substanzen (z.B. Neuropeptiden), die im Falle einer Erregung der Nervenendigung freigesetzt werden. Die Freisetzung dieser Neuropeptide hat eine ausgeprägte Wirkung auf das interstitielle Milieu: Eine Dilatation und gesteigerte Gefäßpermeabilität sowie die Entwicklung eines Ödems sind die Folgen. Im Extremfall kommt es durch die freigesetzten Substanzen zur Ausbildung einer neurogenen Entzündung.

Ohne die Einwirkung von Schmerzreizen ist der Nozizeptor normalerweise nicht aktiv. Die Aktivierung kann durch mechanische, chemische und thermische Reize entstehen. Die Erregung der Nozizeptoren erfolgt durch Bindung an spezifische Rezeptormoleküle in der Membran der Nervenendigungen. Ebenfalls ist eine Sensibilisierung über diese Rezeptoren möglich; hierbei kommt es nicht zwangsläufig zu einer Aktivierung des Nozizeptors. Vielmehr verändern sich durch intrazelluläre Prozesse andere (für die Aktivierung wichtige) Rezeptoren. Zu Substanzen mit aktivierender und z.T. auch sensibilisierender Wirkung gehören z.B. Bradykinin, Serotonin oder Prostaglandine. Aber auch endogene Substanzen wie Adenosintriphosphat, Protonen und Nervenwachstumsfaktoren, die bei Gewebeverletzungen freigesetzt werden, können zur peripheren Aktivierung und/oder Sensibilisierung beitragen. Sensibilisierte Nozizeptoren sind z.B. gekennzeichnet durch herabgesetzte Reizschwellen, Spontanaktivität oder Erregbarkeit durch vorher nicht erregende Substanzen oder Reize. Dies bedeutet, dass sie durch Reize geringerer Stärke aktiviert werden oder sogar durch solche aktiviert werden, die vorher keine Erregung des Nozizeptors hervorrufen konnten.

### 1.2.2 Primär afferentes Neuron

Das primär afferente Neuron reicht von der rezeptiven Nervenendigung in der Körperperipherie bis zur ersten Synapse im Rückenmark. In den Spinalganglien liegen die Somata der primär afferenten Neurone, in denen alle Synthesevorgänge (Synthese der Neuropeptide, Ersatz von Zellmaterial) ablaufen. Wird der Nerv in seinem Verlauf mechanisch verletzt, werden Aktionspotenziale ausgebildet, die in Richtung zentrales Nervensystem fortgeleitet werden. Es resultieren Missempfindungen bzw. Schmerzen im Bereich des Innervationsgebietes des jeweiligen Nerven (projizierte Schmerzen) [7, 8].

### 1.2.3 Rückenmark und Schmerzverarbeitung

Das Rückenmark dient der Fortleitung von Aktionspotentialen nach zentral bzw. in die Peripherie. Ebenso findet hier eine Modifikation der nozizeptiven Information (Verstärkung, Abschwächung) statt. Die nozizeptiven Afferenzen laufen über die Hinterwurzel in das Hinterhorn der grauen Substanz des Rückenmarks ein. Dort erfolgt die Umschaltung auf das zweite nozizeptive Neuron in den Laminae I, II, IV-VI. Ein großer Teil der nozizeptiven Afferenzen bildet im Hals des Hinterhorns zusätzlich Synapsen mit nichtnozizeptiven Fasern aus. Diese konvergente Verschaltung ist ein erster Filter für nozizeptive Informationen. Durch verschiedene Einflüsse (z.B. einen hochfrequenten Impulseinstrom) kann es zu einer Prädepolarisation des zweiten Neuron mit konsekutiv erniedrigter Reizschwelle kommen. Dies ist ein Aspekt, der eine zentrale Sensibilisierung hervorruft, die sich klinisch in einer Hyperalgesie äußert. Des Weiteren kann eine zentrale Sensibilisierung durch eine vermehrte Expression von Rezeptormolekülen oder eine Funktionsänderung hemmender Neurone auf Rückenmarksebene hervorgerufen werden, die dann möglicherweise länger anhält [7, 10-12].

#### 1.2.4 Aszendierende nozizeptive Rückenmarkbahnen

Nach Umschaltung auf das zweite Neuron kreuzen die Axone der nachgeschalteten Zellen auf die Gegenseite des Rückenmarks, wo sie in bestimmten Bahnen aufsteigen. Der Hauptweg für nozizeptive Afferenzen ist der Tractus spinothalamicus lateralis im kontralateralen Vorderseitenstrang. Die Neurone enden im Thalamus: Vom lateralen Thalamus entspringen kortikale Projektionen hauptsächlich zum Gyrus postcentralis. Hier findet die Vermittlung der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente statt. Die medialen Anteile des Thalamus zeigen diffuse kortikale Projektionen, die eher für die affektiv-emotionalen Aspekte der Schmerzempfindung zuständig sind [13, 14].

Weitere wichtige aszendierende nozizeptive Bahnen sind der Tractus spinoreticularis und der Tractus spinomesencephalicus. Der Tractus spinoreticularis hat seinen Ursprung im Hinterhorn, kreuzt auf die Gegenseite, wo er gleichfalls im Vorderseitenstrang aufsteigt. Auf dem Weg zu seinen Endgebieten im medialen Thalamus wird er durch mehrere Synapsen in der Formatio reticularis der Medulla oblongata und des Pons unterbrochen. Er ist wahrscheinlich an der vegetativ-autonomen Schmerzkomponente beteiligt. Der Tractus spinomesencephalicus projiziert zum Mesencephalon und der Formatio reticularis, von wo aus Verbindungen zum Corpus amygdaloideum des limbischen Systems bestehen. Das limbische System ist an der Entstehung von Affekten und Gedächtnisprozessen beteiligt. Man vermutet hier die Vermittlung der affektiv-emotionalen Aspekte des Schmerzerlebens [7, 15].

#### 1.2.5 Thalamus

Im Thalamus findet die letzte Verarbeitung nozizeptiver Informationen vor Erreichen des Kortex statt. Die rezeptiven Felder der lateralen Thalamusneurone besitzen eine somatotopie Gliederung und tragen mit ihrer räumlichen Aufteilung zur sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente bei. Dahingegen haben die Neurone des medialen Thalamus nur eine diffuse räumliche Repräsentation. Sie projizieren u.a. zum Gyrus cinguli, dem eine

Rolle bei der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente zugesprochen wird [7, 12, 15].

#### **1.2.6 Kortex**

Der Kortex ist der Entstehungsort bewusster Schmerzempfindungen, die das Resultat der Verarbeitung untergeordneter nozizeptiver Strukturen darstellen. Anders als zum Beispiel für das Sehen kann für den Schmerz kein spezialisiertes Zentrum innerhalb des Kortex benannt werden. Es ist im Gegenteil so, dass die schmerzrelevanten Areale über große Teile des medialen und lateralen Kortex verteilt sind (u.a. Gyrus postcentralis, Inselrinde, Gyrus cinguli).

#### **1.2.7 Deszendierende Bahnen**

Die absteigenden Bahnen können die eingehenden nozizeptiven Informationen modulieren, in dem eine Hemmung oder eine Fazilitierung stattfindet. Hierbei spielt das periaquäduktale Grau im Mittelhirn eine wichtige Rolle, in dem sich eine hohe Dichte an  $\mu$ -Opioidrezeptoren finden lassen. Es erhält Eingänge aus dem limbischen System, dem Kortex und dem Hypothalamus und übt über direkte und indirekte Wege Einflüsse auch auf die Hinterhornneurone aus. Wichtige Transmitter in dieser Achse sind die endogenen Opiode (Enkephalin,  $\beta$ -Endorphin und Dynorphin). Weiterhin existieren inhibitorische deszendierende noradrenerge und serotoninerge Bahnen aus dem Hirnstamm, die gleichsam wie die spinalen Interneurone die spinale synaptische Übertragung beeinflussen. Somit steht die spinale Verarbeitung nozizeptiver Signale unter dem Einfluss vom Hirnstamm ausgehender inhibitorischer und fazilitierender Bahnen, die für die Entwicklung und Aufrechterhaltung zentraler Sensibilisierungsprozesse mitverantwortlich sind [16].

Das nozizeptive System kann seine Erregbarkeit aktivitätsabhängig anpassen. Nach einem Trauma kommt es zu einer Modulation der Empfindlichkeit innerhalb des peripheren und des zentralen Nervensystems. Die Folge ist eine

Hyperalgesie des betroffenen Gewebes und seiner unmittelbaren Umgebung. Dies erscheint physiologisch sinnvoll, da es zu einer Schonung des betroffenen Areals beiträgt. Andererseits impliziert es das Risiko einer Entwicklung persistierender, chronischer Schmerzen [17-20].

### **1.3 Postoperativer Schmerz**

Im Rahmen akuter Erkrankungen oder operativer Trauma kommt es oft zum Auftreten starker akuter Schmerzen. Der Schmerz stellt in diesem Zusammenhang aber nicht mehr nur ein physiologisches Warnsignal dar (wie der nozizeptive Schmerz). Akute postoperative Schmerzen können vielmehr zu relevanten Komplikationen beitragen, die den Patienten stark schädigen können. Sie schädigen den Körper mit weitreichenden Folgen für das betroffene Individuum. Sie haben damit ihre Warnfunktion verloren und müssen behandelt werden. Darüber hinaus stellen Schmerzen nach einem operativen Trauma einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen dar [19].

Die Akutschmerztherapie nach Operationen ist heute weltweit immer noch ein großes Problem. Eine deutsche Untersuchung aus den Jahren 2004 bis 2006, an der 25 deutsche Kliniken im Rahmen des Projektes „Schmerzfreies Krankenhaus“ teilnahmen, konnte zeigen, dass mehr als 80% aller Patienten im Krankenhaus an Schmerzen leiden. Es wurden ca. 4000 operative und konservativ behandelte Patienten in diese Studie einbezogen. Dabei schätzten 29,5% der operativen Patienten diese Schmerzen als moderat bis stark in Ruhe und mehr als 50% als stark bei Belastung ein. Auffallend ist, dass insbesondere Patienten nach Operationen, die mit eher geringen Gewebstraumen einhergehen (z.B. Appendektomien, endoskopische Cholezystektomien, Metallentfernungen, Strumaresektionen), besonders häufig von inakzeptablen Schmerzen betroffen waren [21]. Dies bestätigt auch eine ganz aktuelle Studie [22, 23]. Es besteht demnach trotz vorhandener, aktueller nationaler und internationaler Leitlinien zur Schmerztherapie in der Praxis ein dringender Optimierungsbedarf.

Schmerzen beeinträchtigen nicht nur das Wohlbefinden der Patienten, sondern sie beeinflussen des Weiteren die Rehabilitation und den kurz- und langfristigen Krankheitsverlauf negativ. Sie stellen einen wesentlichen Faktor dafür dar, dass Patienten nach chirurgischen Eingriffen erst verzögert aus dem Krankenhaus entlassen werden können bzw. nach ambulanten Operationen stationär aufgenommen werden müssen [24, 25]. Neben diesen patientenrelevanten Faktoren ist das Problem starker postoperativer Schmerzen auch von volkswirtschaftlichem Interesse, da z. B. allein durch zusätzliche Arztbesuche, erhöhten Behandlungsbedarf und ggfs. sogar Arbeitsausfall bei verlängerter Erkrankung direkt oder indirekt die Behandlungskosten steigen.

#### **1.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Seit Anfang der 90iger Jahre gibt es eine zunehmende Evidenz für geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Prävalenz und Intensität chronischer Schmerzen so wie der analgetischen Behandlung [26, 27]. So konnte mehrfach gezeigt werden, dass der Gebrauch von sowohl verschreibungspflichtigen als auch nichtverschreibungspflichtigen Medikamenten bei Frauen höher als bei Männern ist [28-30]. Ebenso konnten viele Untersuchungen zeigen, dass Frauen unter einem signifikant höheren Risiko stehen - sowohl im experimentellen Ansatz als auch unter klinischen Bedingungen - im Vergleich zu Männern ein höheres Schmerzniveau (trotz vergleichbarer Schmerzreize oder Schmerzerkrankungen) zu entwickeln [26, 31, 32]. Frauen leiden häufiger und ausgeprägter unter Erkrankungen, deren Leitsymptom Schmerz ist [33-36]. Die Prävalenz von schmerzhaften Erkrankungen, wie z.B. Migräne, der temporomandibulären Dysfunktion, des Karpaltunnelsyndroms, des Raynaud Syndroms, der Fibromyalgie, Osteoarthritis, des Reizdarmsyndroms und zahlreicher autoimmuner Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und Krankheitsbildern aus dem Formenkreis der Kollagenosen und Vaskulitiden ist bei Frauen deutlich höher als bei Männern [26, 37, 38].

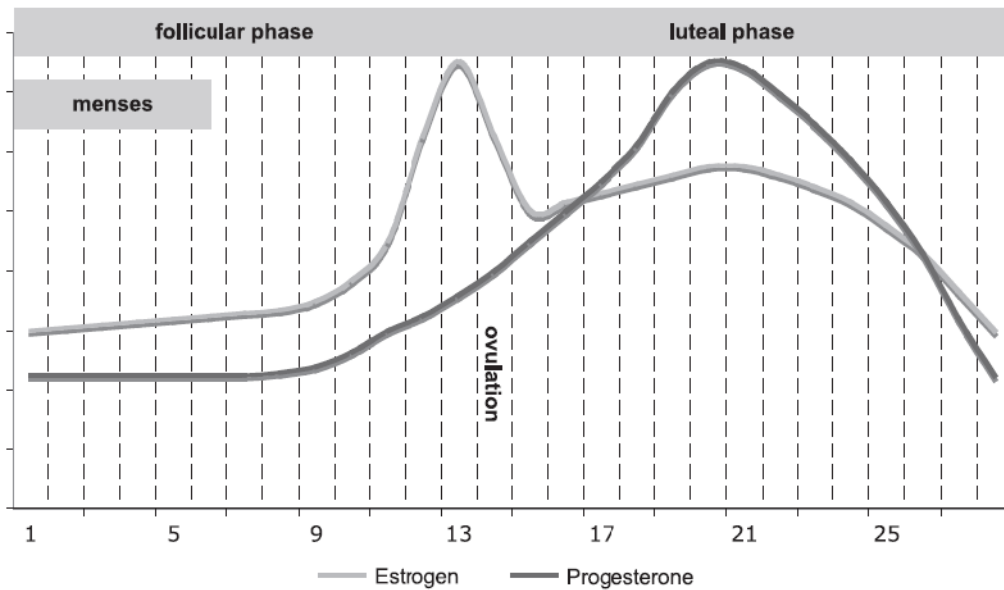


Frauen beklagen in vielen Studien postoperativ intensivere Schmerzen [39-41]. Sie tragen ein höheres Risiko für die Entwicklung chronischer Schmerzstörungen [42, 43]. Diese und weitere geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich häufig altersabhängig und sind bei Frauen im gebärfähigen Alter am stärksten ausgeprägt [33]. Neben psychologischen und sozialen Faktoren [44, 45] wird deshalb ein hormoneller Einfluss auf die Schmerzempfindung von Frauen angenommen [26, 46].

### **1.5 Der weibliche Zyklus**

Die physiologischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen können unter anderem auf die direkten und indirekten Einflüsse der Sexualhormone zurückgeführt werden. Bei den Sexualhormonen handelt es sich um endogen produzierte Steroidhormone und Proteine, die für die regelrechte Gonadenentwicklung, die Ausbildung der weiblichen und männlichen Geschlechtsmerkmale sowie die Steuerung der Sexualfunktionen verantwortlich sind.

Von der Menarche bis zur Menopause werden die Sexualhormone der Frau in charakteristischer Weise zyklisch freigesetzt (Graphik 1). Im geschlechtsreifen Alter verläuft dies beim Vorliegen einer intakten Ovarfunktion in drei Phasen: Follikelreifungsphase, Ovulationsphase und Lutealphase. Die ständige Wiederholung dieses Zyklus ist die Bedingung für eine ungestörte Ovarfunktion und die Grundlage für das mögliche Zustandekommen einer Schwangerschaft [47].

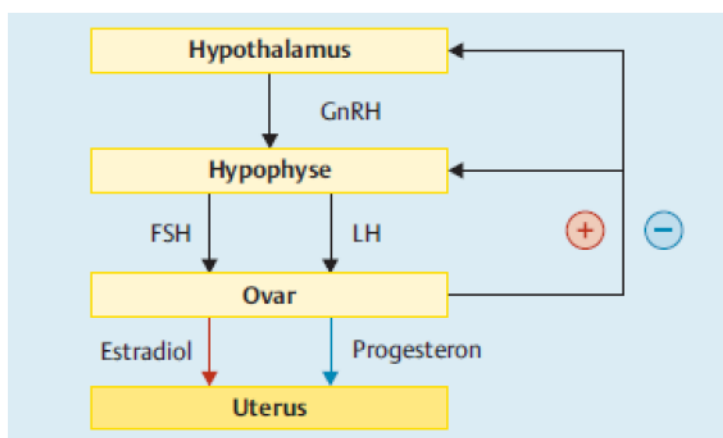


Grafik 1: Plasmaöstrogen- und Progesteronspiegel während eines 28-tägigen menschlichen Zyklus [48]

Durch eine zunehmende Sekretion von Östrogen durch den heranreifenden Follikel ist die Follikelreifungsphase durch einen stetig steigenden Östrogenspiegel charakterisiert. Postovulatorisch kommt es durch das Kollabieren des Follikels zu einem Abfall des Östrogenspiegels, der dann in der Lutealphase erneut ansteigt, da das Corpus luteum sowohl Östrogen als auch Progesteron freisetzt. Das heißt, dass nur in der Lutealphase beide ovariellen Steroide synthetisiert und sezerniert werden, wobei hier das Progesteron dominiert. Entscheidend sind zu keinem Zeitpunkt des Zyklus die absoluten Serumspiegel der beiden Hormone, sondern wichtig für eine intakte Ovarfunktion sind die jeweils charakteristischen Verläufe sowie ein ausgewogenes Gleichgewicht zwischen den beiden Hormonen in der Lutealphase. Aus diesen komplexen Abläufen resultiert beim Menschen eine konstante Dauer des ovariellen Zyklus von ca. 28 Tagen, einschließlich einer Menstruationsdauer von fünf Tagen [49].

Die Regulation des ovariellen Zyklus unterliegt einer vertikalen Steuerungsachse, gebildet aus Hypothalamus, Hypophyse und Ovar. Innerhalb dieser hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Funktionseinheit existieren

negative und positive Rückkopplungsmechanismen, aus denen diverse Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Ebenen resultieren.

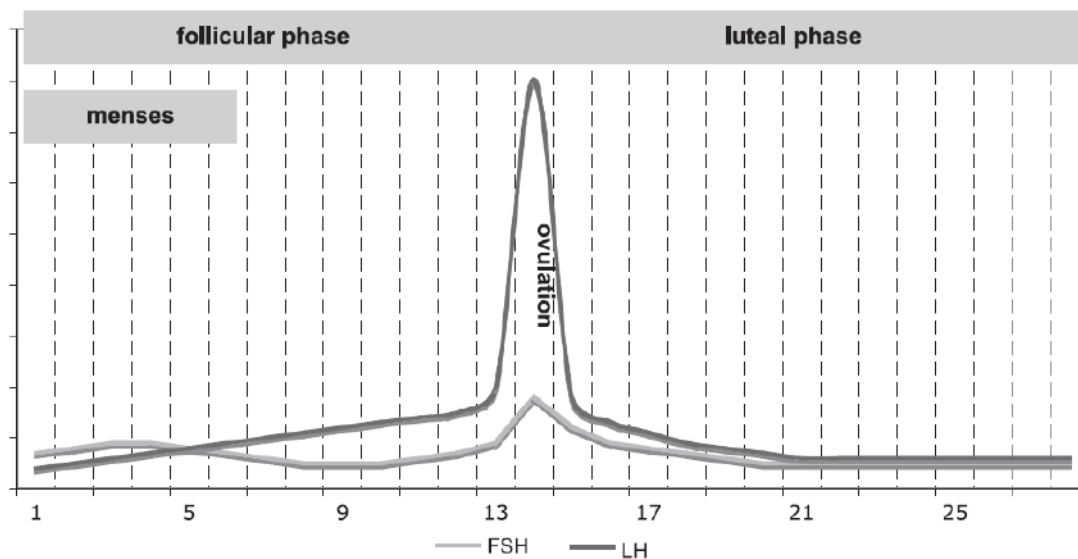


Grafik 2: Schematische Darstellung der vertikalen Steuerungsachse des Ovarialzyklus [49]

Die Basis dieser komplexen Hormonachse stellt die pulsatile Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) im Bereich der hypothalamischen Kerngebiete des Nucleus arcuatus mit Pulsen im Abstand von einer bis mehreren Stunden dar. Diese führt zu einer Stimulation des Hypophysenvorderlappens, aus dem ebenfalls pulsatil die Gonadotropine luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) abgegeben werden.

Die Follikelphase ist durch eine zunehmende Sekretion von Östrogen durch den heranreifenden Follikel gekennzeichnet. Beim Überschreiten eines gewissen Schwellenwertes (ca. 150 pg/ml) über einen entsprechenden Zeitraum (ca. 24-36 h) findet vermittelt über das Östrogen eine positive Rückkopplung statt, so dass die Aktivität des Pulsgenerators solchermaßen gesteigert wird, so dass eine massive präovulatorische LH-Sekretion zustande kommt, die zur Ovulation und konsekutiv zur Ausbildung des Corpus luteum führt. Entscheidend ist hierbei eine gravierende Zunahme von Impulsen mit hoher Frequenz und Amplitude, nicht jedoch ein Einzelimpuls. Hieraus resultieren die Ovulation sowie die Luteinisierung der Granulosazellen des Ovars, so dass die Progesteronproduktion beginnt. Erst durch die zunehmende

Progesteronsekretion wird die positive Rückkopplung des Östrogens auf die Hypophyse blockiert. Es kommt wieder zu einer Abnahme der Frequenz des Pulsgenerators in der Lutealphase. Die fortbestehende Aktivität des Pulsgenerators auch in der Lutealphase ist weiterhin von grundlegender Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Corpus luteum, wobei LH die entscheidende Rolle spielt. Durch FSH wird bereits in der Lutealphase die Rekrutierung der nächsten Follikelkohorte sichergestellt [49].



Grafik 3: Plasmasiegel von LH und FSH während eines 28-tägigen menschlichen Zyklus [48]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Gonadotropine LH und FSH unterschiedliche, aber synergistische Wirkungen am Ovar besitzen: Während FSH die Follikelreifung antreibt, sorgt LH für die Ovulation, die Ausbildung des Corpus luteum sowie die Aufrechterhaltung der Steroidproduktion durch das Corpus luteum [49].

### 1.6 Zyklusabhängigkeit

Die Konzentrationen der Sexualhormone Östrogen, Progesteron und Testosteron unterscheiden sich grundlegend zwischen den beiden Geschlechtern, und sie zeigen ferner deutliche Schwankungen innerhalb der

einzelnen Entwicklungs- und Lebensphasen des Individuums. Innerhalb der reproduktiven Lebenszeit fluktuieren beim weiblichen Geschlecht die Hormonspiegel während der einzelnen Zyklusphasen und der Schwangerschaft sehr ausgeprägt, wohingegen beim männlichen Geschlecht, abgesehen von prä- und postpubertären Schwankungen und der Reduktion des Testosteronspiegels im Alter deutlich stabilere Hormonlevel während der gesamten Lebenszeit vorliegen [26].

Es gibt viele klinische und experimentelle Hinweise darauf, dass die Sexualhormone einen Beitrag zu der Entstehung und Ausprägung schmerzhafter Zustände, ihrer Wahrnehmung und Verarbeitung haben. So ist zum Beispiel die Prävalenz von Migräne bei präpubertalen Mädchen und Jungen vergleichbar. Indessen tritt Migräne nach der Pubertät bei Frauen bis zu dreimal häufiger als bei Männern auf [35, 50, 51].

Weiterhin gibt es eine Vielzahl von Hinweisen darauf, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter die Intensität der Schmerzen von Ihrer Zyklusphase abhängig ist [33, 52, 53]. So zeigen bereits einfache klinische Beobachtungen, dass die Schwere der von Frauen beklagten Symptome im Zusammenhang mit einer schmerzhaften Erkrankung (Migräne, Fibromyalgie etc.) während des Menstruationszyklus deutlich variiert. Diese Hypothese wird noch weiter durch Berichte betroffener Schmerzpatientinnen über die Veränderung schmerzbedingter Symptome im Rahmen einer Schwangerschaft und postpartum untermauert [54]. Ebenso beeinflusst die Einnahme exogener Sexualhormone (im Rahmen der Kontrazeption oder postmenopausalen Hormonersatztherapie) Frequenz und Schwere von schmerzhaften Erkrankungen [55, 56]. Letztlich existieren Untersuchungen an Transsexuellen, die beschreiben, dass Männern im Rahmen einer Umwandlungsbehandlung zur Frau unter der Einnahme von Östrogenen und Antiandrogenen eine Zunahme der Prävalenz von chronischen Schmerzsyndromen zeigen, wohingegen Frauen, die im Rahmen der Umwandlungsbehandlung zum Mann Testosteronpräparate einnehmen, eine Besserung bestehender chronischer Schmerzsyndrome angeben [57]. Insgesamt geht demnach eine deutliche

Evidenz für den Einfluss der Sexualhormone auf das Symptom Schmerz hervor.

Bezüglich der Fragestellung, ob es während des weiblichen Menstruationszyklus zu einer sich verändernden Wahrnehmung von Schmerzen kommt, wurde in einigen Studien eine höhere experimentelle Schmerzsensitivität in der Lutealphase (d.h. wenn Östrogen- und Progesteronspiegel hoch sind) beobachtet. So konnte zum Beispiel eine türkische Arbeitsgruppe feststellen, dass innerhalb der von ihnen untersuchten Studienpopulation der Injektionsschmerz auf Propofol in der Lutealphase signifikant höher war als in der folliculären Phase [58]. Es liegt demnach die Vermutung nahe, dass die sich verändernden Östrogen- und/oder Progesteronspiegel einen Einfluss auf die zyklusabhängige Schmerzsensitivität von Frauen haben.

Diese klinisch-experimentellen Beobachtungen können durch eine Meta-Analyse von Daten aus experimentell durchgeführten Studien unterstützt werden, in der die Autoren schlussfolgern, dass während der Follikelphase (mit niedrigen bis moderat erhöhten Werten für Östrogen und Progesteron) höhere experimentelle Schmerzschwellen vorliegen als während der perimenstruellen Phase [59]. Allerdings zeigen diverse (vor allem neuere) Studien divergierende [60, 61], inkonsistente und oft nicht reproduzierbare Ergebnisse [62-64], was zum Beispiel durch methodische Gründe bedingt sein kann [65]. Deshalb wird zurzeit die Bedeutung von Hormonen für Schmerzen eher als relativ gering angesehen [66, 67]. Interessanter Weise scheinen verschiedene Schmerzmodalitäten (experimentell erzeugte mechanische, thermale und chemische Schmerzen), verschiedene Schmerzphänomene (Hyperalgesie, Allodynie u.a.) und verschiedene klinische Schmerzzustände sehr unterschiedlich (und in vielen Fällen gar nicht) durch Hormone beeinflusst zu werden. Es wird aber konstatiert, dass zurzeit noch zu wenig methodisch gute Studien vorliegen um spezifischere Aussagen treffen zu können [66, 67].

## 1.7 Fragestellung

Bisher haben nur wenige Studien Hormonspiegel direkt gemessen und diese dann mit Veränderungen der Schmerzsensibilität korreliert. Wenn Hormone gemessen wurden, war das untersuchte Zielhormon meist das Östrogen. So konnten einige Untersucher eine Bedeutung hoher Östrogen-Plasmaspiegel für klinisch relevante Schmerzen wie Migräne oder temporomandibuläre Schmerzen zeigen [33, 68]. Andere Untersucher fanden aber keine Bedeutung von Östrogen für experimentell ausgelöste [69] oder klinische Schmerzen.

Daten im experimentellen humanen Surrogatmodell für den postoperativen Schmerz zeigen, dass Schmerzen und Hyperalgesie nach einer Schnittverletzung bei Probandinnen in der Lutealphase deutlich stärker ausfallen als in der Follikelphase [70]. Von besonderem Interesse ist bei diesem experimentellen Ansatz, dass vor allem hohe Progesteronwerte eine Bedeutung für hohe Schmerzwerte nach experimenteller Inzision hatten.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es herauszufinden, ob die Intensität postoperativer Schmerzen und der Verbrauch von Analgetika mit der Plasmakonzentration gonadotroper Hormone korrelieren. Sollte sich eine signifikante Korrelation herausstellen und demnach die Intensität postoperativer Schmerzen an den Spiegel bestimmter Hormon-Plasmakonzentrationen gonadotroper Hormone gekoppelt sein, so könnten elektive Operationen bei Frauen u.a. unter Einbeziehung der Hormonwerte und konsekutiv eventuell unter Berücksichtigung der Zyklusphase geplant werden, um das Auftreten postoperativer Schmerzen zu vermindern.

## 2. Methodik

### 2.1 Teilnehmerinnen

Vor Studienbeginn wurde am 20.05.2010 ein formeller Antrag auf Begutachtung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen an die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität gestellt. Dem Antrag wurde am 11.06.2010 stattgegeben (Aktenzeichen 2010-243-f-S, Studiencode: Hormonspiegel).

Als Einschlusskriterien für die Studien galten:

1. Patientinnen, die sich einer Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen.
2. Patientinnen zwischen dem 18. und 45. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Operation.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. Frauen mit Z. n. bilateraler Salpingo-Oophorektomie
2. Schwangere und Stillende
3. Patientinnen mit Amenorrhö
4. Frauen im Klimakterium
5. Patientinnen, die entweder ein Regionalanästhesieverfahren oder eine Kombinationsanästhesie aus Allgemeinanästhesie plus Regionalanästhesie erhalten haben.
6. Operationen mit geplanter Nachbeatmung über 24 Stunden, da hier eine Schmerzevaluation der Patientinnen durch Befragung nicht möglich gewesen wäre.
7. Intrakranielle Operationen
8. Operationen bei Ovarialtumoren
9. Patientinnen mit psychischen Erkrankungen, die evtl. Zweifel an der Einwilligungsfähigkeit vermuten ließen.
10. Angestellte des Prüfarztes oder der Einrichtung, die an der Durchführung dieser klinischen Prüfung beteiligt waren.



## 2.2 Ablauf

Bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen präoperativ und unabhängig vom Aufklärungsgespräch für die bevorstehende Allgemeinanästhesie von einem der Studienärzte aufgesucht und über die Studie mündlich und schriftlich informiert. Nach erfolgter Aufklärung willigten die Teilnehmerinnen durch Unterzeichnung eines Informations- sowie eines Aufklärungsbogens ein. Ein Muster der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung ist im Anhang beigefügt. Die medizinische Behandlung der Teilnehmerinnen unterschied sich in keiner Weise von Patienten, die nicht an der Untersuchung teilgenommen haben. Die ärztliche Betreuung unterlag weiterhin den das Grundleiden behandelnden Ärzten. Insbesondere gab es im Rahmen dieser Beobachtungsstudie keine Änderung von der klinischen Routine der durchzuführenden Allgemeinanästhesie und der postoperativen Schmerztherapie.

Nach Einschluss in die Studie wurden demographische Daten (Alter, Größe, Gewicht etc.) sowie Daten zur Schmerzanamnese (hier das Schmerzniveau vor der Operation in Ruhe und in Bewegung, bestehende chronische Schmerzprobleme), schmerzrelevanten Komorbiditäten (wie z.B. vorbestehende Depressionen oder Angststörungen) und eine Menstruationsanamnese erhoben. Allen Teilnehmerinnen wurde ein Schmerztagebuch (siehe Anhang) in Form eines mehrseitigen, pseudoanonymisierten Fragebogens ausgehändigt, in dessen Gebrauch sie durch die aufklärenden Studienärzte eingeführt wurden.

Vor der Narkoseinduktion wurde den Patientinnen 7,5 ml EDTA-Blut abgenommen. Die Narkose wurde dann nach Maßgabe des verantwortlichen Anästhesisten durchgeführt.

Im Anschluss an die Operation wurden die Patientinnen nach der Intensität ihrer Schmerzen auf einer numerischen Ratingskala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (unerträglicher Schmerz) befragt. Diese Werte wurden sowohl in Ruhe als auch in Bewegung erhoben, was den Routinebefragungen von Schmerzen nach einer Operation am Universitätsklinikum Münster entspricht. Die Erhebung

erfolgte zu festen Zeitintervallen: Unmittelbar postoperativ nach Erreichen des Aufwachraumes (Befragung der Patientin durch das anwesende Anästhesiepersonal) sowie ein, zwei, sechs, zwölf, 24 und 48 Stunden postoperativ durch Beantwortung der Fragen im präoperativ ausgehändigten Tagebuch durch die Patientinnen selbst. Zu den gleichen Zeitpunkten wurde ebenso der kumulative Opiat- und Nichtopiatanalgetikaverbrauch notiert sowie schmerzmittelrelevante Nebenwirkungen wie Übelkeit (numerische Ratingskala von 0 - 10; 0 = keine Übelkeit, 10 = unerträgliche Übelkeit) und Erbrechen erhoben. Die Dosierungen der Opioide wurden zwecks Vergleichbarkeit jeweils auf das intravenöse Morphinäquivalent umgerechnet, wobei folgende Umrechnungen zugrunde gelegt wurden:

Tabelle 1: Opioid-Umrechnungstabelle [71]:

Opioid	Applikation	Dosis	Intravenöses Morphinäquivalent
Sufentanil	Intravenös	7,5 µg	10 mg
Piritramid	Intravenös	15 mg	10 mg
Oxycodon	Oral	10 mg	5 mg
Morphin	Oral	30 mg	10 mg
Hydromorphon	Oral	1,3 mg	3,3 mg
Tramadol	Oral	150 mg	10 mg

Weiterhin wurde nach der Gesamtzufriedenheit der Patientinnen gefragt. Nach Ablauf von 48 Stunden postoperativ wurden die Patientinnen erneut von den Studienärzten besucht, um das Patiententagebuch einzuholen. Sollten die Patientinnen vorzeitig entlassen worden sein, so entfiel die restliche Befragung.

### 2.3 Bestimmung der Hormonspiegel

Von jeder Patientin wurden 7,5 ml EDTA-Blut asserviert, um die Hormonspiegel von Progesteron, Östradiol, LH, FSH und Testosteron zu bestimmen. Die Analyse erfolgte nach Zentrifugation im Zentrallabor des Universitätsklinikums

Münster (Leiter der Forschung: Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer) mittels Chemilumineszenzimmunoassay (CLIA). Um Nachbestimmungen vornehmen zu können, wurden von jeder analysierten Blutprobe 1-2 ml Serum eingefroren.

## **2.4 Datenauswertung und Statistik**

Zur Bestimmung des Stichprobenumfangs für diese Studie wurde eine entsprechende a priori Poweranalyse durchgeführt (Sigma-Stat; Systat Software, Chicago, IL, USA). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (zweiseitig) und einer Power von 80% ergibt sich die folgende Fallzahlplanung: Sample Size 598 bei einem zyklusabhängigen Mittelwertunterschied von 0,0180 mg Morphin/kg Körpergewicht (KG) und einer Standardabweichung von 0,111.

In der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Münster werden pro Jahr circa 31.000 Narkosen durchgeführt [72], so dass unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien für die Untersuchung ein Zeitraum von 2-3 Jahren vorgesehen wurde. Nach 20 Monaten fand eine Zwischenauswertung statt, deren Datenanalyse Gegenstand dieser Promotionsarbeit ist.

Die Dokumentation erfolgte mittels Datenerfassungsbögen (siehe Anhang). Alle Daten wurden in pseudoanonymisierter Form elektronisch gespeichert. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung der Statistiksoftware SPSS Statistics (Version 20.0, 2011, IBM Corporation, New York, USA). Da nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, sind alle Daten als Mediane mit 25. und 75. Perzentile aufgeführt.

Für metrische Variablen wurden als Testverfahren ein ANOVA Test (oder ANOVA on ranks als nicht parameterisches Testverfahren) mehrerer Mittelwerte bzw. ein t-Test nach Student für paarweise Vergleiche (Kruskal-Wallis als nicht parametrischer Test) durchgeführt. Bei kategorischen Variablen kam entsprechend der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz. Zur Korrelationsanalyse wurde das Verfahren nach Pearson verwendet. Ebenso wurden

Multiregressionsanalysen eingesetzt. Ein  $p < 0,05$  wurde bei zweizeitiger Testung als signifikant betrachtet.

Die GEE-Methode (verallgemeinerte Schätzgleichungen) wurde benutzt, um p-Werte für interessierende Vergleiche zu berechnen. Die Differenzen wurden bei einem  $p < 0,05$  als signifikant betrachtet. Alle Analysen erfolgten rechnergestützt unter Verwendung verallgemeinerter Linearer Modelle (PROC GENMOD) der Statistiksoftware SAS (Version 9.2 für Windows; SAS Institute Inc., Cary, NC).

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen**

Insgesamt wurden im Zeitraum von August 2010 bis April 2012 439 Patientinnen in diese Studie eingeschlossen. Aus diesem Gesamtkollektiv wurden 27 Frauen ausgeschlossen, da entweder eine geplante Operation nicht vorgenommen oder ein Wechsel von einer geplanten alleinigen Allgemeinanästhesie zu einem Regionalanästhesieverfahren oder einem Kombinationsanästhesieverfahren durchgeführt wurde, bzw. ein „lost of follow-up“ bestand. Weitere 45 Patientinnen wurden ausgeschlossen, da unzureichende anamnestische Informationen über den Menstruationszyklus und die Einnahme von Antikonzeptiva vorlagen. 36 Frauen konnten nicht in die Auswertung aufgenommen werden, da keine Serumanalysen der gonadalen Hormone vorlagen. Die folgende Datenauswertung bezieht sich demnach auf ein Kollektiv von 336 Patientinnen.

Dieses Gesamtkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: In die erste Gruppe (n = 198, 58,9%) wurden Patientinnen zugeteilt, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung ein natürlicher Zyklus vorlag, d.h. die Frauen hatten keine Kontrazeptiva eingenommen. Die zweite Gruppe (n = 138, 41,1%) umfasst die Frauen, die orale Antikonzeptiva zum Untersuchungszeitpunkt eingenommen hatten.

### **3.2 Patientinnen mit natürlichem Zyklus**

#### **3.2.1 Demographische Daten**

Bei 198 der untersuchten Frauen (entspricht 58,9% des Gesamtkollektivs) lag zum Untersuchungszeitpunkt ein natürlicher Zyklus vor. Diese Patientinnen waren im Median 34 Jahre alt [25,0/41,0] und hatten einen body mass index (BMI) von 23,9 kg/m<sup>2</sup> [20,6/28,7]. 111 Patientinnen (56,1%) wurden präoperativ der ASA-Klasse I, 83 Patientinnen (41,9%) der ASA-Klasse II und 4

Patientinnen (2,0%) der ASA-Klasse III zugeteilt. Höhere ASA-Klassifizierungen kamen in der hier vorliegenden Studie nicht vor.

Bei der präoperativen Abschätzung des Risikos für das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen durch den prämedizierenden Anästhesisten wurde gemäß der klinikinternen Verfahrensanweisung der Apfelscore zugrunde gelegt [73, 74]. Anhand der Überprüfung von vier Variablen (weibliches Geschlecht, Nichtraucherin, Wahrscheinlichkeit des perioperativen Einsatzes von Opioiden und positive Anamnese bezüglich Reiseübelkeit bzw. Übelkeit nach vorangegangenen Allgemeinanästhesien) erfolgte eine Risikoeinteilung der Frauen in vier Kategorien. Je mehr Variablen positiv vorlagen, umso höher fiel der Apfelscore aus, umso höher das Risiko für das Auftreten postoperativer Übelkeit und Erbrechens. 48 Patientinnen (24,2%) erhielten den Apfelscore I, 56 (28,3%) den Apfelscore II, 60 Patientinnen (30,3%) den Apfelscore III und weitere 33 Frauen (16,7%) den Apfelscore IV. Bei einer Patientin wurde präoperativ keine Risikoeinschätzung vorgenommen.

### **3.2.2 Präoperative Schmerzanamnese, Komorbiditäten**

Das Vorhandensein präoperativer Schmerzen bejahten 90 Patientinnen der natürlichen Zyklusgruppe (45,5%). 102 Frauen (51,5%) gaben an, keine präoperativen Schmerzen zu haben. Bei weiteren sechs Studienteilnehmerinnen (3,0%) wurden keine Angaben von den Patientinnen hierzu gemacht. Die Patientinnen, die präoperativ über Schmerzen berichteten, hatten im Median eine präoperative Schmerzstärke in Ruhe von 5,0 [4,0/7,0] und in Bewegung von 7,0 [5,0/9,0].

Chronische präoperative Schmerzen, in dieser Untersuchung definiert als Schmerzen, die bereits länger als drei Monate zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestanden, wurden von 74 Frauen (37,4%) angegeben. Sechs Patientinnen (3,0%) machten diesbezüglich keine Angaben. Die restlichen 118 Frauen (59,6%) verneinten das Bestehen chronischer Schmerzen.

61 Patientinnen (30,8%) gaben im präoperativen Anamnesegespräch die regelmäßige Einnahme von Analgetika an. Von den Frauen mit Analgetikaeinnahme nahmen 32 Frauen (16,2% der Gesamtgruppe) präoperativ regelmäßig ein Opioid ein. Die restlichen 137 Studienteilnehmerinnen der Gruppe mit normalem Zyklus (69,2%) verneinten die Frage nach präoperativer Analgetikaeinnahme.

13 Studienteilnehmerinnen der Gruppe der Frauen mit einem natürlichen Zyklus (6,6%) gaben an, an Depressionen zu leiden. Die Einnahme von Antidepressiva wurde von neun Patientinnen (4,5%) innerhalb dieser Gruppe bejaht. Eine behandlungspflichtige Angststörung lag bei zwei Patientinnen (1,0%) vor, wovon eine Patientin (0,5%) eine regelmäßige anxiolytische Medikation erhielt.

### 3.2.3 Zyklusanamnese

Bei allen Studienteilnehmerinnen wurde präoperativ eine Menstruationsanamnese in Form eines pseudoanonymisierten Fragebogens erhoben. Innerhalb des Patientinnenkollektivs mit einem natürlichen Zyklus gaben 111 Patientinnen (56,1%) das Vorliegen eines regelmäßigen Menstruationszyklus an. Bei 52 Frauen (26,3%) bestand anamnestisch ein unregelmäßiger Zyklus. 35 Teilnehmerinnen (17,7%) machten hierzu keine Angaben. 27 Studienteilnehmerinnen (13,6%) berichteten über den Einsatz von kontrazeptiven Maßnahmen; keine Patientin innerhalb dieser Gruppe benutzte hierzu Medikamente mit systemisch wirksamen Hormonpräparaten, sondern die Frauen bekundeten ausschließlich die Verwendung lokal wirksamer Methoden wie Verhütungsringe (NuvaRing®) oder Kondome.

### 3.2.4 Hormonanalysen

Die Ergebnisse der Hormonanalysen sind den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 2: Ergebnisse der Serumanalysen der gonadalen Hormone bei Frauen mit natürlichem Zyklus (n = 198)

	Gültig	Fehlend*	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Östrogen [pg/ml]	198	0	76,00	40,00	125,75
Progesteron [ng/ml]	198	0	0,875	0,3275	6,2575
Testosteron [ng/ml]	198	0	0,4000	0,2875	0,5225
LH [U/l]	198	0	4,4500	2,7750	7,1000
FSH [U/l]	198	0	4,9000	3,1000	6,5000
LH/FSH-Quotient	198	0	0,9000	0,6000	1,5000

\* ausgeschlossen, siehe Textpassage oben

Tabelle 3: Referenzwerte Sexualhormone, Centrum für Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Münster (Leiter: Dr. med. Bernhard Schlüter)

	Follikelphase	Ovulationsphase	Lutealphase	Postmenopause
Östradiol [pg/ml]	0 – 40	63,90 - 356,70	55,8 - 214,2	< 32,20
Progesteron [ng/ml]	< 1,29	-	2,65 - 21,10	< 0,39
LH basal [mU/ml]	1,5 - 9,3	8,7 - 76,3	0,5 - 16,9	15,9 - 54,0
FSH basal [mU/ml]	1,4 - 18,1	3,4 - 33,4	1,5 - 9,1	23,0 - 116,3
Testosteron [[ng/ml]	2,42 – 8,28			



Bei 25 Frauen (12,6%) kann der Verdacht auf das Vorhandensein eines polyzystisches Ovarsyndroms aufgrund eines LH/FSH-Quotienten  $> 2$  ausgesprochen werden [75].

### 3.2.5 Prämedikation zur Operation

Zusätzlich zur oralen anxiolytischen Prämedikation (Midazolam oder Lorazepam) wurde 32 Patientinnen (16,2%) präoperativ ein Opioid (Oxycodon/Naloxon, retardiert) verordnet. Das verabreichte Morphinäquivalent dieser Patienten betrug 0,081 mg/kg KG [0,069/0,097]. Die restlichen 166 Frauen mit natürlichem Zyklus (83,8%) erhielten präoperativ kein Opioid. 12 Patientinnen (6,1%) nahmen auf anästhesiologische Anordnung präoperativ Paracetamol ein, weiteren 46 Frauen (23,2%) wurde vor dem operativen Eingriff Etoricoxib in einer Dosierung von 60 bzw. 90 mg p.o. verordnet.

### 3.2.6 Operationsphase

Die Operationen dauerten bei allen Frauen mit natürlichem Zyklus im Median 72 Minuten [40,0/122,75]. Intraoperativ kam es zu einem Blutverlust (Median) von 20 ml [0,0/100,0 ml]. Am häufigsten erfolgten Operationen am Knochen (n = 111, 56,1%), gefolgt von 49 Weichteileingriffen (24,7%). Bei 17 Frauen (8,6%) wurde eine Probeentnahme durchgeführt, und in 21 Fällen (10,6%) musste eine Materialentfernung vorgenommen werden.

Der intraoperative Opioideneinsatz beschränkte sich auf drei Substanzen (Sufentanil, Remifentanil, Piritramid). Am häufigsten (n = 194, 97,9%) wurde Sufentanil eingesetzt. Im Median erhielten die Patientinnen intraoperativ ein Morphinäquivalent von 0,69 mg/kg KG [0,49/0,97 mg/kg KG] Sufentanil. Sieben Frauen (3,5%) erhielten während des Eingriffes Remifentanil. Piritramid kam bei drei Studienteilnehmerinnen (1,5%) intraoperativ zum Einsatz in einer Dosierung von 0,06 mg/kg KG Morphinäquivalent [0,04/0,08 mg/kg KG]. Summiert man jeweils alle intraoperativ verwendeten Opiode pro Patientin und

rechnet die entsprechenden Morphinäquivalenzdosen aus, ergibt sich eine mediane Gabe von 0,72 mg/kg KG [0,49/0,99 mg/kg KG] Morphinäquivalent.

Zur perioperativen medikamentösen Prophylaxe gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen wurden intraoperativ den Patientinnen Dexamethason und/oder Ondansetron verabreicht. Dexamethason wurde bei 146 Patientinnen (73,7%) in einer Dosierung von 4-12 mg intravenös eingesetzt. 50 Studienteilnehmerinnen (25,3%) wurde Ondansetron in einer Dosierung von 2-4 mg intravenös appliziert. Diese Gabe basierte gemäß klinikinterner Verfahrensanweisung auf dem entsprechenden Apfelscore der Patientin und wurde durch den anästhesierenden Arzt festgelegt.

### 3.2.7 Postoperative Phase

Postoperativ wurden bis 48 Stunden nach stattgehabter OP Daten von den Studienteilnehmerinnen erhoben. Insgesamt 29 Frauen aus der Gruppe der Patientinnen mit natürlichem Zyklus (14,6%) verließen die Klinik vor Ablauf von 48 Stunden. Die postoperativ angegebenen Schmerzstärken in Ruhe und in Bewegung sind den beiden nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 4: NRS-Werte in Ruhe innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198). Mediane und Perzentilen errechnet für das Gesamtkollektiv

Zeitpunkt postoperativ	Gültige Angaben	Fehlende Angaben	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	141 (71,2%)	57 (28,8%)	4,0	0,0	6,0
1h postop.	126 (63,6%)	72 (36,4%)	2,0	1,0	4,0
2h postop.	163 (82,3%)	35 (17,7%)	3,0	2,0	5,0
6h postop.	182 (91,9%)	16 (8,1%)	3,0	2,0	5,0
12h postop.	183 (92,4%)	15 (7,6%)	3,0	1,0	5,0
24h postop.	183 (92,4%)	15 (7,6%)	2,0	1,0	4,0
48h postop.	161 (81,3%)	37 (18,7%)	2,0	1,0	4,0

Tabelle 5: NRS-Werte in Bewegung innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198). Mediane und Perzentilen errechnet für das Gesamtkollektiv

Zeitpunkt postoperativ	Gültige Angaben	Fehlende Angaben	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	133 (66,2%)	67 (33,8%)	5,0	0,0	7,0
1h postop.	110 (55,6%)	88 (44,4%)	3,0	1,875	5,0
2h postop.	157 (79,3%)	41 (20,7%)	5,0	2,5	7,0
6h postop.	179 (90,4%)	19 (9,6%)	4,0	3,0	6,5
12h postop.	182 (91,9%)	16 (8,1%)	4,0	2,0	6,0
24h postop.	179 (90,4%)	19 (9,6%)	3,0	2,0	5,5
48h postop.	157 (79,3%)	41 (20,7%)	3,0	2,0	5,0

Zur postoperativen Schmerztherapie kamen sowohl Opiode (hier wurde am häufigsten Piritramid gegeben) als auch NSAID zum Einsatz.

Tabelle 6: Summierter Piritramid-Einsatz postoperativ (Dosisangaben als Morphinäquivalente in mg/kg KG) innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198).

Zeitraum postoperativ	Piritramid verabreicht	Dosis (Median)	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	67 (33,8%)	0,079	0,064	0,096
1h postop.	130 (65,7%)	0,106	0,073	0,158
2h postop.	135 (68,2%)	0,111	0,073	0,159
6h postop.	136 (68,7%)	0,116	0,073	0,167
12h postop.	137 (69,2%)	0,116	0,079	0,172
24h postop.	138 (69,7%)	0,119	0,079	0,176
48h postop.	138 (69,7%)	0,119	0,079	0,178

Das postoperativ am zweithäufigsten angeordnete Opioid war retardiertes Oxycodon/Naloxon. Den Frauen, die Oxycodon/Naloxon eingenommen haben, wurde eine Gesamtdosis von 0,278 mg/kg KG Morphinäquivalent [0,187/0,444] verabreicht. Hierbei wurden orale Einzeldosen von 10 bis 80 mg pro Tag verordnet.

Tabelle 7: Oxycodon-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Oxycodongabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	0	0
1h	0	0
2h	0	0
6h	15	7,6
12	8	4,0
24h	29	14,6
48h	32	16,2

Oral appliziertes Morphin kam seltener zum Einsatz. Von den Patientinnen, die postoperativ orales Morphin verordnet bekamen, wurde ein intravenöses Morphinäquivalent von 0,160 mg/kg KG [0,093/0,229] eingenommen, mit Einzeldosen zwischen 10 bis 60 mg.

Tabelle 8: Morphin-Einsatz postoperativ, oral, innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit oraler Morphingabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	1	0,5
1h	0	0
2h	0	0
6h	4	2,0
12h	5	2,5
24h	10	5,1
48h	7	3,5

Oral appliziertes Hydromorphon wurde postoperativ in retardierter und unretardierter Form verordnet. Summarisch lässt sich ein Morphinäquivalent

von 0,113 mg/kg KG [0,055/0,192] für die Frauen, die Hydromorphon einnahmen, erheben.

Tabelle 9: Oraler Hydromorphon-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Hydromorphongabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	0	0
1h	0	0
2h	0	0
6h	3	1,5
12h	6	3,0
24h	8	4,0
48h	7	3,5

Innerhalb der Gruppe der schwach wirksamen Opioide wurde postoperativ gelegentlich Tramadol verschrieben. Den Patientinnen, die postoperativ Tramadol erhielten, wurde ein Morphinäquivalent von 0,061 mg/kg KG [0,043/0,161] appliziert, mit Einzeldosen zwischen 25 und 100 mg.

Tabelle 10: Tramadol-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Tramadoleinnahme	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	0	0
1h	0	0
2h	0	0
6h	0	0
12h	2	1,0
24h	2	1,0
48h	5	2,5

In der Gruppe der Nichtopioid-Analgetika wurden Metamizol und Paracetamol am häufigsten verordnet.

Tabelle 11: Metamizol-Einnahme postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Metamizolgabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	11	5,5
1h	34	17,2
2h	12	6,1
6h	30	15,2
12h	36	18,2
24h	56	28,3
48h	48	24,2

Tabelle 12: Paracetamol-Einnahme postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Paracetamolgabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	7	3,5
1h	9	4,5
2h	18	9,1
6h	53	26,8
12h	60	30,3
24h	84	42,4
48h	72	36,4

Postoperativ kamen diverse andere Analgetika zum Einsatz, die statistisch nicht bzgl. ihrer Gesamt- und Einzeldosen ausgewertet wurden. Zu diesen Medikamenten zählten unter anderem Tilidin, Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin und COX-2-Hemmer.

Tabelle 13: Einsatz anderer Analgetika postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Einnahme anderer Analgetika	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	0	0
1h	2	1,0
2h	5	2,5
6h	19	9,6
12h	15	7,8
24h	41	20,7
48h	37	18,7

Summiert man die Einzeldosen der individuell verabreichten Opiode, kommt man auf eine mediane postoperative Gesamtmorphinäquivalentdosis von 0,145 mg/kg KG [0,086/0,302] für alle Patientinnen, die über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der Operation Opiode bekommen haben.

Folgenden Angaben können für das postoperative Auftreten von Übelkeit und Erbrechen gemacht werden:

Tabelle 14: Postoperative Übelkeit im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198). Mediane und Perzentilen errechnet für das Kollektiv, das Übelkeit hatte.

Zeitpunkt postop.	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Übelkeit vorhanden [n]	NRS-Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	139 (70,2%)	59 (29,8%)	12 (6,1%)	2,5	2,0	5,0
1h postop.	125 (63,1%)	73 (36,9%)	17 (8,6%)	2,0	1,5	4,5
2h postop.	165 (83,3%)	33 (16,7%)	55 (27,8%)	3,0	2,0	7,0
6h postop.	178 (89,9%)	20 (10,1%)	49 (24,8%)	4,0	1,25	6,5
12h postop.	182 (91,9%)	16 (8,1%)	46 (23,2%)	3,0	1,0	5,0
24h postop.	180 (90,9%)	18 (9,1%)	40 (23,2%)	2,0	1,0	5,0
48h postop.	160 (80,8%)	38 (19,2%)	35 (17,7%)	2,0	1,0	5,0

Tabelle 15: Postoperatives Erbrechen im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)

Zeitpunkt postoperativ	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Erbrechen aufgetreten [n]
Erreichen AWR	170 (85,9%)	28 (14,1%)	1 (0,5%)
1h postop.	163 (82,3%)	35 (17,7%)	2 (1,0%)
2h postop.	174 (87,9%)	24 (12,1%)	11 (5,6%)
6h postop.	183 (92,4%)	15 (7,6%)	18 (9,1%)
12h postop.	188 (94,9%)	10 (5,1%)	14 (7,1%)
24h postop.	184 (92,9%)	14 (7,1%)	13 (6,6%)
48h postop.	165 (83,3%)	33 (16,7%)	6 (3,0%)

Zur Prophylaxe und auch zur Therapie postoperativer Übelkeit und Erbrechens kamen im Aufwachraum hauptsächlich Ondansetron, gefolgt von Dimenhydrinat und Dexamethason zum Einsatz. Ondansetron wurde 40 Frauen (20,2%) in einer Dosierung von 4-8 mg intravenös im Aufwachraum verabreicht. Acht Mal (4,0%) wurde Dimenhydrinat in einer Dosis von 62-124 mg verordnet. Dexamethason wurde in vier Fällen (2,0%) in einer Dosierung von 4 mg injiziert. Andere Medikamente (z.B. Metoclopramid oder Haloperidol) kamen nur bei drei Patientinnen (1,5%) zur Anwendung.

Das postoperative Auftreten von Schwindel und Juckreiz wurde wie die Beurteilung der Schmerzstärke zu sieben definierten Zeitpunkten vom Aufwachraumpersonal und folgend den Patientinnen selbst dokumentiert und vergleichbar der numerischen Ratingskala bei Schmerzen eingestuft. Hierbei entsprach die Zahl 0 dem Nichtvorhandensein von Schwindel oder Juckreiz, wohingegen der Zahlenwert 10 dem jeweils stärksten vorstellbarem Schwindel und Juckreiz zugeordnet werden konnte.



Tabelle 16: Auftreten von Schwindel postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198). Mediane und Perzentilen errechnet für die Patienten, die Schwindel angegeben haben.

Zeitpunkt postop.	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Kein Schwindel [n]	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	130 (65,7%)	68 (34,3%)	95 (47,9%)	3,0	2,0	4,0
1h postop.	109 (55,1%)	89 (44,9%)	76 (39,9%)	3,0	1,5	4,0
2h postop.	159 (80,3%)	39 (19,7%)	77 (38,9%)	4,0	2,375	6,0
6h postop.	178 (89,9%)	20 (10,1%)	87 (43,9%)	3,0	2,0	6,0
12h postop.	181 (91,4%)	17 (8,6%)	100 (50,5%)	3,0	1,0	5,0
24h postop.	176 (88,9%)	22 (11,1%)	112 (56,6%)	2,5	1,0	4,0
48h postop.	161 (81,3%)	37 (18,7%)	112 (56,6%)	2,0	1,0	3,0

Tabelle 17: Auftreten von Juckreiz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198). Mediane und Perzentilen errechnet für das Kollektiv, das Juckreiz bekundet hat.

Zeitpunkt postop.	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Kein Juckreiz [n]	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	128 (64,6%)	70 (35,4%)	123 (62,1%)	2,0	1,0	3,0
1h postop.	110 (55,6%)	88 (44,4%)	104 (52,5%)	2,0	1,625	2,25
2h postop.	162 (81,8%)	36 (18,2%)	141 (71,2%)	2,0	1,0	4,0
6h postop.	178 (89,9%)	20 (10,1%)	157 (79,3%)	2,0	1,0	3,0
12h postop.	181 (91,4%)	17 (8,6%)	162 (81,8%)	2,0	1,0	3,0
24h postop.	176 (88,9%)	22 (11,1%)	154 (77,8%)	1,5	1,0	3,625
48h postop.	161 (81,3%)	37 (18,7%)	142 (71,7%)	2,0	1,0	3,0

In der Tabelle 18 finden sich die Ergebnisse der Erhebung bzgl. der postoperativen Zufriedenheit.

Tabelle 18: Postoperative Zufriedenheit innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198).

Zeitpunkt postop.	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	120 (60,6%)	78 (39,4%)	7,25	5,0	9,0
1h postop.	108 (54,5%)	90 (45,5%)	7,0	5,0	10,0
2h postop.	157 (79,3%)	41 (20,7%)	8,5	7,0	10,0
6h postop.	178 (89,9%)	20 (10,1%)	9,0	7,0	10,0
12h postop.	179 (90,4%)	19 (9,6%)	9,0	7,0	10,0
24h postop.	174 (87,9%)	24 (12,1%)	9,0	7,0	10,0
48h postop.	159 (80,3%)	39 (19,7%)	9,0	8,0	10,0

### 3.2.8 Korrelationen Hormone und Schmerzempfinden

Wie in den nachfolgenden Tabellen dargestellt ist, konnte weder in Ruhe noch in Bewegung eine Korrelation zwischen den Werten für die gonadalen Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron und den angegebenen Schmerzstärken innerhalb des Kollektivs der Frauen mit einem natürlichen Zyklus nachgewiesen werden.

Tabelle 19: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit den NRS-Werten in Ruhe, angegeben zu den verschiedenen Messzeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\* $p < 0,05$

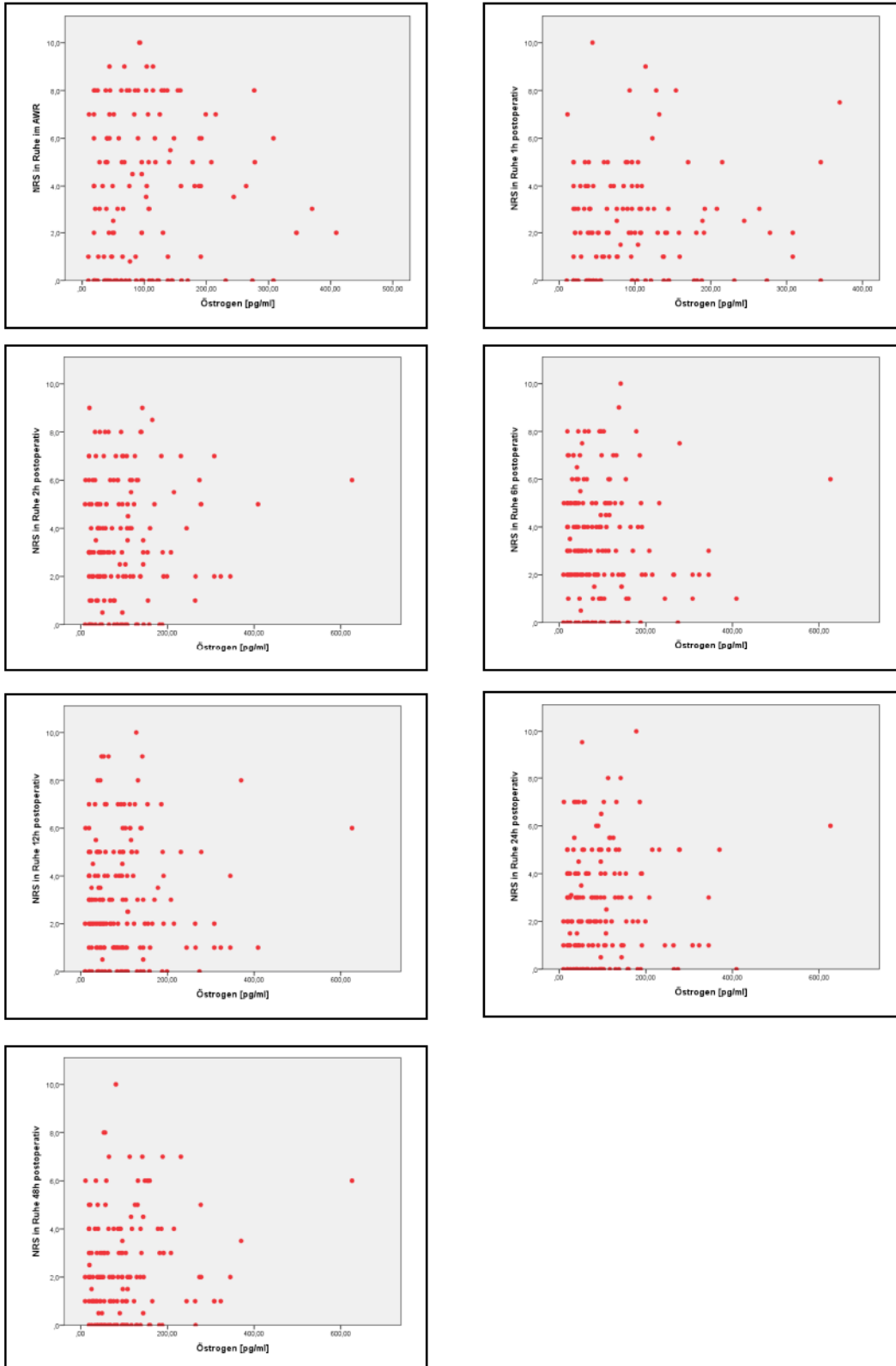
	NRS AWR	NRS 1h	NRS 2h	NRS 6h	NRS 12h	NRS 24h	NRS 48h
Östrogen [pg/ml]	0,021	0,044	0,090	-0,050	0,005	0,020	0,114
Signifikanz (2-seitig)	0,804	0,626	0,251	0,505	0,949	0,786	0,150
N	141	126	163	182	183	183	161
Progesteron [ng/ml]	0,078	-0,022	0,041	0,100	0,038	0,058	-0,031
Signifikanz (2-seitig)	0,357	0,804	0,604	0,178	0,606	0,437	0,692
N	141	126	163	182	183	183	161
Testosteron [ng/ml]	-0,025	-0,010	-0,115	-0,112	-0,073	-0,007	0,061
Signifikanz (2-seitig)	0,770	0,912	0,145	0,131	0,327	0,924	0,440
N	141	126	163	182	183	183	161

Tabelle 20: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit NRS-Werten in Bewegung, angegeben zu den verschiedenen Messzeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\* $p < 0,05$

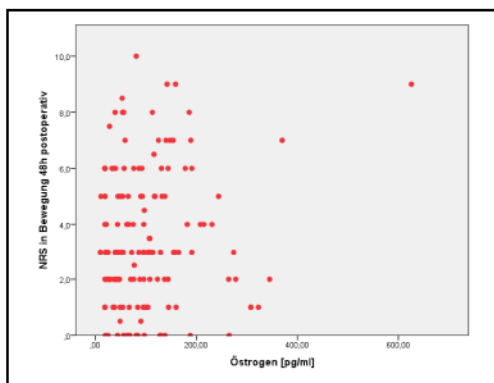
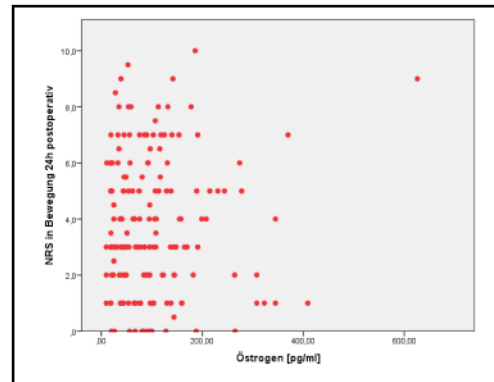
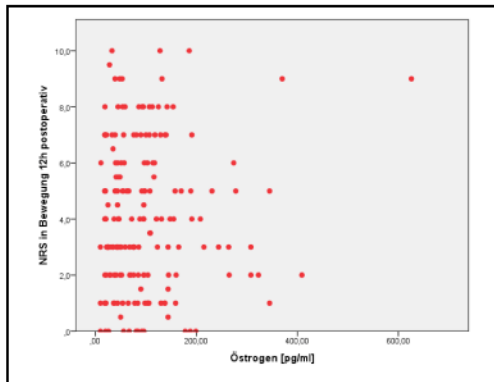
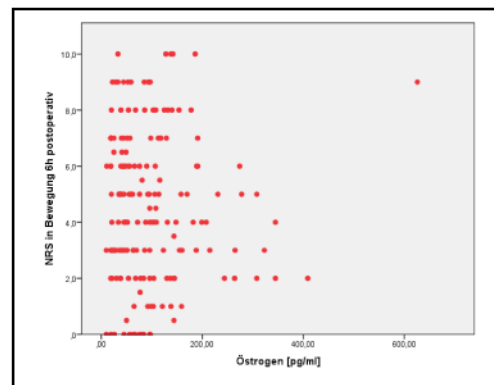
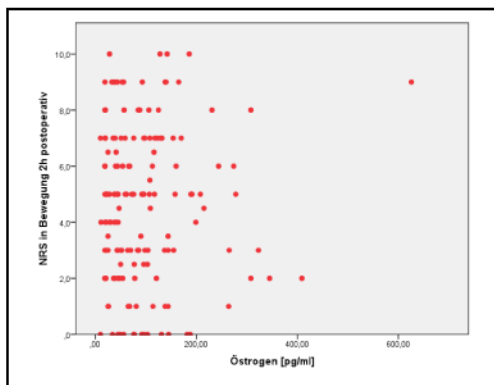
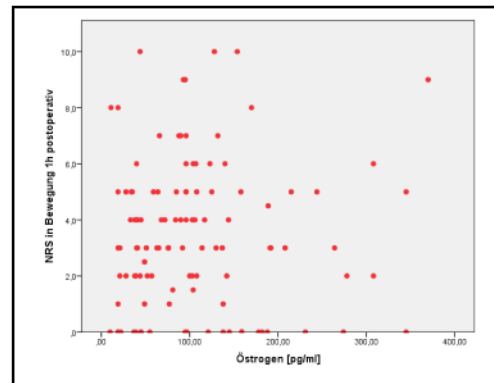
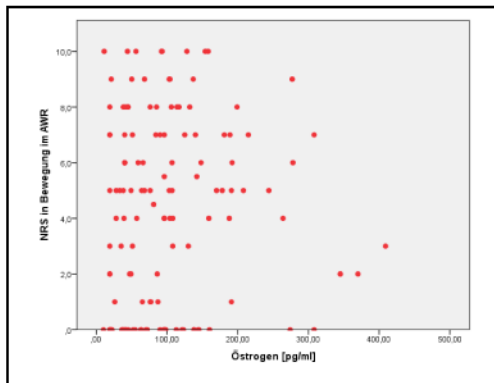
	NRS AWR	NRS 1h	NRS 2h	NRS 6h	NRS 12h	NRS 24h	NRS 48h
Östrogen [pg/ml]	0,030	0,042	0,030	0,005	0,048	0,039	0,116
Signifikanz (2-seitig)	0,731	0,660	0,709	0,945	0,519	0,606	0,148
N	131	110	157	179	182	179	157
Progesteron [ng/ml]	0,082	-0,037	-0,043	0,056	-0,003	0,024	0,045
Signifikanz (2-seitig)	0,352	0,703	0,592	0,453	0,970	0,754	0,578
N	131	110	157	179	182	179	157
Testosteron [ng/ml]	-0,039	-0,022	-0,103	-0,034	-0,063	-0,042	-0,025
Signifikanz (2-seitig)	0,655	0,823	0,199	0,650	0,396	0,576	0,752
N	131	110	157	179	182	179	157

## Streu-Punkt-Diagramme

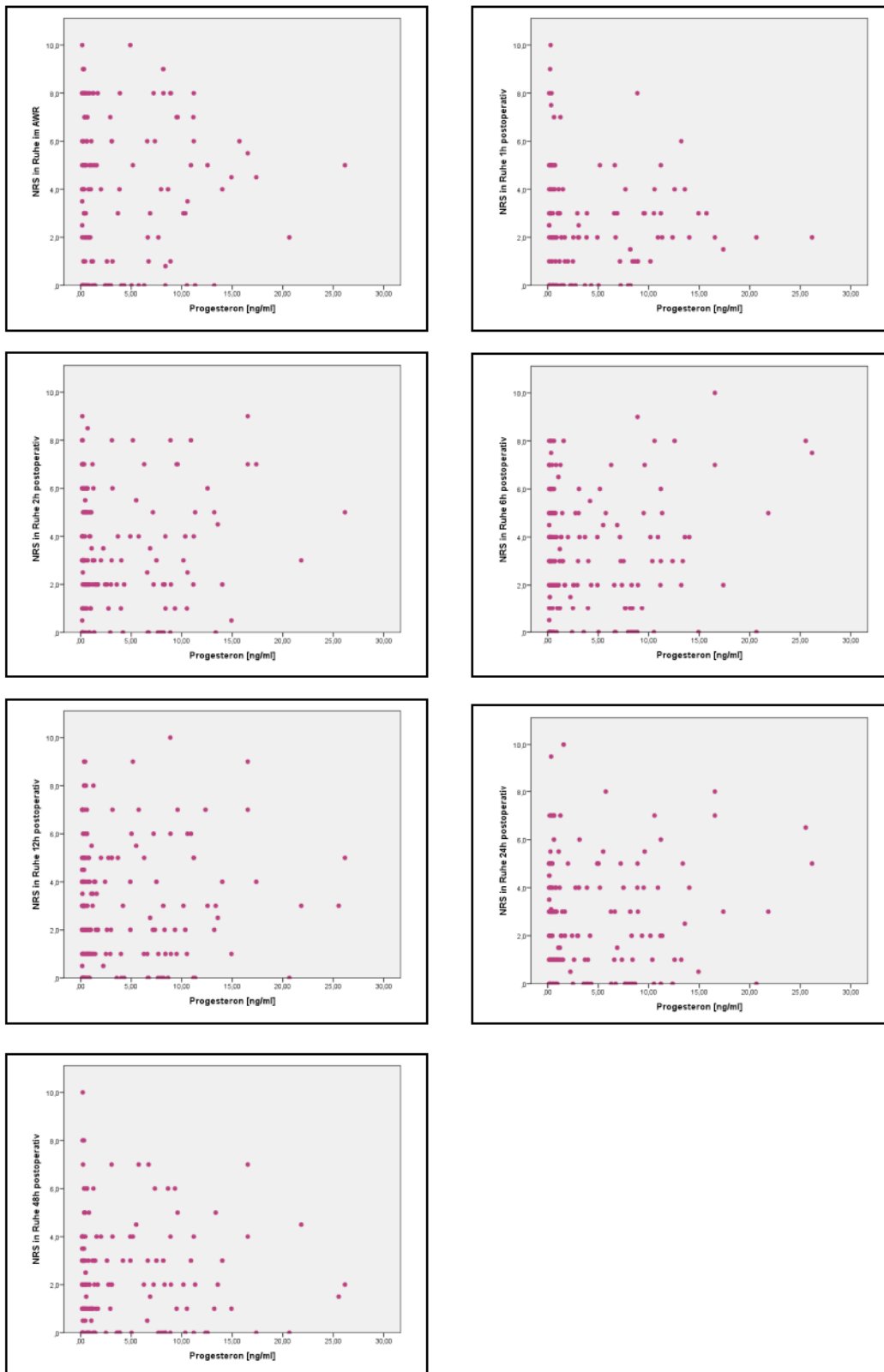
a) Östrogenwerte und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



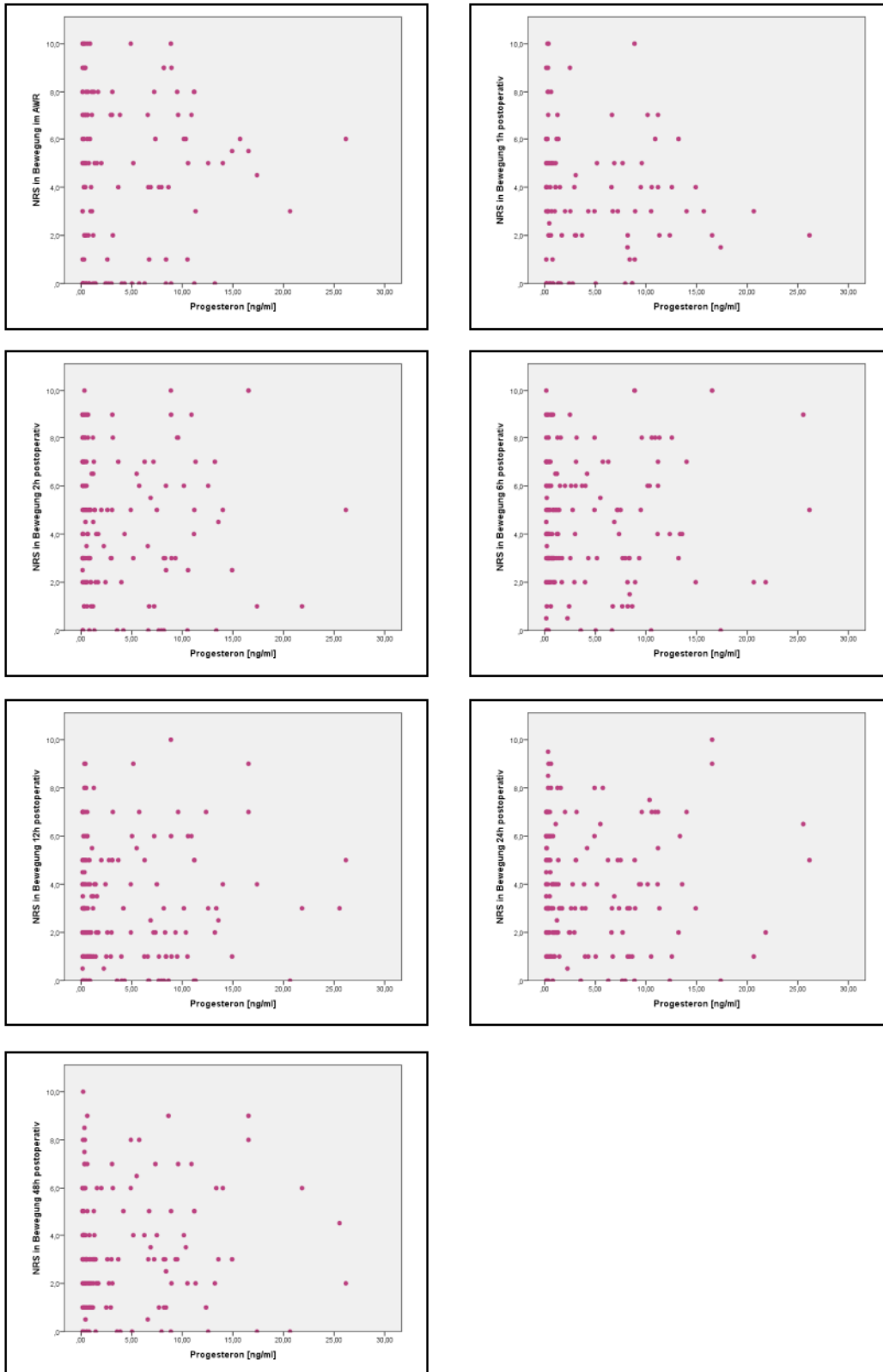
b) Östrogenwerte und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



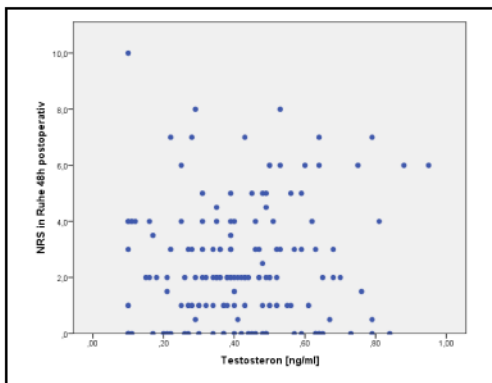
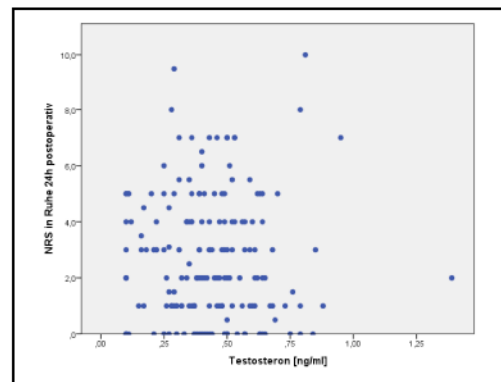
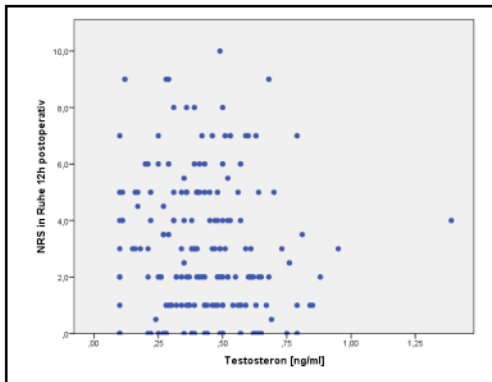
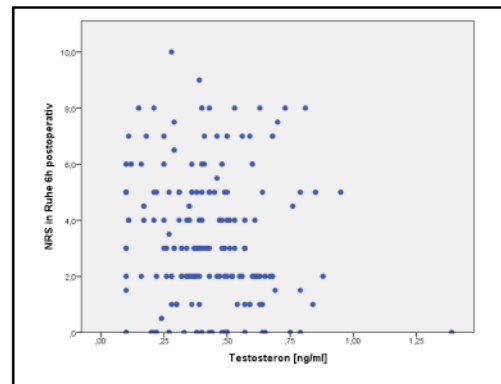
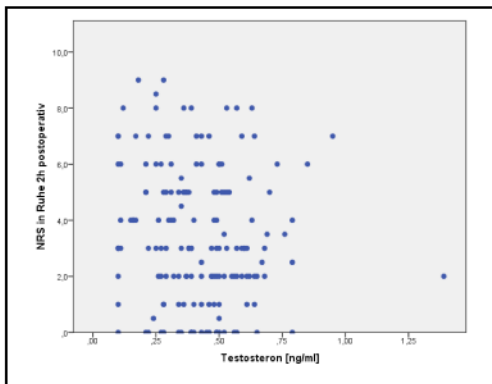
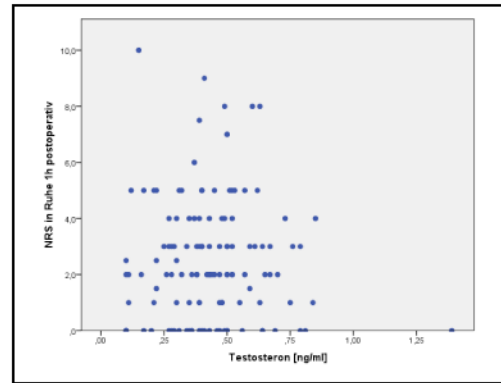
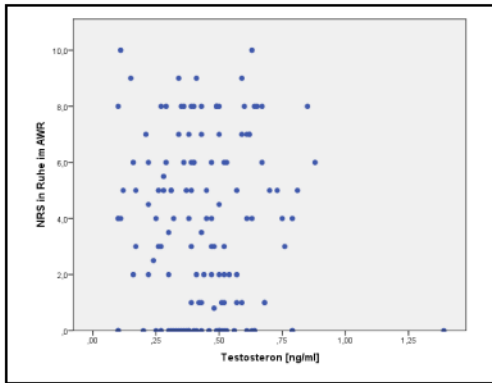
c) Progesteronwerte und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



d) Progesteronwerte und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)

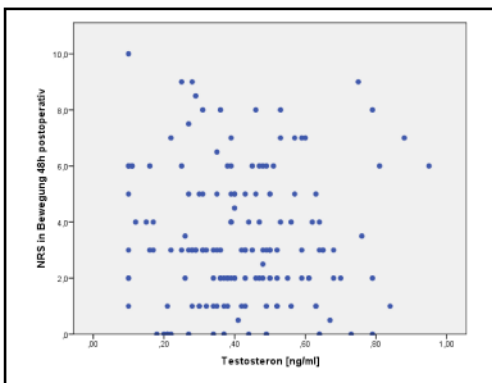
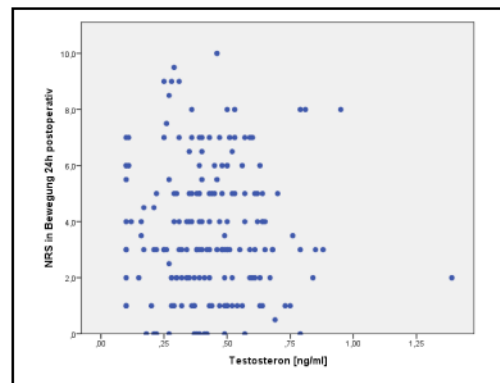
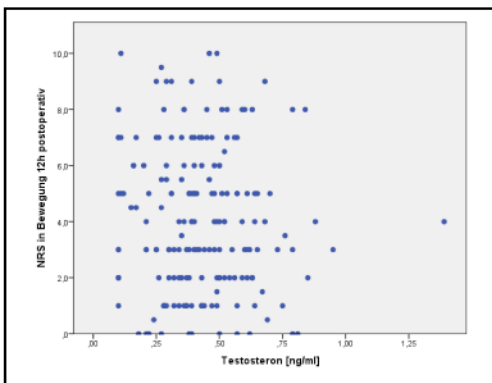
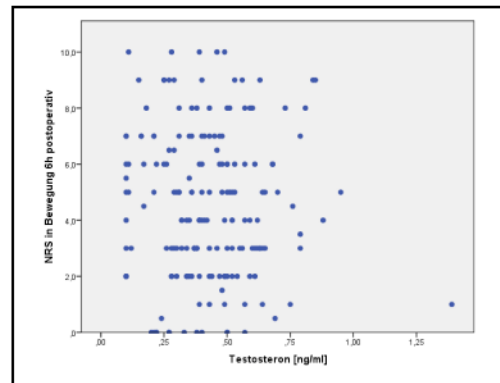
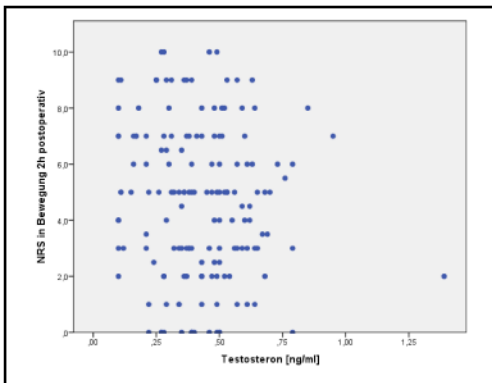
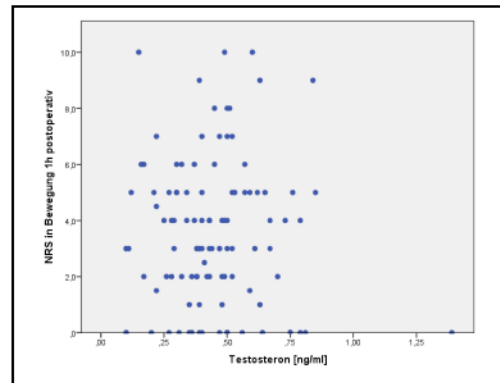
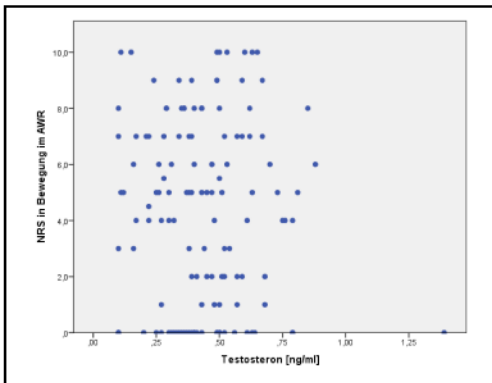


e) Testosteronwerte und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)





f) Testosteronwerte und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



### *Subgruppenanalysen*

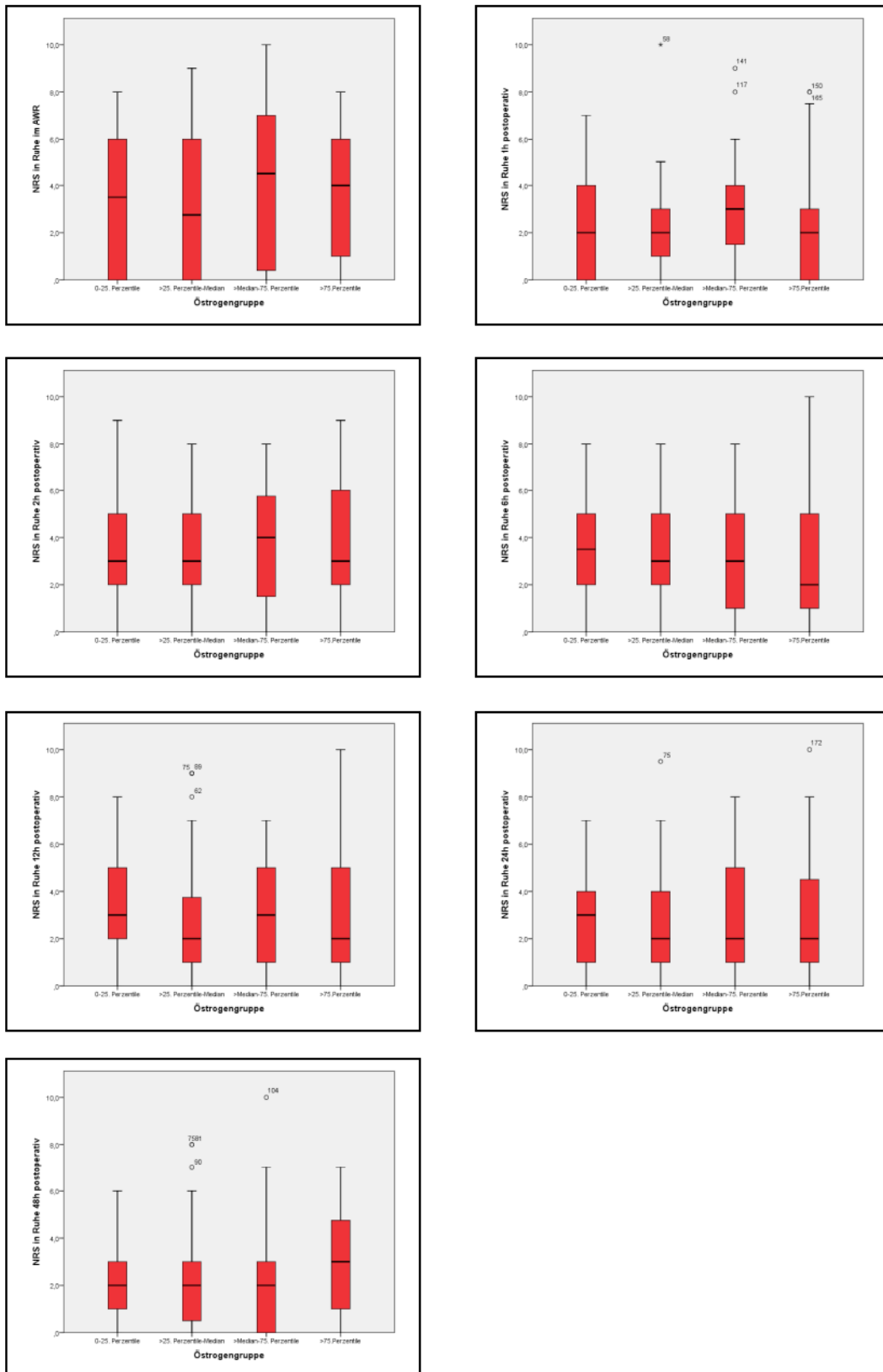
Geplant war es, eine Subgruppenanalyse bei Patientinnen mit natürlichem Zyklus entsprechend ihrer Zyklusphase zu machen. Unerwarteter Weise war es der Mehrzahl der Patienten nicht möglich, den genauen Zeitpunkt der letzten Menstruation so wie die mittlere Dauer eines Menstruationszyklusses anzugeben. Wir haben deshalb anhand der gemessenen Hormonwerte Subgruppen von Patientinnen gebildet, die sehr ähnliche Werte für bestimmte Hormone aufwiesen. Ein derartiges Vorgehen ist schon in experimentellen Studien angewendet worden [76]. Für die folgenden Korrelationsberechnungen wurden für die gemessenen Werte eines jeden gonadalen Hormons (Östrogen, Progesteron und Testosteron) vier Subgruppen gebildet. Grundlage der Gruppenzuordnungen sind der Median sowie die 25. und 75. Perzentile der Werte für Östrogen, Progesteron und Testosteron in unserem Kollektiv. Die erste Gruppe wurde aus den Patientinnen gebildet, die einen Wert für das jeweilige Hormon kleiner oder gleich der 25. Perzentile hatten. Gruppe zwei bestand aus Frauen, deren Hormonwerte größer der 25. Perzentile bis zum Median waren. Die dritte Gruppe wurde aus den Patientinnen gebildet, deren Hormonwert größer dem Median bis zur 75. Perzentile war. In die vierte Gruppe wurden alle Frauen eingruppiert, deren Hormonwert größer der 75. Perzentile war. Auf diese Weise erhält man vier Patientinnengruppen abhängig von den jeweiligen Hormonwerten. Die genauen Einteilungen sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 21: Einteilung der Patientinnen aus dem Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198) in die jeweiligen Hormongruppen für die drei gonadalen Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron

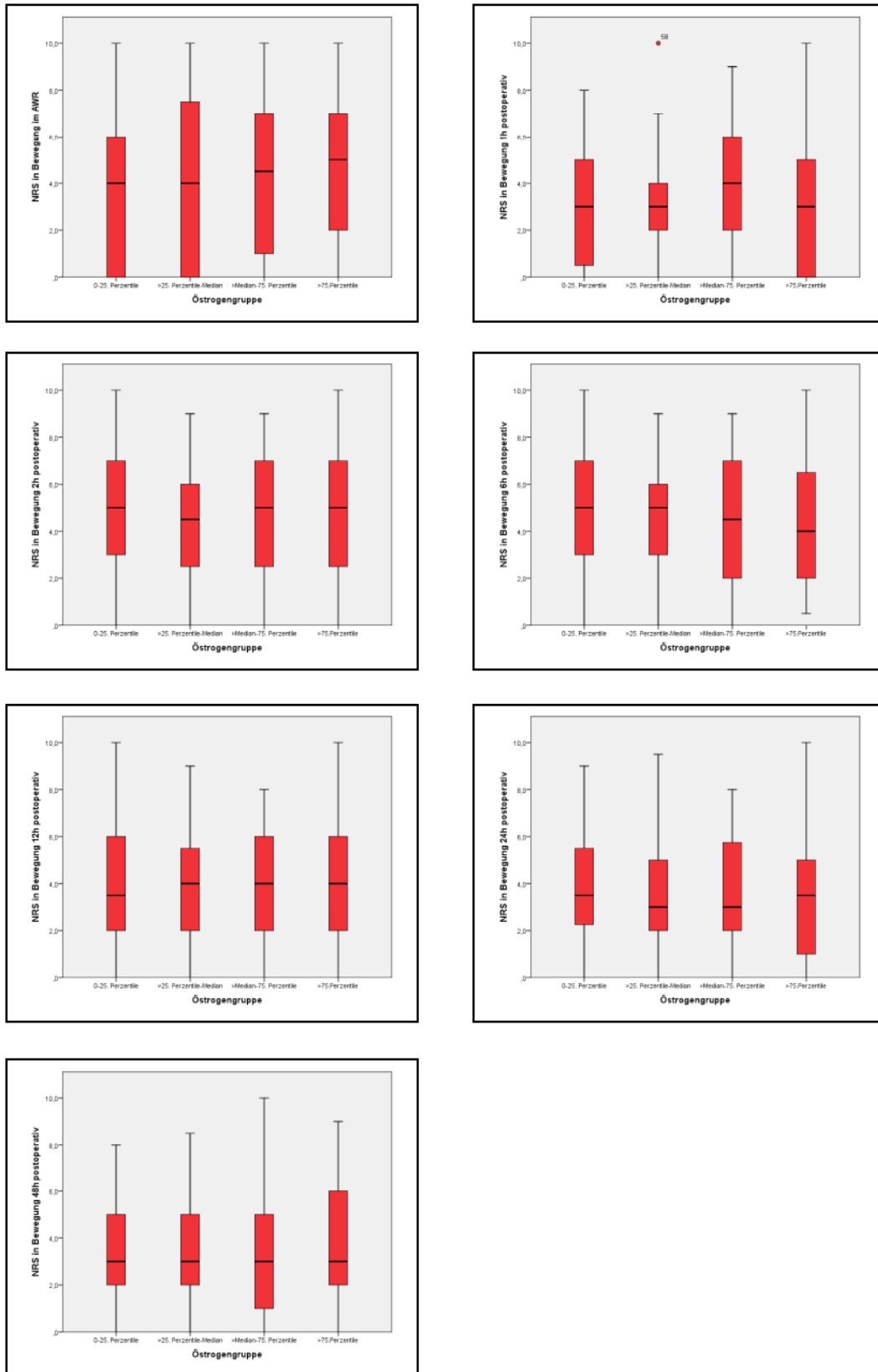
Hormongruppe	Östrogen [pg/ml]	Progesteron [ng/ml]	Testosteron [ng/ml]
1	0 – 40,0	0 – 0,32	0 – 0,28
2	41,0 – 76,0	0,33 – 0,87	0,29 – 0,40
3	77,0 – 125,75	0,88 – 6,25	0,41 – 0,52
4	126,0 – x	6,26 - x	0,53 – x

Wie die nachfolgenden Boxplot-Diagramme aufzeigen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Hormongruppen in Korrelation zu den postoperativ aufgezeichneten Schmerzstärken.

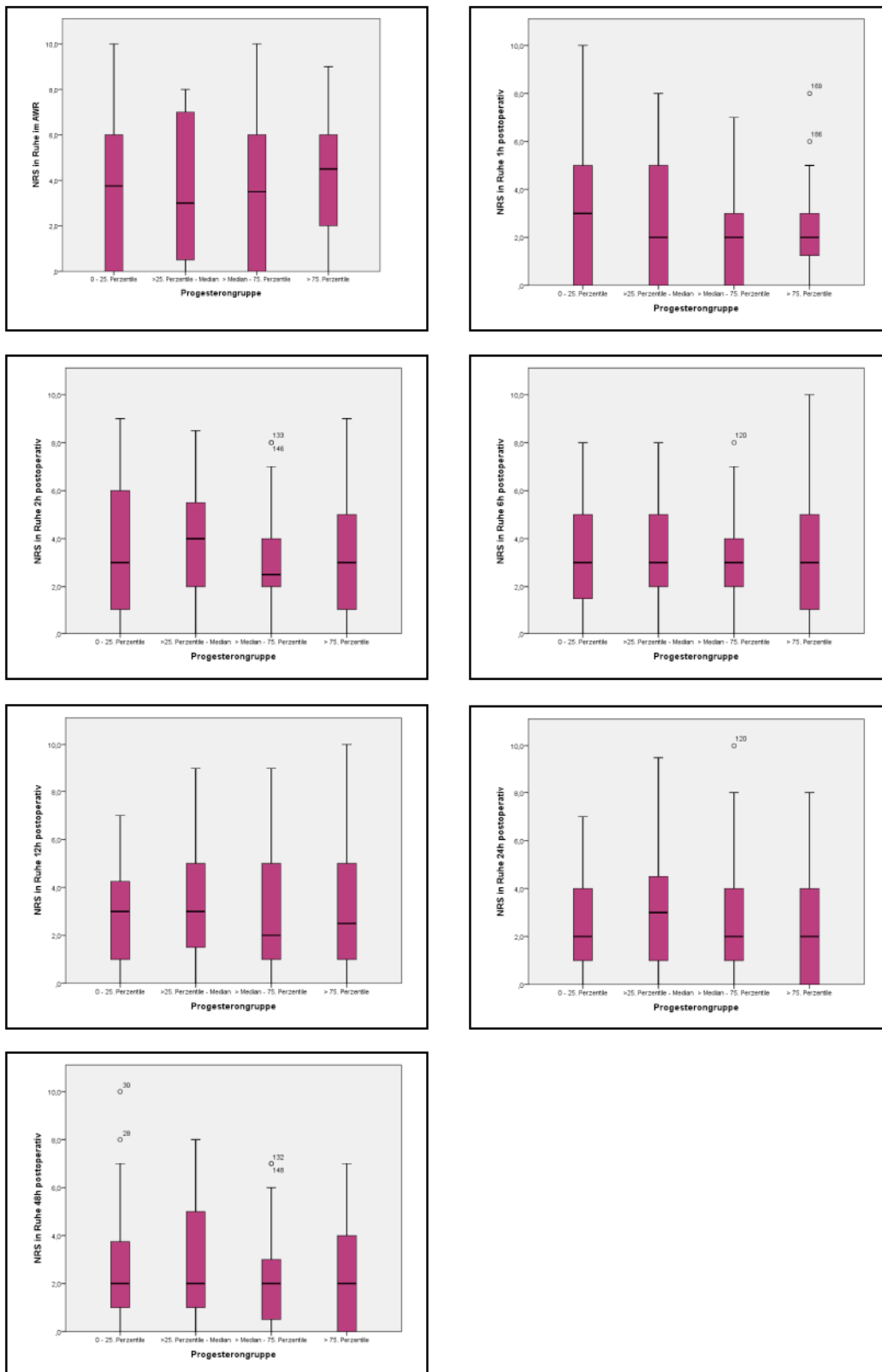
a) Östrogengruppen und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



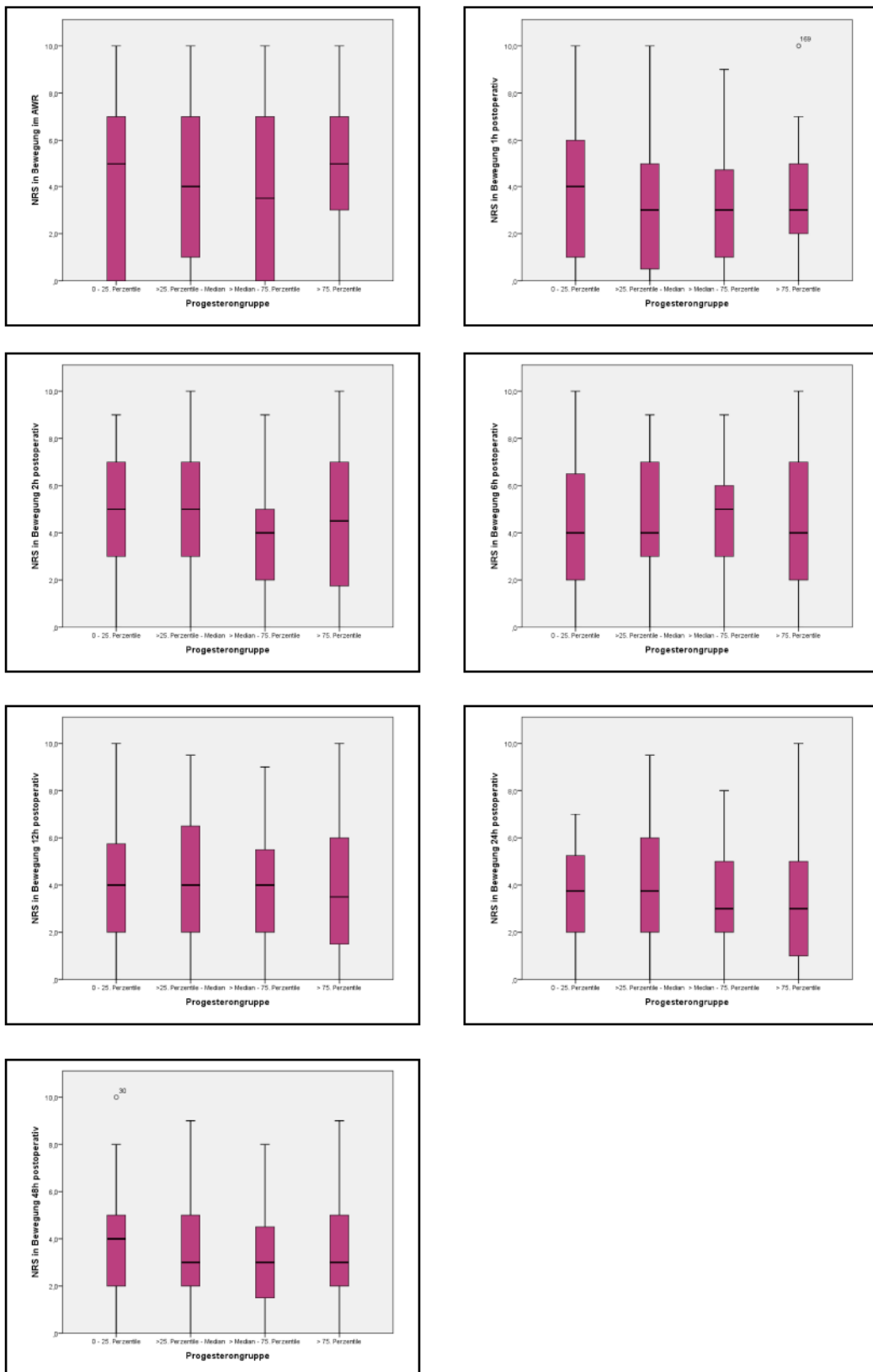
b) Östrogengruppen und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



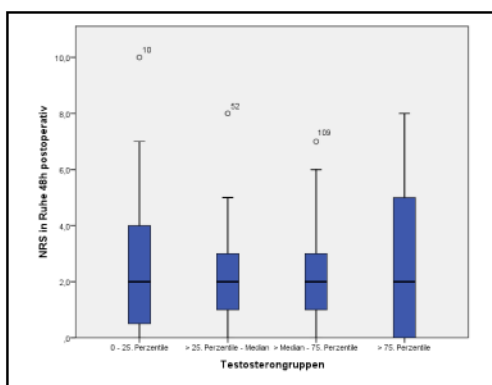
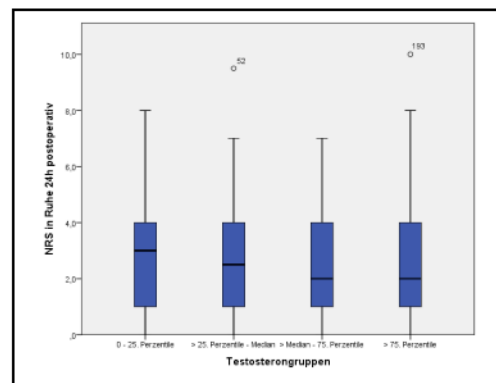
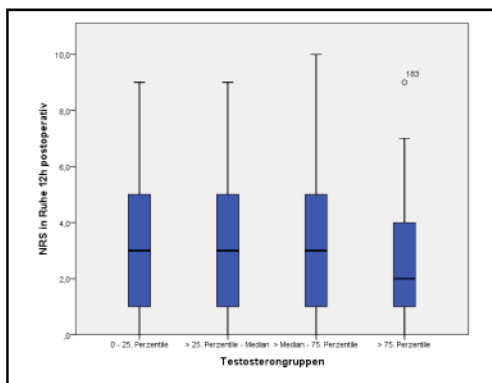
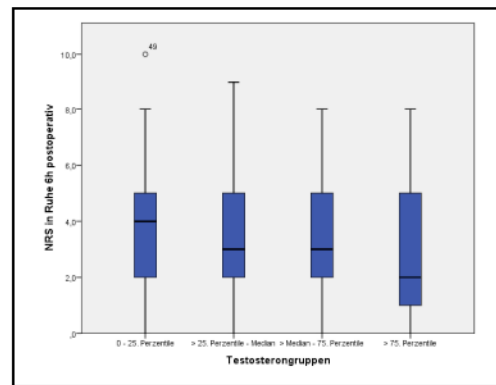
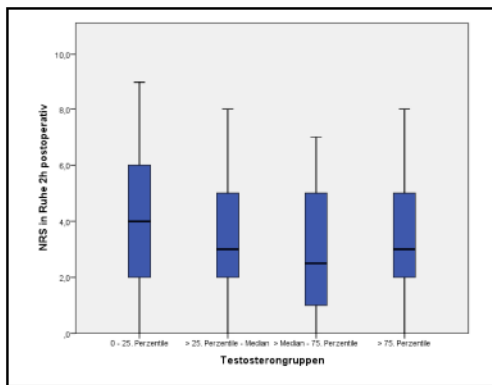
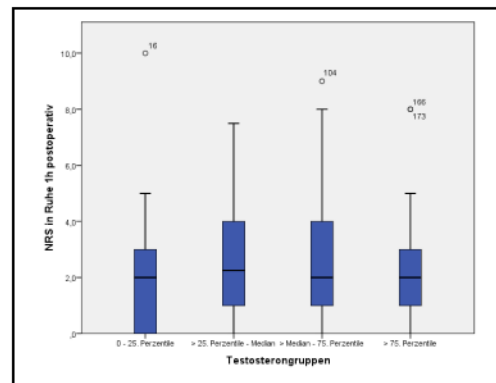
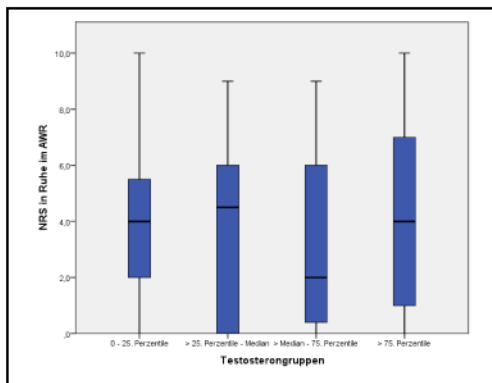
c) Progesterongruppen und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



d) Progesterongruppen und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)

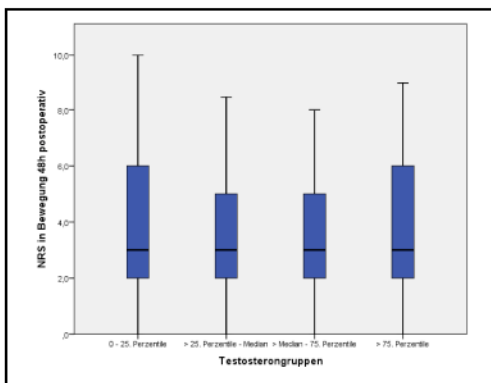
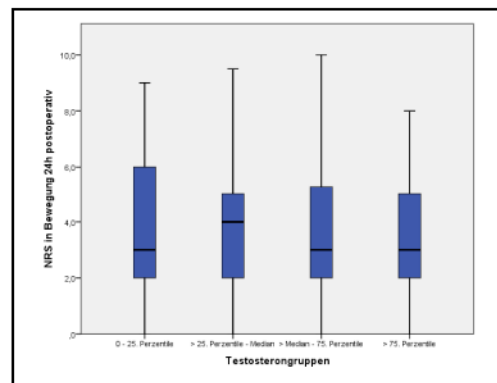
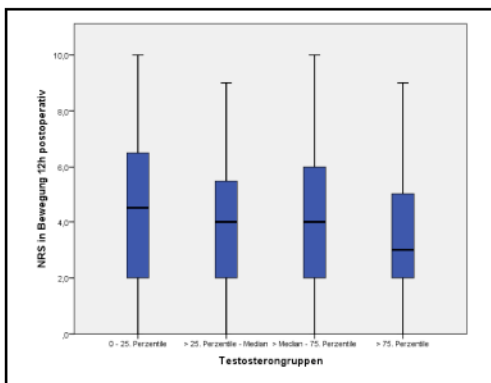
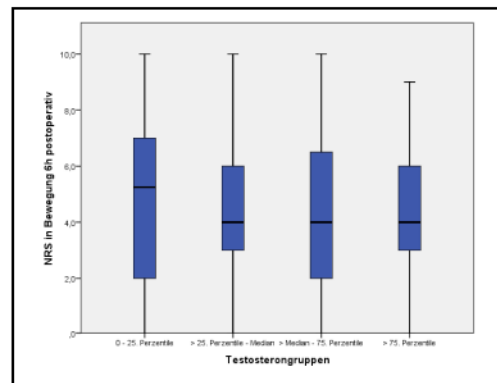
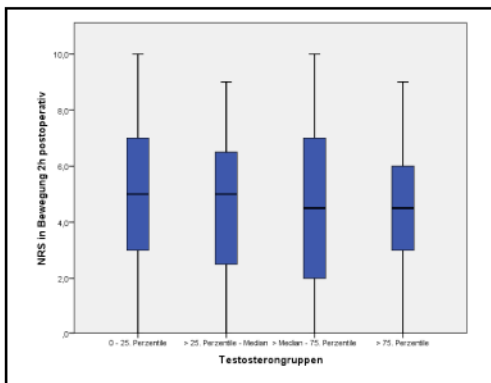
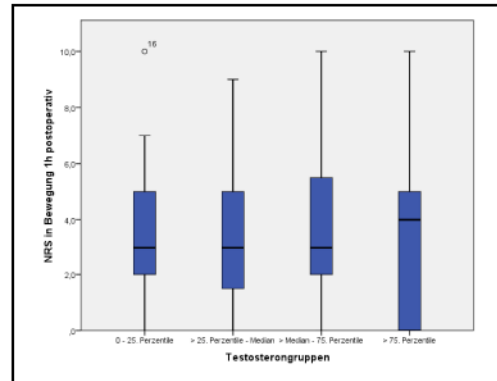
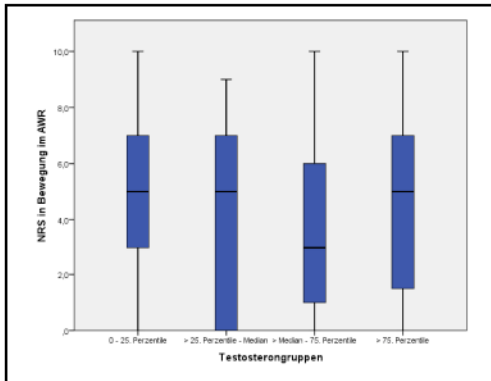


e) Testosterongruppen und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)





f) Testosterongruppen und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



**Einfaktorielle ANOVA nach Kruskal-Wallis und Mediantest für unabhängige Stichproben**

Tabelle 22: Signifikanz der NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\* $p < 0,05$

	Östrogengruppen		Progesterongruppen		Testosterongruppen	
	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis
NRS-Wert in Ruhe im AWR	0,640	0,706	0,698	0,601	0,483	0,800
NRS-Wert in Ruhe 1h postoperativ	0,325	0,342	0,167	0,286	0,909	0,819
NRS-Wert in Ruhe 2h postoperativ	0,517	0,974	0,398	0,265	0,480	0,352
NRS-Wert in Ruhe 6h postoperativ	0,481	0,475	0,866	0,579	0,399	0,568
NRS-Wert in Ruhe 12h postoperativ	0,282	0,669	0,703	0,758	0,559	0,713
NRS-Wert in Ruhe 24h postoperativ	0,978	0,934	0,174	0,466	0,680	0,801
NRS-Wert in Ruhe 48h postoperativ	0,242	0,258	0,987	0,407	0,506	0,958

Tabelle 23: Signifikanz der NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\* $p < 0,05$

	Östrogengruppen		Progesterongruppen		Testosterongruppen	
	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis
NRS-Wert in Bewegung im AWR	0,799	0,698	0,502	0,532	0,820	0,733
NRS-Wert in Bewegung 1h postop.	0,112	0,295	0,854	0,775	0,836	0,918
NRS-Wert in Bewegung 2h postop.	0,899	0,666	0,238	0,306	0,502	0,526
NRS-Wert in Bewegung 6h postop.	0,841	0,987	0,926	0,940	0,413	0,888
NRS-Wert in Bewegung 12h postop.	0,910	0,988	0,872	0,764	0,558	0,881
NRS-Wert in Bewegung 24h postop.	0,952	0,918	0,819	0,557	0,947	0,978
NRS-Wert in Bewegung 48h postop.	0,595	0,738	0,121	0,559	0,561	0,847

### 3.2.9 Korrelationen Hormone und Analgetikabedarf

Wie in den nachfolgenden Tabellen dargestellt ist, konnte für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198) ein signifikanter Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen der Höhe des Progesteronwertes und dem postoperativen Opioidbedarf berechnet werden. Auch für Testosteron ergibt sich für einen postoperativen Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen

Hormonwert und Opioidbedarf. Die Korrelationskoeffizienten nehmen Werte zwischen -0,142 bis 0,206 an. Für Östrogen konnte kein solcher Zusammenhang gesehen werden.

Tabelle 24: Korrelation der Hormonwerte nach Pearson mit der Dosis für zur Prämedikation verabreichtem Paracetamol [mg], Etoricoxib [mg] und Oxycodon/Naloxon als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] sowie der intraoperativen Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\* $p < 0,05$

	Paracetamol [mg]	Etoricoxib [mg]	Oxycodon/Naloxon [mg/kg KG]	Intraoperative Gesamtopioiddosis [mg/kg]
Östrogen [pg/ml]	-0,036	0,121	-0,015	-0,067
Signifikanz (2-seitig)	0,617	0,089	0,831	0,350
N	198	198	198	198
Progesteron [ng/ml]	0,058	-0,085	0,014	-0,085
Signifikanz (2-seitig)	0,418	0,235	0,844	0,235
N	198	198	198	198
Testosteron [ng/ml]	-0,069	-0,092	-0,124	-0,028
Signifikanz (2-seitig)	0,337	0,197	0,082	0,695
N	198	198	198	198

Tabelle 25: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198). \*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. \*\*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

	Postoperative Piritramidosis [mg/kg KG] zum Zeitpunkt						
	AWR	1h	2h	6h	12h	24h	48h
Östrogen [pg/ml]	-0,066	-0,022	-0,007	0,010	0,048	0,077	0,080
Signifikanz (2-seitig)	0,359	0,754	0,921	0,889	0,499	0,280	0,265
N	198	198	198	198	198	198	198
Progesteron [ng/ml]	0,113	<b>0,194**</b>	<b>0,183**</b>	<b>0,172*</b>	<b>0,167*</b>	<b>0,185**</b>	<b>0,206**</b>
Signifikanz (2-seitig)	0,113	<b>0,006</b>	<b>0,010</b>	<b>0,015</b>	<b>0,019</b>	<b>0,009</b>	<b>0,004</b>
N	198	198	198	198	198	198	198
Testosteron [ng/ml]	-0,049	-0,101	-0,117	-0,136	-0,138	-0,134	<b>-0,142*</b>
Signifikanz (2-seitig)	0,493	0,159	0,102	0,056	0,053	0,060	<b>0,045</b>
N	198	198	198	198	198	198	198

Tabelle 26: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der Gesamtdosis für postoperativ verabreichtes Tramadol, MST, Oxycodon/Naloxon und Hydromorphon sowie die postoperative summierte Gesamtopioidosis als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\*p<0,05

	Tramadol [mg/kg]	MST [mg/kg]	Oxycodon/Naloxon [mg/kg]	Hydromorphon [mg/kg]	Post-operative Gesamtopioidosis [mg/kg]
Östrogen [pg/ml]	0,059	0,032	-0,020	-0,060	0,019
Signifikanz (2-seitig)	0,411	0,656	0,776	0,401	0,787
N	198	198	198		198

Progesteron [ng/ml]	0,005	0,088	0,054	0,044	<b>0,143*</b>
Signifikanz (2-seitig)	0,950	0,216	0,448	0,537	<b>0,044</b>
N	198	198	198	198	198
Testosteron [ng/ml]	0,132	0,016	-0,032	0,007	-0,060
Signifikanz (2-seitig)	0,064	0,825	0,659	0,924	0,402
N	198	198	198	198	198

In der Gruppe der Nichtopioid-Analgetika konnten zu zwei postoperativen Zeitpunkten signifikante Korrelationen für den Zusammenhang zwischen der Höhe des Progesteronwertes und dem Bedarf an Metamizol und Paracetamol berechnet werden. Die Korrelationskoeffizienten nehmen Werte zwischen 0,147 und 0,170 an. Für die anderen gonadalen Hormone konnten keine signifikanten Korrelationen ermittelt werden

Tabelle 27: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der postoperativen Dosis für Novalgin [mg] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\* $p < 0,05$

	Postoperative Novalgindosis [mg] zum Zeitpunkt						
	AWR	1h	2h	6h	12h	24h	48h
Östrogen [pg/ml]	0,012	-0,084	-0,060	-0,064	-0,016	0,012	-0,062
Signifikanz (2-seitig)	0,865	0,239	0,399	0,375	0,822	0,873	0,407
N	196	197	197	196	195	194	179
Progesteron [ng/ml]	0,037	-0,017	-0,025	0,029	0,080	<b>0,170*</b>	-0,047
Signifikanz (2-seitig)	0,608	0,808	0,724	0,690	0,267	<b>0,018</b>	0,532
N	196	197	197	196	195	194	179
Testosteron [ng/ml]	-0,118	-0,071	-0,127	-0,088	-0,048	0,047	-0,061
Signifikanz (2-seitig)	0,099	0,320	0,075	0,218	0,505	0,512	0,417
N	196	197	197	196	195	194	179

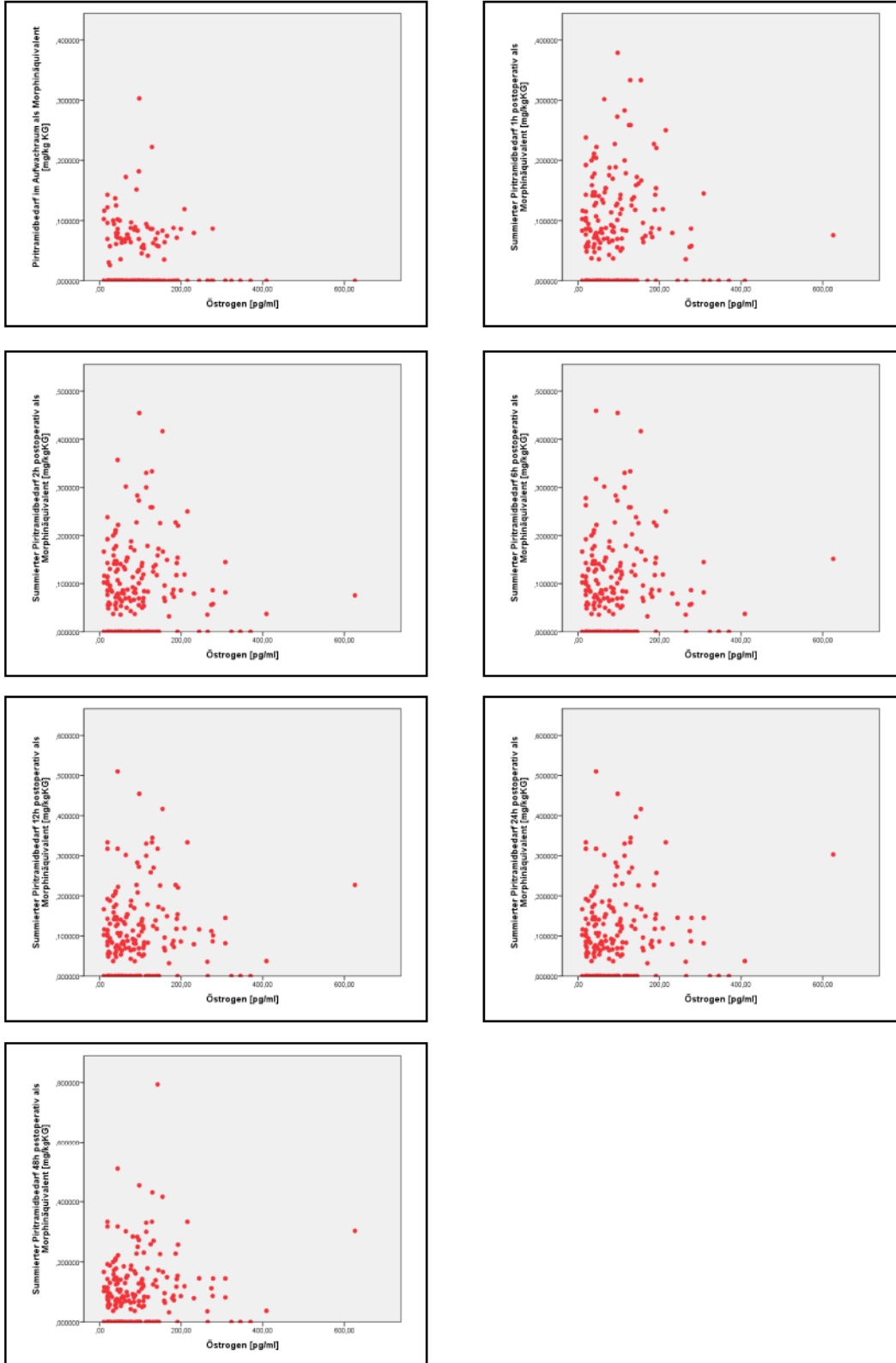
Tabelle 28: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der postoperativen Dosis für Paracetamol [mg] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\*p<0,05

	Postoperative Paracetamoldosis [mg] zum Zeitpunkt						
	AWR	1h	2h	6h	12h	24h	48h
Östrogen [pg/nl]	0,104	0,068	-0,013	0,011	0,050	0,023	-0,010
Signifikanz (2-seitig)	0,146	0,344	0,857	0,883	0,491	0,754	0,899
N	198	197	197	196	195	194	178
Progesteron [ng/ml]	-0,054	0,070	-0,028	0,070	0,116	0,078	<b>0,147*</b>
Signifikanz (2-seitig)	0,453	0,329	0,700	0,330	0,107	0,279	<b>0,050</b>
N	198	197	197	196	195	194	178
Testosteron [ng/ml]	0,044	0,106	-0,092	0,090	-0,087	-0,034	0,076
Signifikanz (2-seitig)	0,540	0,137	0,196	0,208	0,227	0,635	0,314
N	198	197	197	196	195	194	178

### **Streu-Punkt-Diagramme**

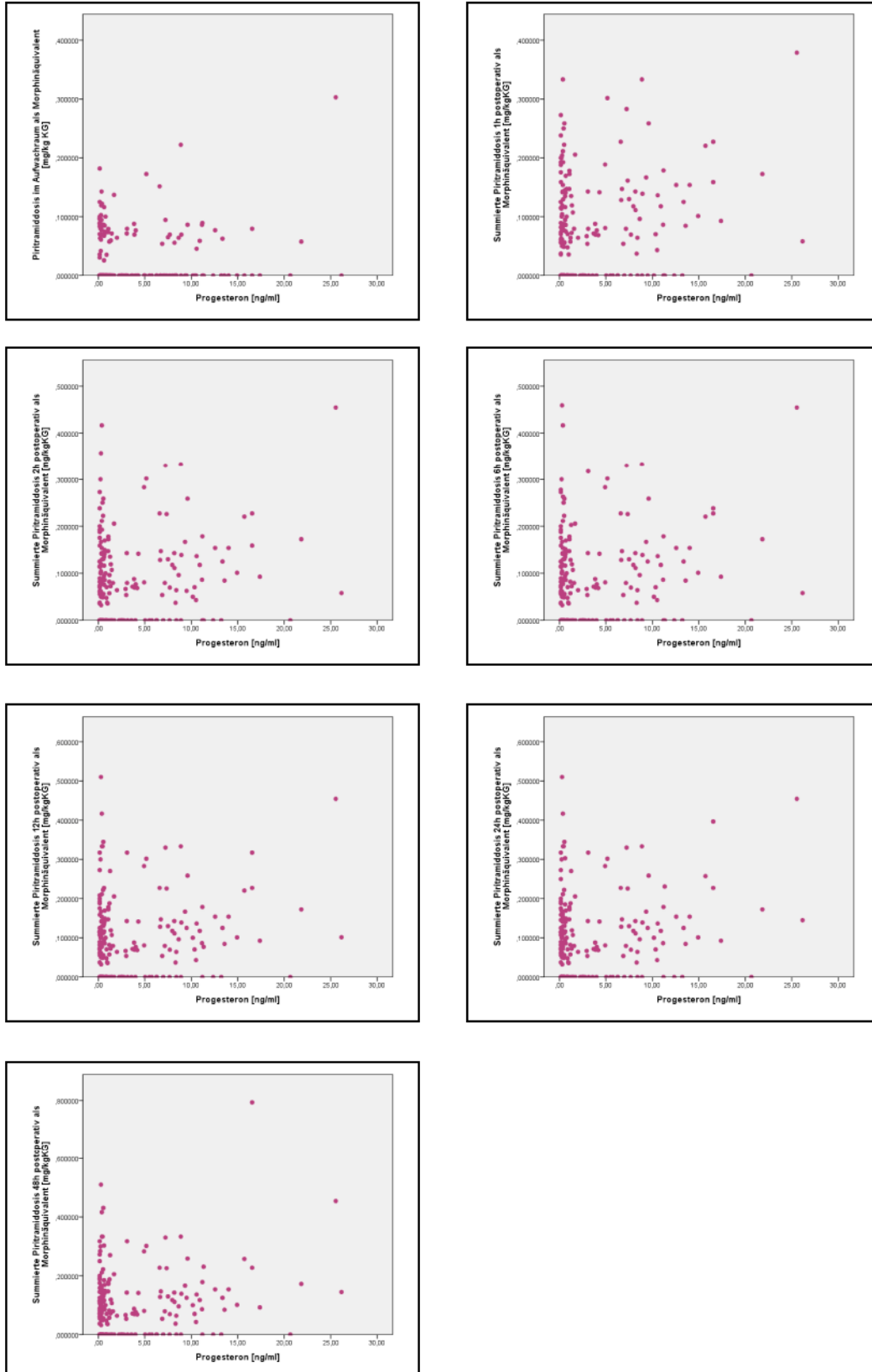
Die nachfolgenden Streu-Punkt-Diagramme zeigen die Auftragungen der jeweiligen gonadalen Hormonwerte (Östrogen, Progesteron, Testosteron) gegen den summierten postoperativen Piritramidbedarf als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten bzw. den gesamten postoperativen Opioidverbrauch ebenfalls als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] im Kollektiv der Frauen mit natürlichem Zyklus (n = 198).

a) Östrogenwerte und summierte postoperative Pirtramiddosis als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)

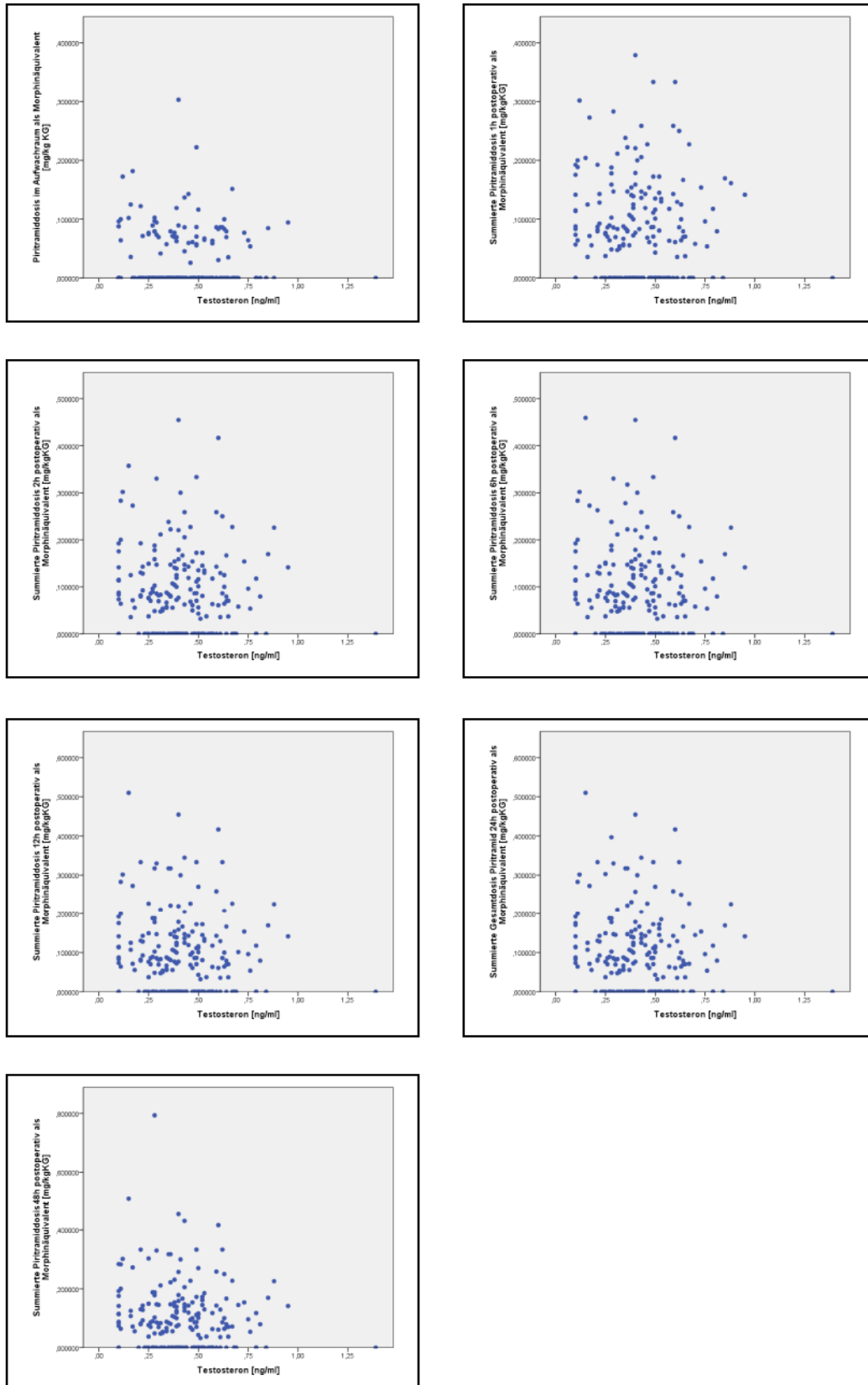




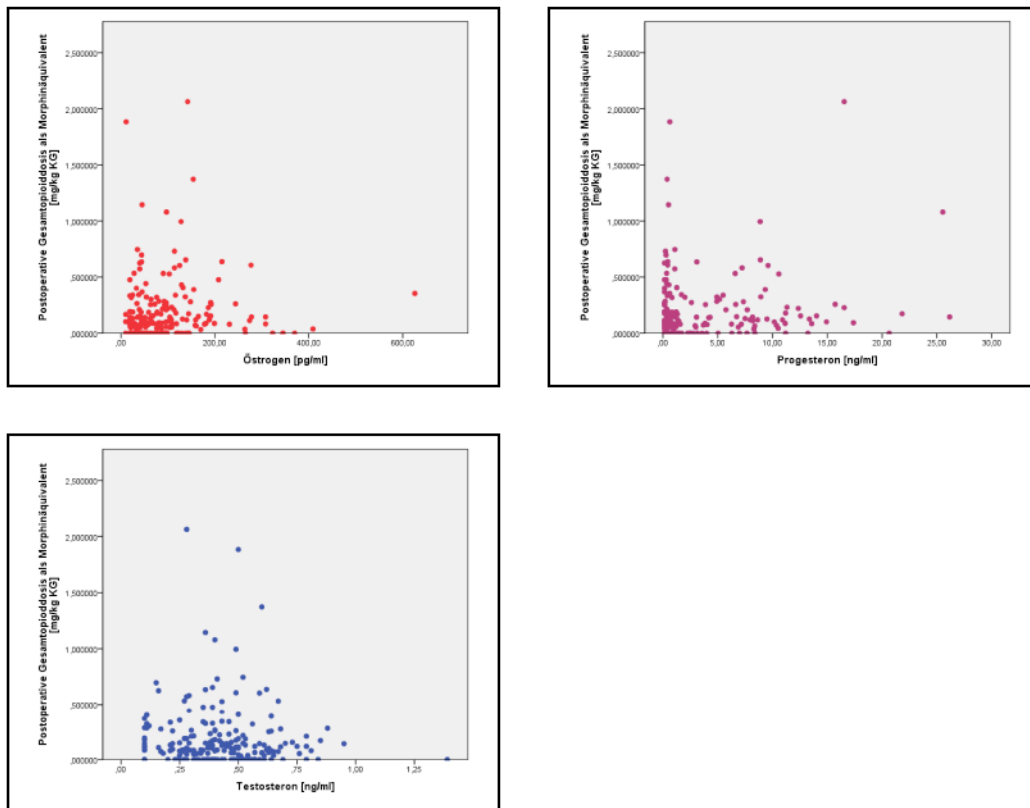
b) Progesteronwerte und summierte postoperative Pirtramiddosis als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



c) Testosteronwerte und summierte postoperative Pirtramiddosis als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



d) Östrogen-, Progesteron- und Testosteronwerte und postoperative Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)



### Subgruppenanalysen

Für die folgenden Korrelationsberechnungen wurden wie bereits weiter oben dargestellt für die gemessenen Werte eines jeden gonadalen Hormons (Östrogen, Progesteron und Testosteron) vier Subgruppen gebildet. Grundlage der Gruppenzuordnungen sind der Median sowie die 25. und 75. Perzentile der Werte für Östrogen, Progesteron und Testosteron. Die erste Gruppe wurde aus den Patientinnen gebildet, die einen Hormonwert kleiner oder gleich der 25. Perzentile hatten. Gruppe Zwei bestand aus den Frauen, deren Hormonwerte größer der 25. Perzentile bis zum Median waren. Die dritte Gruppe besteht aus den Patientinnen, deren Hormonwert größer dem Median bis zur 75. Perzentile war. In die vierte Gruppe wurden alle Frauen eingruppiert, deren Hormonwert

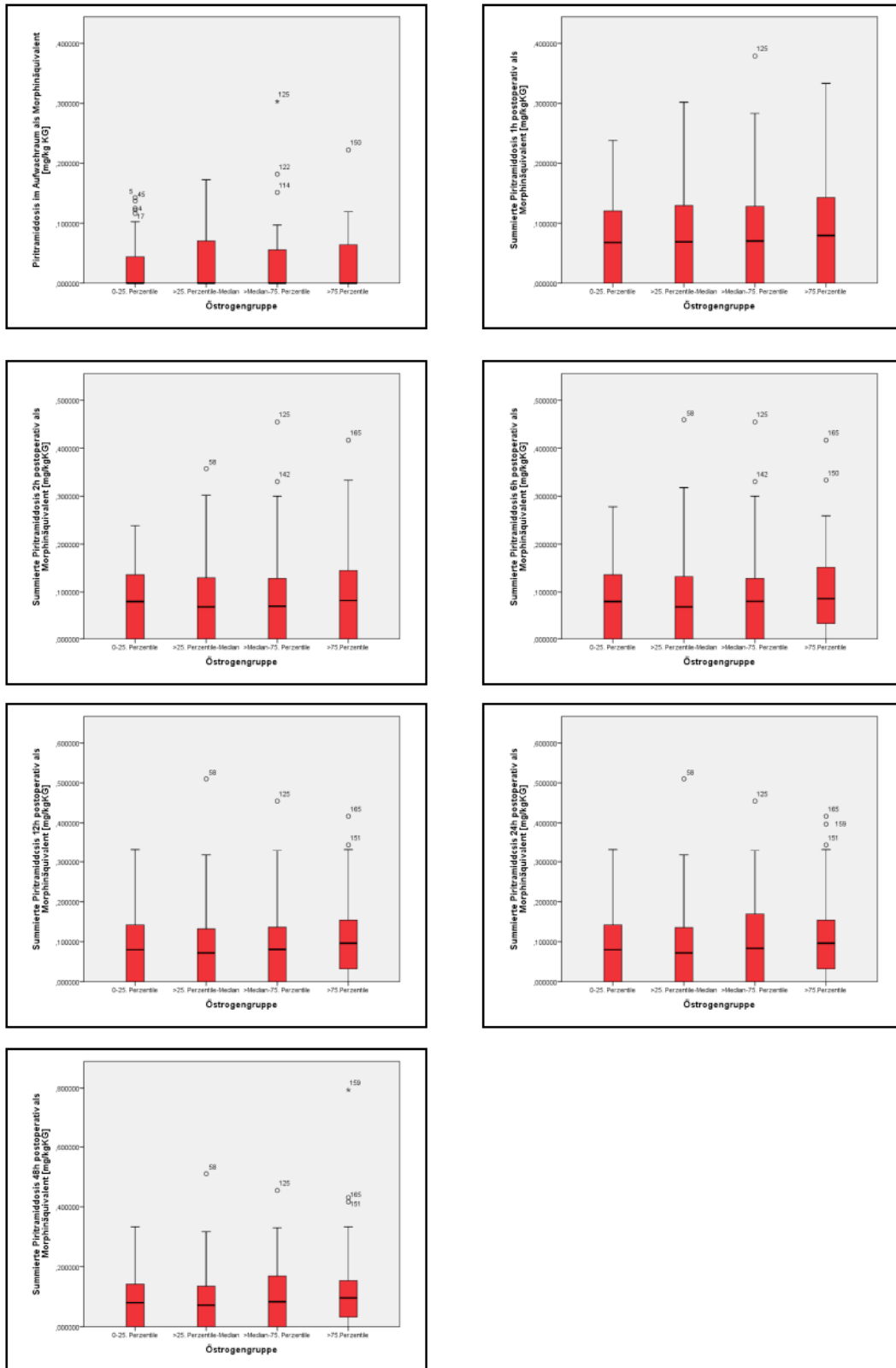
größer der 75. Perzentile war. Auf diese Weise erhält man vier Patientinnengruppen abhängig von den jeweiligen Hormonwerten. Die genauen Einteilungen sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 21: Einteilung der Patientinnen aus dem Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198) in die jeweiligen Hormongruppen für die drei gonadalen Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron

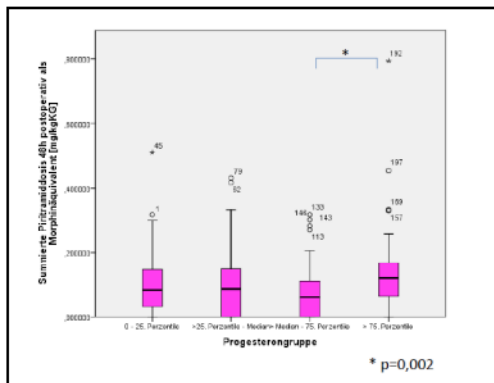
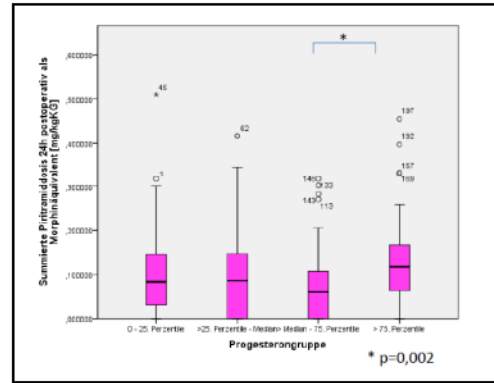
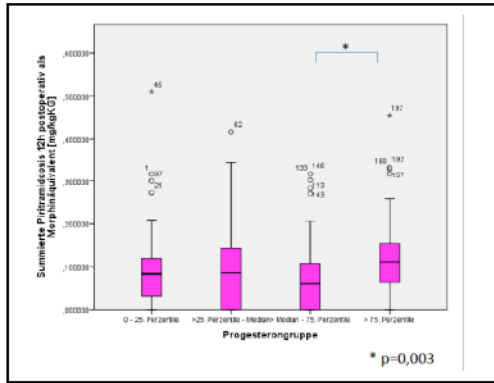
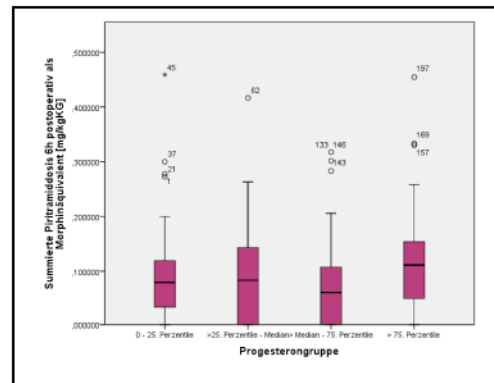
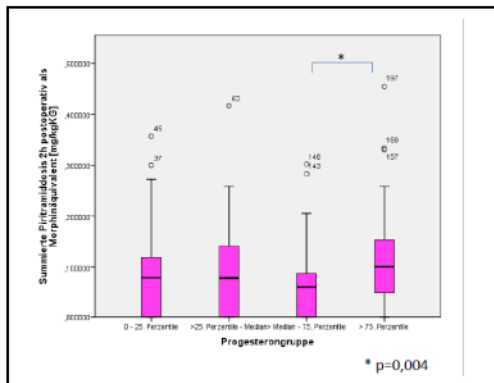
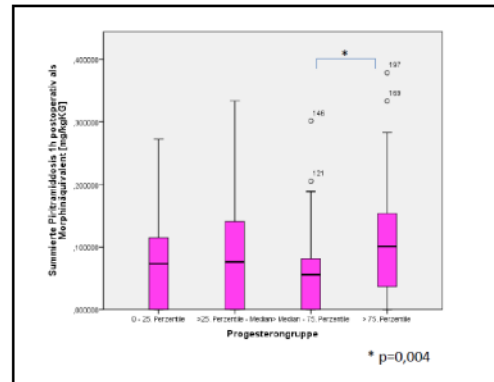
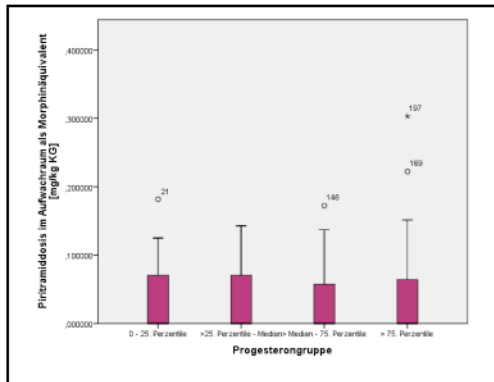
Hormongruppe	Östrogen [pg/ml]	Progesteron [ng/ml]	Testosteron [ng/ml]
1	0 – 40,0	0 – 0,32	0 – 0,28
2	41,0 – 76,0	0,33 – 0,87	0,29 – 0,40
3	77,0 – 125,75	0,88 – 6,25	0,41 – 0,52
4	126,0 – x	6,26 - x	0,53 – x

Nachfolgend sind Boxplot-Diagramme angeführt, in denen die einzelnen Hormongruppen gegen die postoperativen Opioidverbräuche zu den festgesetzten postoperativen Zeiten, bzw. zum Gesamtopioidbedarf aufgetragen sind. Signifikanzen zwischen den Gruppen, die sich aus den ebenfalls angefügten Kruskal-Wallis-Tests sowie zusätzlichen Mann-Whitney-U-Tests ergeben, sind entsprechend in die Diagramme eingezeichnet und farblich hervorgehoben.

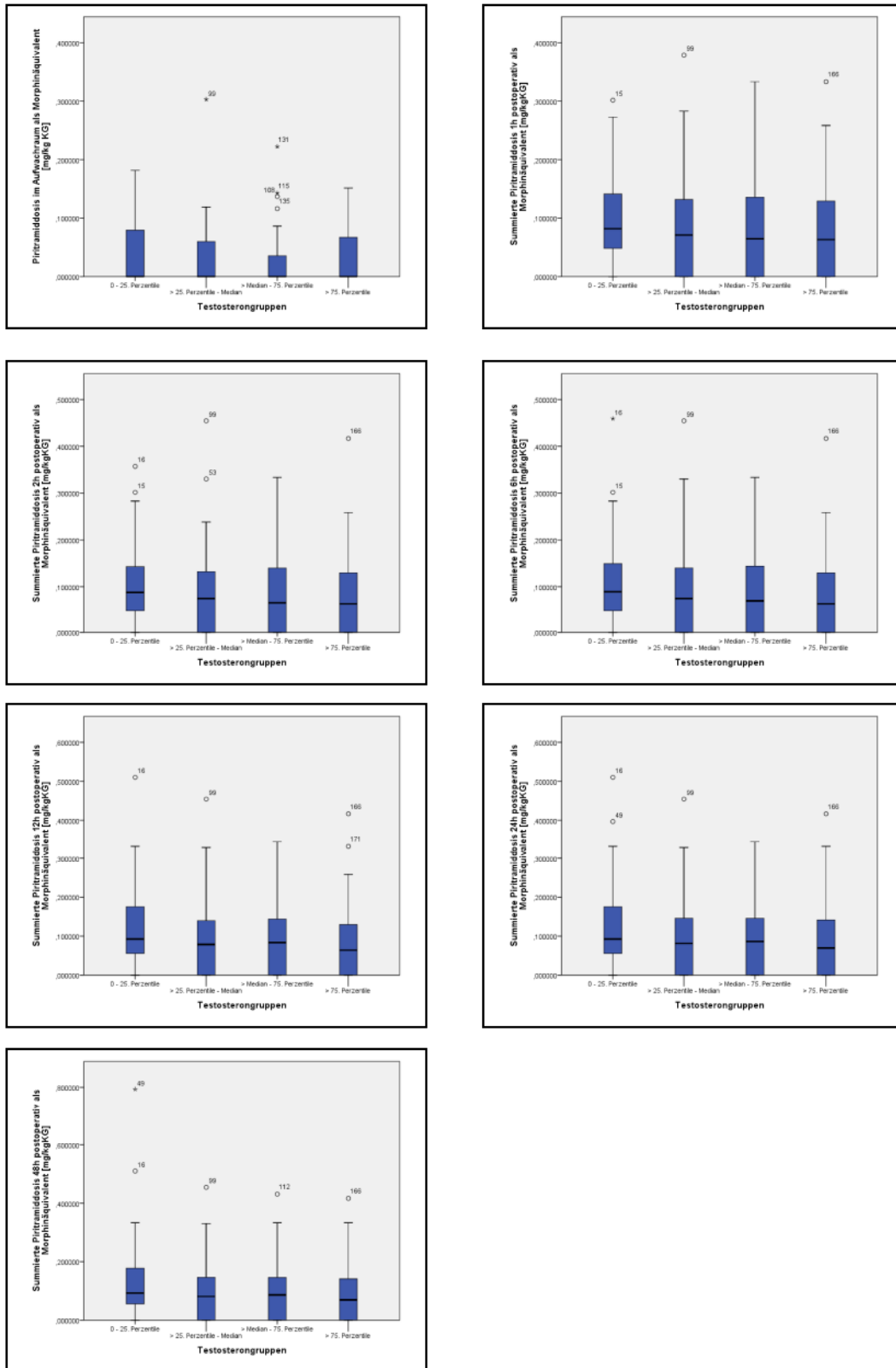
a) Östrogengruppen und postoperativer summierter Piritramidbedarf als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



b) Progesterongruppen und postoperativer summierter Piritramidbedarf als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



c) Testosterongruppen und postoperativer summierter Pirtramidbedarf als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198)



d) Östrogen-, Progesteron- und Testosterongruppen und postoperative Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198)

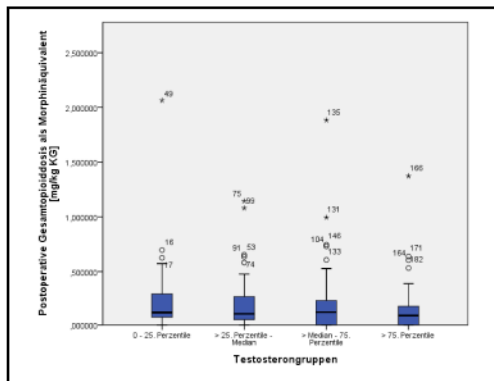
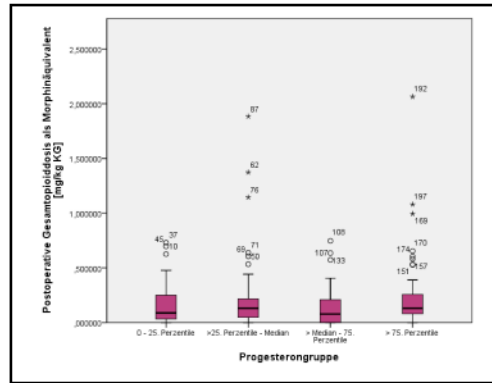
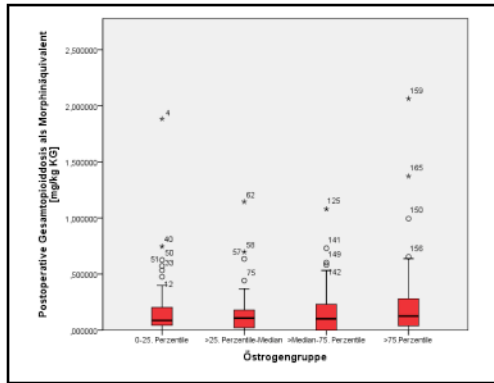




Tabelle 29: Signifikanz des summierten postoperativen Piritramidbedarfs als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie postoperative Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] und Hormongruppen (Östrogen, Progesteron, Testosteron) innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus (n = 198). Signifikanz\*p<0,05.

	Östrogengruppen		Progesterongruppen		Testosterongruppen	
	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis
Summierte Piritramiddosis im AWR	0,721	0,880	0,540	0,536	0,368	0,263
Summierte Piritramiddosis 1h postop.	0,698	0,777	<b>0,047</b>	<b>0,027</b>	0,284	0,404
Summierte Piritramiddosis 2h postop.	0,716	0,613	0,090	<b>0,034</b>	0,284	0,309
Summierte Piritramiddosis 6h postoperativ	0,502	0,556	<b>0,034</b>	<b>0,052</b>	0,304	0,258
Summierte Piritramiddosis 12h postop.	0,391	0,416	<b>0,005</b>	<b>0,028</b>	0,241	0,254
Summierte Piritramiddosis 24h postop.	0,502	0,398	<b>0,001</b>	<b>0,020</b>	0,325	0,302
Summierte Piritramiddosis 48h postop.	0,502	0,394	<b>0,001</b>	<b>0,020</b>	0,325	0,280
Postoperative Gesamtopioiddosis	0,397	0,650	<b>0,035</b>	0,117	0,843	0,593

### **3.3 Patientinnen mit Einnahme systemisch wirksamer Antikonzeptiva**

#### **3.3.1 Demographische Daten**

138 der untersuchten Frauen (41,1% des Gesamtkollektivs) nahmen zum Untersuchungszeitpunkt systemisch wirksame antikonzeptive Medikamente ein. Diese Patientinnen waren 26 Jahre alt [20,0/33,25] und wiesen einen body mass index von 22,7 kg/m<sup>2</sup> [20,7/26,3] auf. 95 Patientinnen (68,8%) wurden der ASA-Klasse I, 42 Patientinnen (30,4%) der ASA-Klasse II und eine Patientin (0,7%) der ASA-Klasse III zugeteilt. Bei der präoperativen Abschätzung des Risikos für das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen durch den prämedizierenden Anästhesisten erhielten 31 Patientinnen (22,5%) den Apfelscore I, 51 (37,0%) den Apfelscore II, 40 Patientinnen (29,0%) den Apfelscore III und weitere 14 Frauen (10,1%) den Apfelscore IV. Bei zwei Patientinnen wurde präoperativ keine Risikoeinschätzung vorgenommen.

#### **3.3.2 Präoperative Schmerzanamnese, Komorbiditäten**

Das Vorhandensein präoperativer Schmerzen bejahten 47 Patientinnen (34,1%). 90 Frauen (65,2%) gaben an, keine präoperativen Schmerzen zu haben. Eine Studienteilnehmerin hat keine Angabe hierzu gemacht. Die Patientinnen, die präoperativ über Schmerzen berichteten, hatten eine Schmerzstärke in Ruhe von 4,75 [3,0/7,375] und in Bewegung von 5,0 [3,5/7,75]. Chronische Schmerzen wurden von 43 Frauen (31,2%) angegeben. Die restlichen 95 Frauen (68,8%) verneinten das Bestehen chronischer Schmerzen. 27 Patientinnen (19,6%) gaben im präoperativen Anamnesegespräch die regelmäßige Einnahme von Analgetika an. Die restlichen 111 Studienteilnehmerinnen (80,4%) verneinten dies. 10 Frauen (7,2%) nahmen bereits präoperativ regelmäßig ein Opioid ein. Fünf Studienteilnehmerinnen (3,6%) gaben an, an Depressionen zu leiden. Fünf Patientinnen (3,6%) nahmen Antidepressiva ein. Eine behandlungspflichtige Angststörung lag bei keiner Frau vor.

### 3.3.3 Zyklusanamnese

Innerhalb des Patientinnenkollektivs, das zum Untersuchungszeitpunkt Antikonceptiva einnahm, gaben 98 Patientinnen (71,0%) das Vorliegen eines regelmäßigen Menstruationszyklus an. Bei 27 Frauen (19,6%) lag ein unregelmäßiger Zyklus vor. 13 Teilnehmerinnen (9,4%) machten hierzu keine Angaben. Alle Frauen in diesem Kollektiv bejahten den Einsatz von kontrazeptiven Maßnahmen mit systemisch wirksamen Hormonpräparaten (entspricht dem Einschlusskriterium in diese Subgruppe). Hierzu zählten orale Antikonceptiva (insgesamt 42 unterschiedliche Präparate), die Dreimonatsspritze (Depo-Clinovir<sup>®</sup>, Noristerat<sup>®</sup>), etonogestrelhaltige Implantate (Implanon<sup>®</sup>) und Hormonpflaster.

### 3.3.4 Hormonanalysen

Die Ergebnisse der Hormonwerte aus den Serumproben sind den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 30: Ergebnisse der Serumanalysen der gonadalen Hormone bei Frauen mit Einnahme von Antikonceptiva (n = 138)

	Gültig	Fehlend	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Östrogen [pg/ml]	138	0	19,00	19,00	37,25
Progesteron [ng/ml]	138	0	0,265	0,150	0,540
Testosteron [ng/ml]	138	0	0,320	0,210	0,4525
LH [U/l]	138	0	1,800	0,200	4,400
FSH [U/l]	138	0	2,300	0,700	4,600
LH/FSH- Quotient	113	25	0,800	0,500	1,000

Tabelle 3: Referenzwerte Sexualhormone, Centrum für Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Münster (Leiter: Dr. med. Bernhard Schlüter)

	Follikelphase	Ovulationsphase	Lutealphase	Postmenopause
Östradiol [pg/ml]	0 – 40	63,90 - 356,70	55,8 - 214,2	< 32,20
Progesteron [ng/ml]	< 1,29	-	2,65 - 21,10	< 0,39
LH basal [mU/ml]	1,5 - 9,3	8,7 - 76,3	0,5 - 16,9	15,9 - 54,0
FSH basal [mU/ml]	1,4 - 18,1	3,4 - 33,4	1,5 - 9,1	23,0 - 116,3
Testosteron [ng/ml]	2,42 – 8,28			

Bei 5 Frauen (3,6%) kann der Verdacht auf das Vorhandensein eines polyzystisches Ovarsyndroms aufgrund eines LH/FSH-Quotienten  $> 2$  ausgesprochen werden [75].

### 3.3.5 Prämedikation

Zusätzlich zur oralen anxiolytischen Prämedikation (Midazolam oder Lorazepam) wurde 26 Patientinnen (18,8%) präoperativ ein Opioid (Oxycodon/Naloxon, retardiert) verordnet. Das verabreichte Morphinäquivalent dieser Patientinnen betrug 0,076 mg/kg KG [0,059/0,093]. Die restlichen 112 Frauen mit Antikonzeptivaeinnahme (81,2%) erhielten präoperativ kein Opioid. 13 Patientinnen (9,4%) nahmen auf anästhesiologische Anordnung präoperativ Paracetamol ein, weiteren 26 Frauen (18,8%) wurde vor dem operativen Eingriff Etoricoxib in einer Dosierung von 60 bzw. 90 mg p.o. verordnet.

### 3.3.6 Operationsphase

Im Median dauerten die Operationen 75 Minuten [45,5/135,0]. Intraoperativ kam es zu einem Blutverlust von 20 ml [0,0/100,0 ml]. Am häufigsten erfolgten Operationen am Knochen (n = 75, 54,3%), gefolgt von 38 Weichteileingriffen (27,5%). Bei 14 Frauen (10,1%) wurde eine Probeentnahme durchgeführt, und in 11 Fällen (8,0%) musste eine Materialentfernung vorgenommen werden.

Der intraoperative Opioideneinsatz beschränkte sich auf drei Substanzen: Am häufigsten (n = 134, 97,1%) wurde Sufentanil eingesetzt. Im Median erhielten die Patientinnen intraoperativ ein Morphinäquivalent von 0,78 mg/kg KG [0,58/1,11 mg/kg KG] Sufentanil. Zwei Frauen (1,5%) erhielten während des Eingriffes Remifentanil. Piritramid kam bei zwei Studienteilnehmerinnen (1,5%) intraoperativ zum Einsatz in einer Dosierung von 0,09 mg/kg KG Morphinäquivalent [0,04/0,12 mg/kg KG]. Summiert man jeweils alle intraoperativ verwendeten Opiode pro Patientin und rechnet die entsprechenden Morphinäquivalenzdosen aus, ergibt sich eine mediane Gabe von 0,75 mg/kg KG [0,56/1,12 mg/kg KG Morphinäquivalent].

Zur perioperativen medikamentösen Prophylaxe gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen wurden intraoperativ den Patientinnen Dexamethason und/oder Ondansetron verabreicht. Dexamethason wurde 96 Mal (69,6%) in einer Dosierung von 4-8 mg intravenös eingesetzt. 32 Studienteilnehmerinnen (23,2%) wurde Ondansetron in einer Dosierung von 4 mg intravenös appliziert.

### 3.3.7 Postoperative Phase

Postoperativ wurden bis 48 Stunden nach stattgehabter Operation Daten von den Studienteilnehmerinnen erhoben, sofern diese nicht vorzeitig aus dem stationären Umfeld nach Hause entlassen wurden. Insgesamt 12 Frauen aus der Gruppe der Patientinnen mit antikonzeptiver Medikation (8,7%) verließen die Klinik vor Ablauf von 48 Stunden.

Die Ergebnisse der postoperativ erhobenen Schmerzstärken in Ruhe und in Bewegung sind der Tabelle 31 zu entnehmen.

Tabelle 31: Postoperative NRS-Werte in Ruhe innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Mediane und Perzentilen errechnet für das Gesamtkollektiv

Zeitpunkt postoperativ	Gültige Angaben	Fehlende Angaben	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	110 (79,7%)	28 (20,3%)	3,5	0,0	6,0
1h postop.	85 (61,6%)	53 (38,4%)	2,0	0,0	4,0
2h postop.	124 (89,9%)	14 (10,1%)	3,0	1,0	5,0
6h postop.	123 (89,1%)	15 (10,9%)	3,0	2,0	5,0
12h postop.	126 (91,3%)	12 (8,7%)	2,75	1,0	4,5
24h postop.	133 (96,4%)	5 (3,6%)	2,0	1,0	4,0
48h postop.	127 (92,0%)	11 (8,0%)	2,0	0,5	3,0

Tabelle 32: Postoperative NRS-Werte in Bewegung innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Mediane und Perzentilen errechnet für das Gesamtkollektiv

Zeitpunkt postoperativ	Gültige Angaben	Fehlende Angaben	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	94 (68,1%)	44 (31,9%)	4,0	0,0	6,125
1h postop.	73 (52,9%)	65 (47,1%)	3,0	0,0	5,0
2h postop.	116 (84,1%)	22 (15,9%)	5,0	3,0	7,0
6h postop.	120 (87,0%)	18 (13,0%)	4,5	2,5	7,0
12h postop.	124 (89,9%)	14 (10,1%)	4,0	2,0	7,0
24h postop.	131 (94,9%)	7 (5,1%)	4,0	2,0	6,0
48h postop.	126 (91,3%)	12 (8,7%)	3,0	1,0	5,0

Zur postoperativen Schmerztherapie kamen sowohl Opiode als auch NSAID zum Einsatz. Das am häufigsten verwandte Opioid in der frühen postoperativen Phase war parenteral verabreichtes Piritramid.

Tabelle 33: Summierter Piritramid-Einsatz postoperativ (Dosisangaben als Morphinäquivalente in mg/kg KG) innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Berechnung der Mediane und Perzentilen nur für das Kollektiv, das Piritramid erhalten hat.

Zeitraum postoperativ	Piritramid verabreicht	Dosis (Median)	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	61 (44,2%)	0,078	0,061	0,091
1h postop.	100 (72,5%)	0,093	0,074	0,142
2h postop.	102 (73,9%)	0,098	0,075	0,150
6h postop.	105 (76,1%)	0,096	0,074	0,153
12h postop.	105 (76,1%)	0,105	0,074	0,154
24h postop.	105 (76,1%)	0,111	0,077	0,164
48h postop.	105 (76,1%)	0,111	0,077	0,164

Postoperativ wurde weiterhin Oxycodon/Naloxon in retardierter Form verordnet. Den Frauen, die Oxycodon/Naloxon eingenommen haben, wurde eine Gesamtdosis von 0,136 mg/kg KG Morphinäquivalent [0,121/0,265] verabreicht. Hierbei wurden orale Einzeldosen von 10 bis 40 mg verordnet.

Tabelle 34: Oxycodon-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Oxycodongabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	0	0
1h	0	0
2h	1	0,7
6h	2	1,4
12	5	3,6
24h	8	5,8
48h	11	8,0

Oral appliziertes Morphin kam ebenfalls zum Einsatz. Von den Patientinnen, die postoperativ orales Morphin verordnet bekamen, wurde ein intravenöses Morphinäquivalent von 0,116 mg/kg KG [0,069/0,176] eingenommen, mit Einzeldosen zwischen 10 bis 100 mg.

Tabelle 35: Morphin-Einsatz postoperativ, oral, innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit oraler Morphingabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	0	0
1h	0	0
2h	1	0,7
6h	0	0
12h	3	2,2
24h	9	6,5
48h	11	8,0

Oral appliziertes Hydromorphon wurde postoperativ in retardierter und unretardierter Form verordnet. Summarisch lässt sich ein Morphinäquivalent von 0,086 mg/kg KG [0,049/0,160] für die Frauen, die Hydromorphon einnahmen, erheben.



Tabelle 36: Oraler Hydromorphon-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Hydromorphongabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	0	0
1h	0	0
2h	1	0,7
6h	3	2,2
12h	2	1,4
24h	2	1,4
48h	5	3,6

Innerhalb der Gruppe der schwach wirksamen Opiode wurde postoperativ gelegentlich Tramadol verschrieben. Den Patientinnen, die postoperativ Tramadol erhielten, wurde ein Morphinäquivalent von 0,077 mg/kg KG [0,051/0,569] appliziert, mit Einzeldosen zwischen 50 und 400 mg im jeweiligen postoperativen Zeitintervall.

Tabelle 37: Tramadol-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Tramadoleinnahme	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	0	0
1h	0	0
2h	0	0
6h	0	0
12h	1	0,7
24h	3	2,2
48h	4	2,9

Summiert man die Einzeldosen der individuell verabreichten Opiode, kommt man auf eine mediane postoperative Gesamtmorphinäquivalenzdosis von 0,149 mg/kg KG [0,083/0,212] für alle Patientinnen, die nach der Operation Opiode eingenommen haben.

In der Gruppe der Nichtopioid-Analgetika wurden Metamizol und Paracetamol am häufigsten verordnet.

Tabelle 38: Metamizol-Einnahme postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Metamizolgabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	17	12,3
1h	22	15,9
2h	10	7,2
6h	20	14,5
12h	26	18,8
24h	38	27,5
48h	38	27,5

Tabelle 39: Paracetamol-Einnahme postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Paracetamolgabe	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	1	0,7
1h	9	6,5
2h	12	8,7
6h	30	21,7
12h	34	24,6
24h	54	39,1
48h	45	32,6

Postoperativ kamen diverse andere Analgetika (Tilidin, Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, COX-2-Hemmer) zum Einsatz, die statistisch nicht bzgl. ihrer Gesamt- und Einzeldosen ausgewertet wurden.

Tabelle 40: Andere postoperative Analgetika innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

Zeitpunkt postoperativ	Anzahl der Patienten mit Einnahme anderer Analgetika	Prozent innerhalb des Kollektivs
Erreichen des AWR	1	0,7
1h	2	1,4
2h	4	2,9
6h	16	11,6
12h	15	10,9
24h	31	22,5
48h	29	21,0

Die Ergebnisse bzgl. einer aufgetretenen postoperativen Übelkeit und Erbrechen sind den Tabellen 41 und 42 zu entnehmen.

Tabelle 41: Postoperative Übelkeit im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Mediane und Perzentilen errechnet für das Kollektiv, das Übelkeit hatte.

Zeitpunkt postop.	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Übelkeit vorhanden [n]	NRS-Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	105 (76,1%)	33 (23,9%)	14 (10,1%)	3,5	2,0	7,25
1h postop.	81 (58,7%)	57 (41,3%)	8 (5,8%)	2,5	2,0	7,25
2h postop.	119 (86,2%)	19 (13,8%)	48 (34,8%)	4,25	2,0	7,0
6h postop.	123 (89,1%)	15 (10,9%)	36 (26,1%)	4,0	2,0	7,0
12h postop.	126 (91,3%)	12 (8,7%)	32 (23,2%)	3,0	1,25	5,0
24h postop.	130 (94,2%)	8 (5,8%)	38 (27,5%)	3,0	2,0	5,25
48h postop.	126 (91,3%)	12 (8,7%)	38 (27,5%)	2,0	1,0	4,0

Tabelle 42: Postoperatives Erbrechen im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

Zeitpunkt postoperativ	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Erbrechen aufgetreten [n]
Erreichen AWR	122 (88,4%)	16 (11,6%)	2 (1,4%)
1h postop.	106 (76,8%)	32 (23,2%)	4 (2,9%)
2h postop.	128 (92,8%)	10 (7,2%)	16 (11,6%)
6h postop.	128 (92,8%)	10 (7,2%)	17 (12,3%)
12h postop.	134 (97,1%)	4 (2,9%)	4 (2,9%)
24h postop.	128 (92,8%)	2 (1,4%)	8 (5,8%)
48h postop.	128 (92,8%)	10 (7,2%)	3 (2,2%)

Zur Prophylaxe und auch Therapie postoperativer Übelkeit und Erbrechens kamen im Aufwachraum hauptsächlich Ondansetron gefolgt von Dexamethason und Dimenhydrinat zum Einsatz. Ondansetron wurde 36 Frauen (26,1%) in einer Dosierung von 4-8 mg intravenös verabreicht. Fünf Mal (3,6%) wurde Dexamethason in einer Dosis von 4-8 mg verordnet. Dimenhydrinat wurde in zwei Fällen (1,4%) in einer Dosierung von 62 mg injiziert. Andere Medikamente (z.B. Metoclopramid oder Haloperidol) kamen nur bei drei Patientinnen (2,2%) zur Anwendung.

Das postoperative Auftreten von Schwindel und Juckreiz kann der Tabelle 43 entnommen werden.

Tabelle 43: Auftreten von Schwindel postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Mediane und Perzentilen errechnet für das Kollektiv, das Schwindel bekundet hat.

Zeitpunkt postop.	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Schwindel vorhanden [n]	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	102 (73,9%)	36 (26,1%)	26 (18,8%)	3,0	1,75	4,0
1h postop.	77 (55,8%)	61 (44,2%)	17 (12,3%)	2,0	2,0	3,5
2h postop.	119 (86,2%)	19 (13,8%)	60 (43,5%)	4,0	2,25	6,0
6h postop.	122 (88,4%)	16 (11,6%)	68 (49,3%)	3,0	2,0	5,0
12h postop.	126 (91,3%)	12 (8,7%)	57 (41,3%)	2,0	1,0	4,0
24h postop.	129 (93,5%)	9 (6,5%)	55 (39,9%)	2,0	1,0	4,0
48h postop.	126 (91,3%)	12 (8,7%)	53 (38,4%)	2,0	1,0	2,5

Tabelle 44: Auftreten von Juckreiz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Mediane und Perzentilen errechnet für das Kollektiv, das Juckreiz bekundet hat.

Zeitpunkt postop.	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Juckreiz vorhanden [n]	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	103 (74,6%)	35 (25,4%)	4 (2,9%)	1,0	1,0	1,75
1h postop.	77 (55,8%)	61 (44,2%)	6 (4,3%)	2,0	1,0	5,25
2h postop.	117 (84,8%)	21 (15,2%)	16 (11,6%)	1,5	1,0	3,0
6h postop.	124 (89,9%)	14 (10,1%)	14 (10,1%)	2,0	1,0	3,25
12h postop.	126 (91,3%)	12 (8,7%)	13 (9,4%)	2,0	1,0	2,5
24h postop.	129 (93,5%)	9 (6,5%)	15 (10,9%)	1,0	1,0	3,0
48h postop.	125 (90,6%)	13 (9,4%)	18 (13,0%)	2,0	1,0	3,0

Die von den Patientinnen angegebenen Werte für die postoperative Zufriedenheit ist der Tabelle 45 zu entnehmen.

Tabelle 45: Postoperative Zufriedenheit innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138).

Zeitpunkt postop.	Gültige Angaben [n]	Fehlende Angaben [n]	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Erreichen des AWR	92 (66,7%)	46 (33,3%)	7,0	5,0	9,0
1h postop.	68 (49,3%)	70 (50,7%)	8,0	7,0	9,0
2h postop.	116 (84,1%)	22 (15,9%)	9,0	7,0	10,0
6h postop.	122 (88,4%)	16 (11,6%)	9,0	7,0	10,0
12h postop.	125 (90,6%)	13 (9,4%)	9,0	7,0	10,0
24h postop.	130 (94,2%)	8 (5,8%)	9,0	7,0	10,0
48h postop.	124 (89,9%)	14 (10,1%)	9,0	8,0	10,0

### 3.3.8 Korrelationen Hormone und Schmerzempfinden

Wie in den nachfolgenden Tabellen dargestellt ist, konnte weder in Ruhe noch in Bewegung eine Korrelation zwischen den Werten für die gonadalen Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron und den angegebenen Schmerzstärken innerhalb des Gesamtkollektivs der Frauen mit Antikonzeptivaeinnahme nachgewiesen werden.

Tabelle 46: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit den NRS-Werten in Ruhe, angegeben zu den verschiedenen Messzeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\* $p < 0,05$

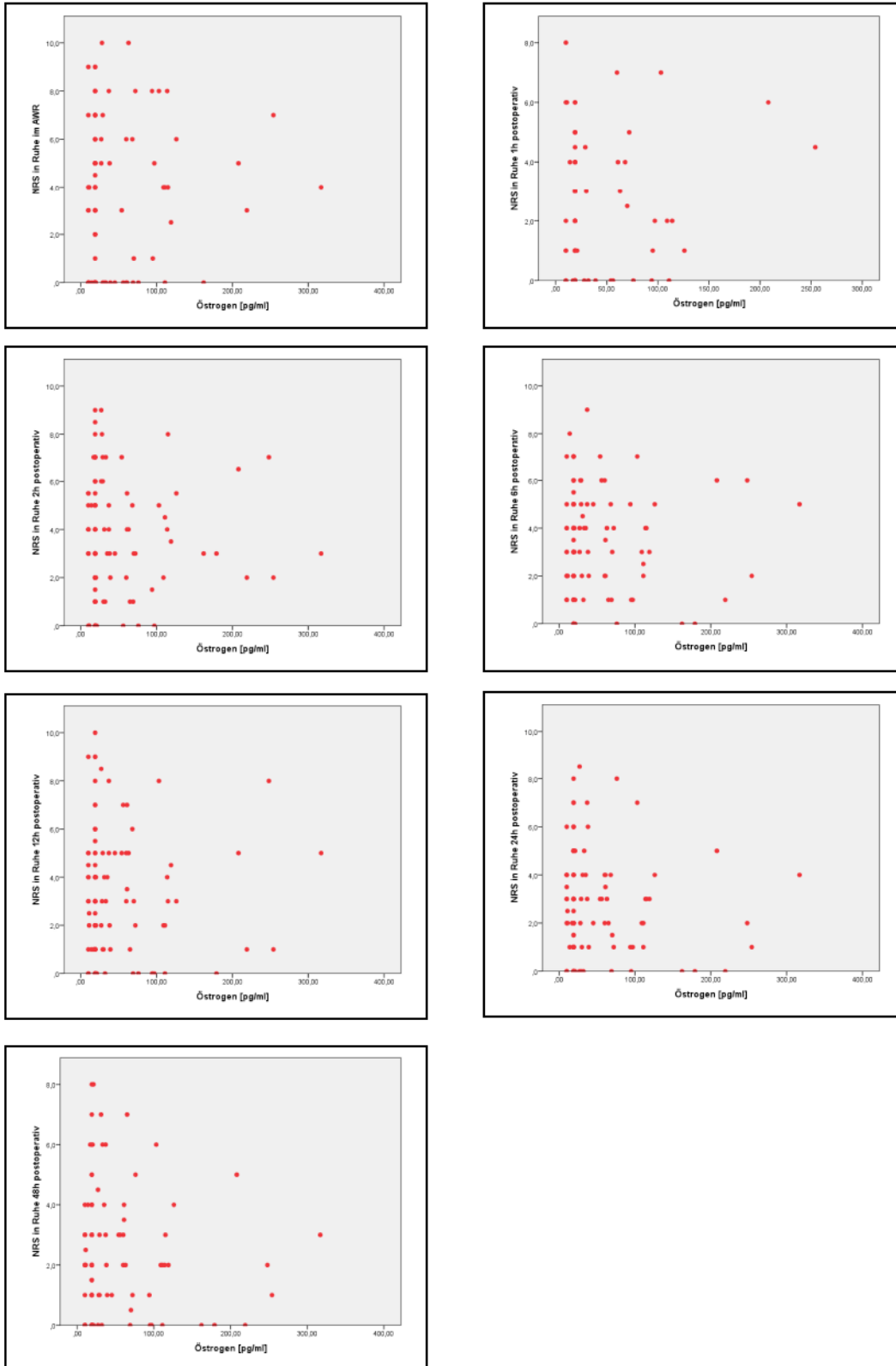
	NRS AWR	NRS 1h	NRS 2h	NRS 6h	NRS 12h	NRS 24h	NRS 48h
Östrogen [pg/ml]	0,090	0,133	0,063	0,034	0,049	-0,034	-0,016
Signifikanz (2-seitig)	0,350	0,225	0,485	0,707	0,588	0,698	0,856
N	110	85	124	123	126	133	127
Progesteron [ng/ml]	0,128	0,101	0,017	0,047	0,023	0,025	-0,011
Signifikanz (2-seitig)	0,182	0,358	0,849	0,605	0,801	0,778	0,902
N	110	85	124	123	126	133	127
Testosteron [ng/ml]	-0,066	-0,016	-0,044	0,101	0,107	0,089	0,034
Signifikanz (2-seitig)	0,494	0,883	0,629	0,265	0,231	0,309	0,700
N	110	85	124	123	126	133	127

Tabelle 47: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit NRS-Werten in Bewegung, angegeben zu den verschiedenen Messzeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05

	NRS AWR	NRS 1h	NRS 2h	NRS 6h	NRS 12h	NRS 24h	NRS 48h
Östrogen [pg/nl]	0,003	-0,054	0,055	0,010	0,013	0,042	-0,096
Signifikanz (2-seitig)	0,980	0,647	0,558	0,911	0,889	0,636	0,285
N	94	73	116	120	124	131	126
Progesteron [ng/ml]	0,069	-0,058	0,047	-0,072	-0,037	0,036	-0,078
Signifikanz (2-seitig)	0,506	0,627	0,619	0,437	0,684	0,681	0,388
N	94	73	116	120	124	131	126
Testosteron [ng/ml]	-0,091	-0,059	-0,112	-0,035	0,030	0,029	-0,083
Signifikanz (2-seitig)	0,385	0,622	0,233	0,708	0,744	0,741	0,353
N	94	73	116	120	124	131	126

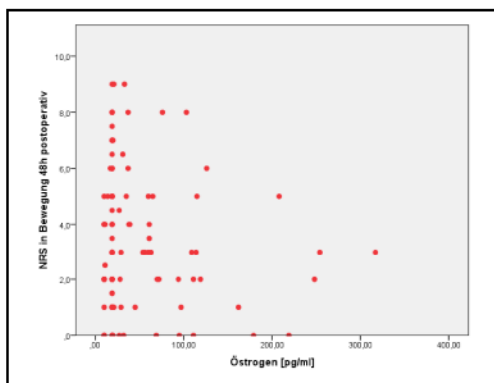
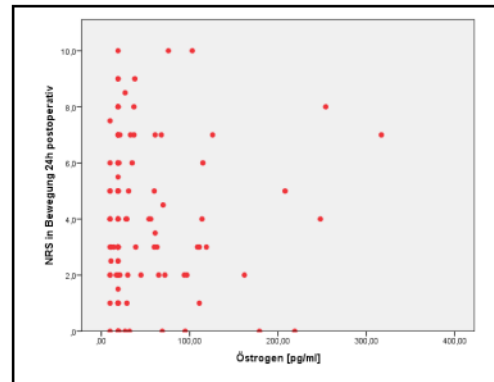
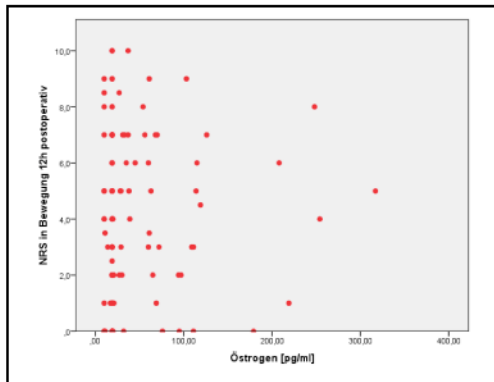
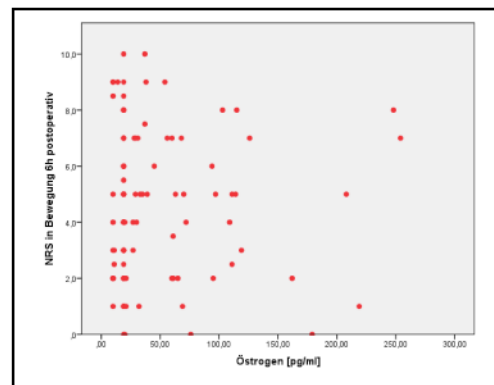
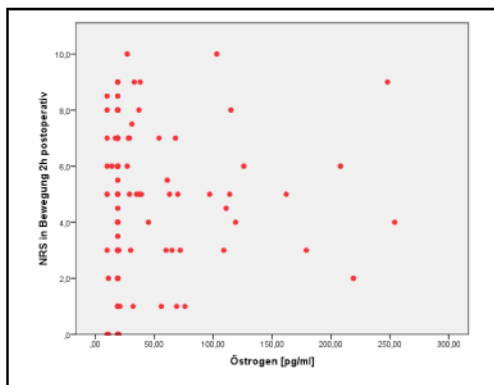
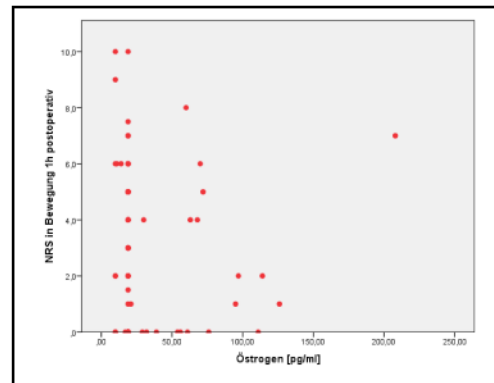
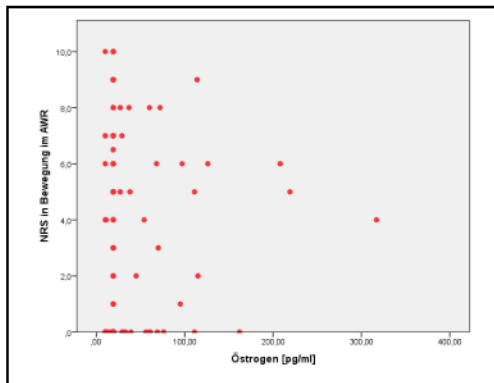
## Streu-Punkt-Diagramme

a) Östrogenwerte und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptiva-einnahme (n = 138)

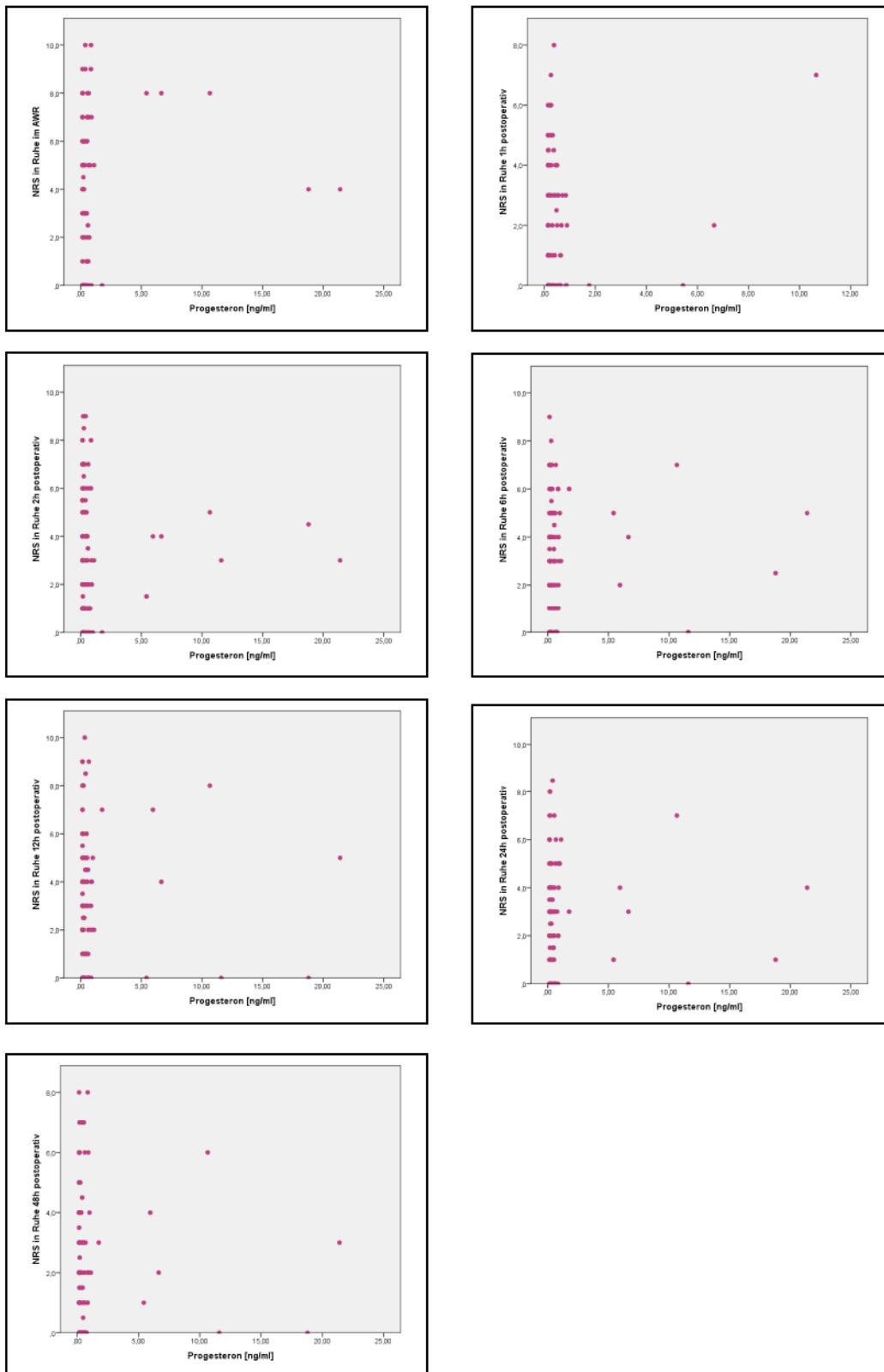




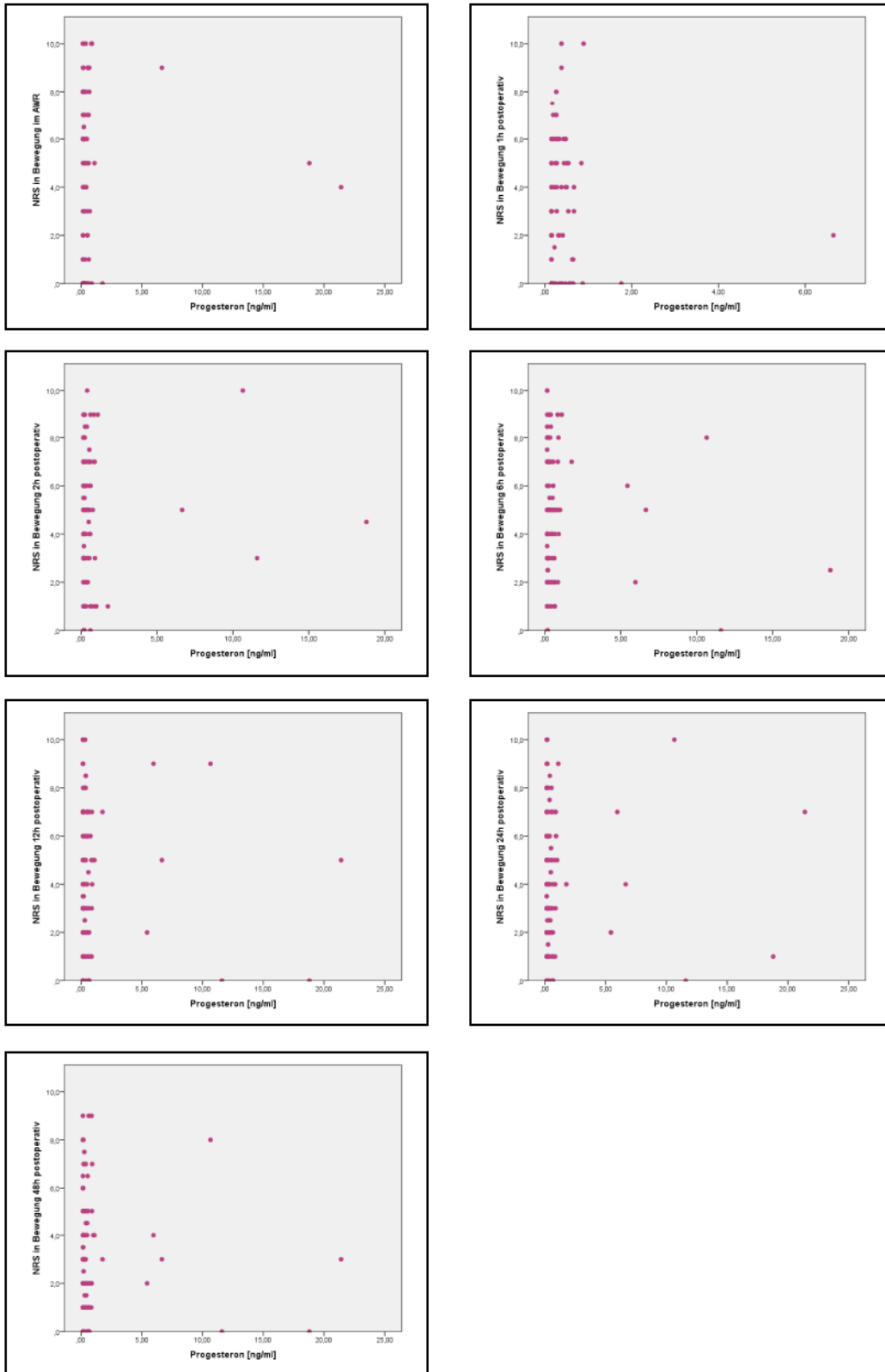
b) Östrogenwerte und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



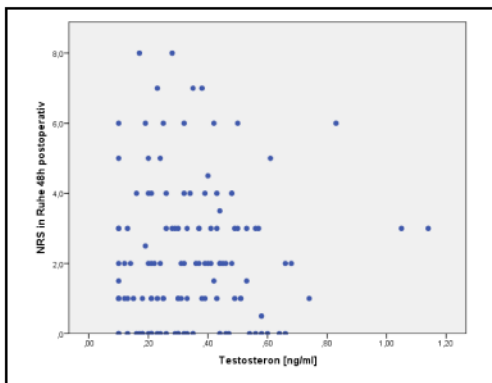
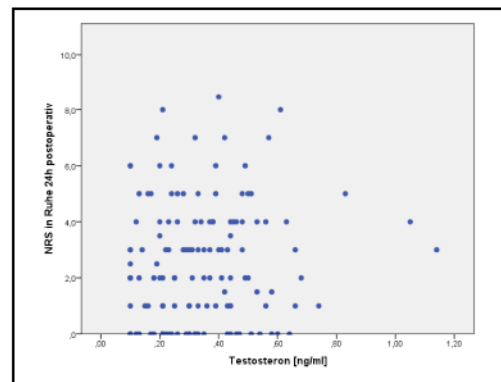
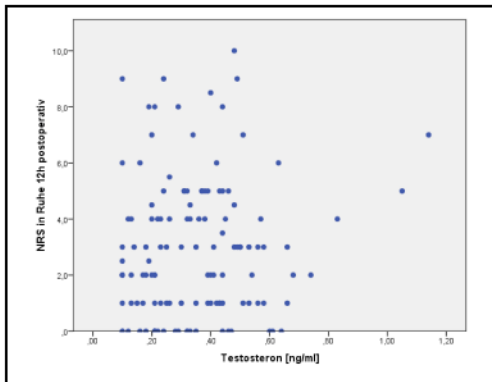
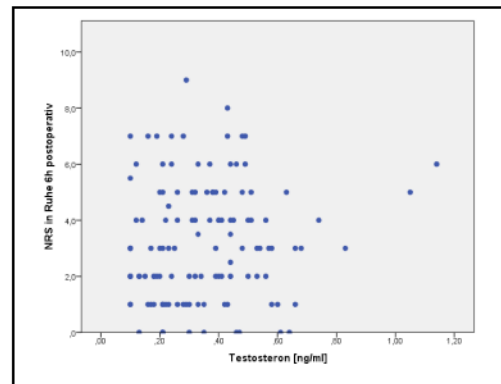
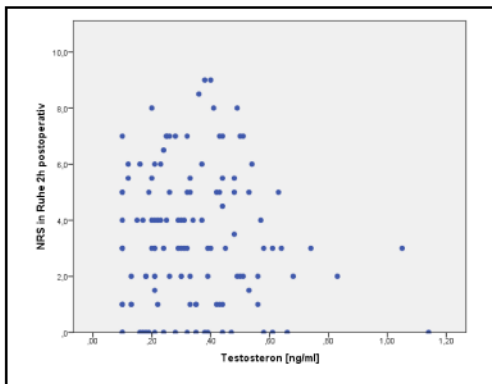
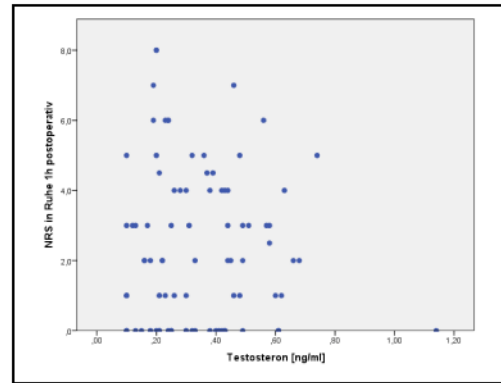
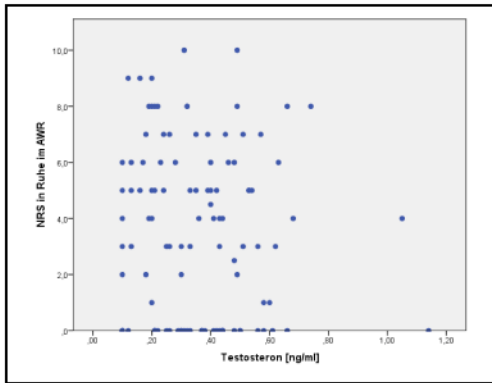
c) Progesteronwerte und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



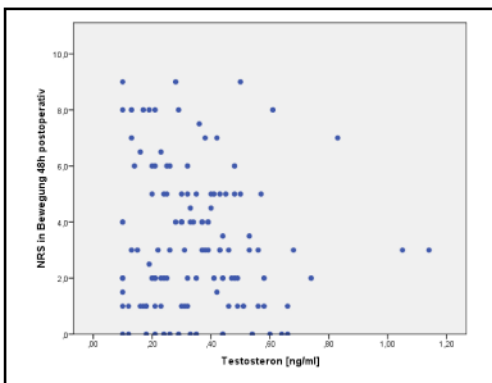
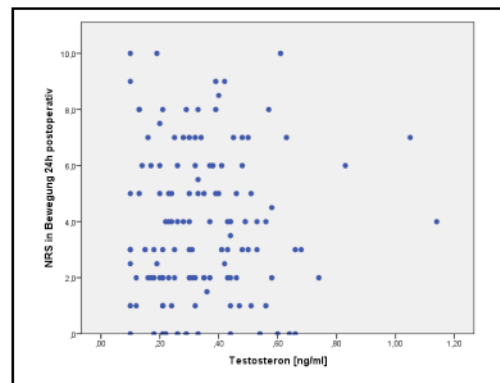
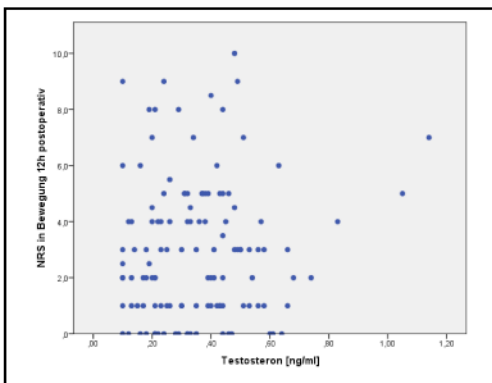
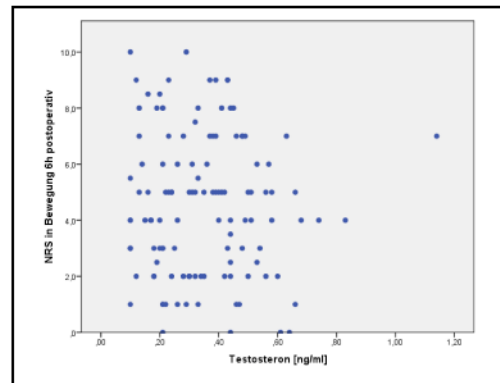
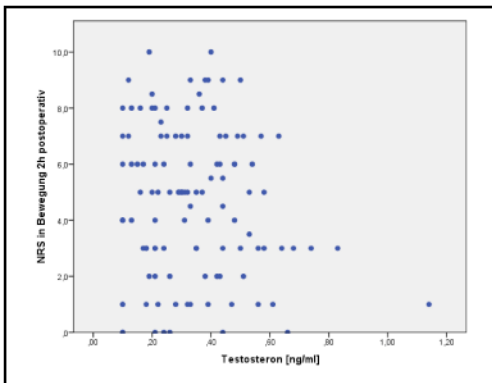
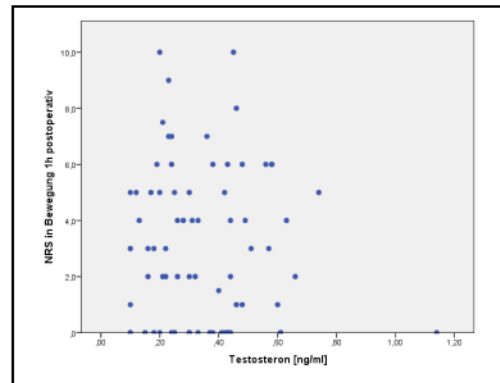
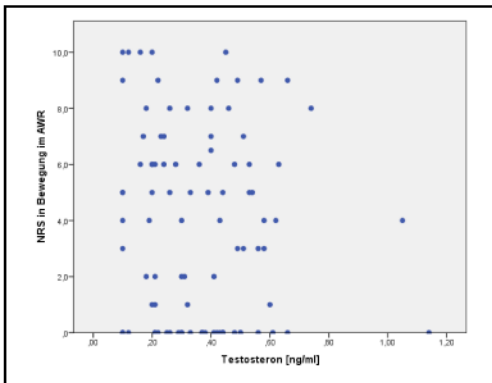
d) Progesteronwerte und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



e) Testosteronwerte und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



f) Testosteronwerte und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



### Subgruppenanalysen

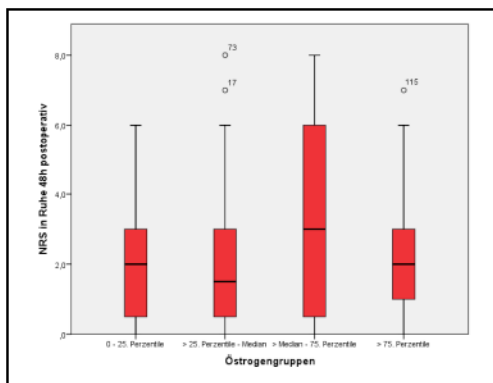
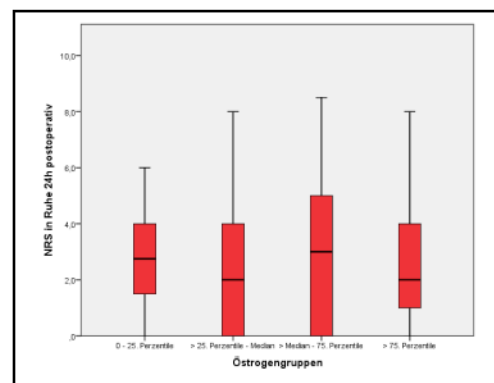
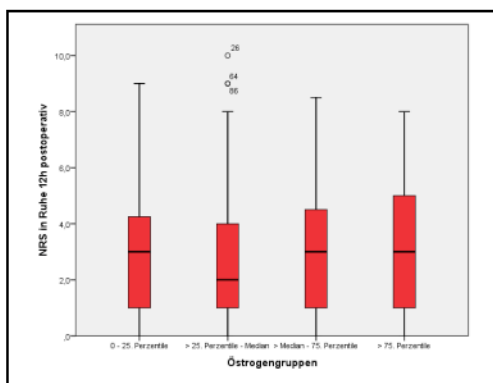
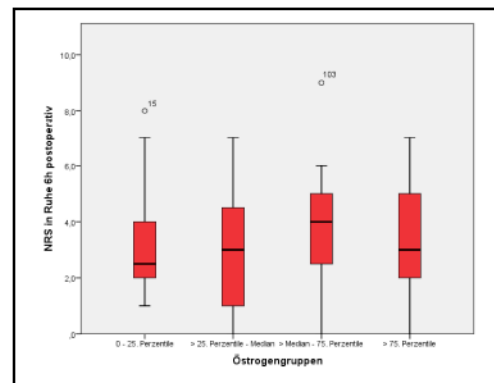
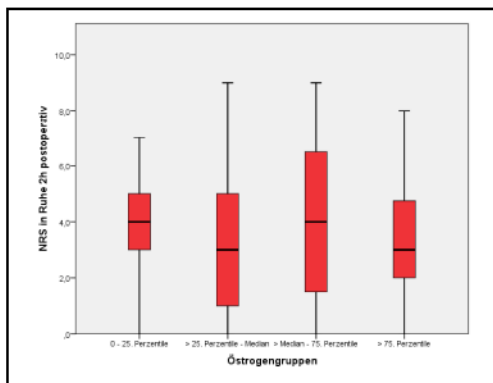
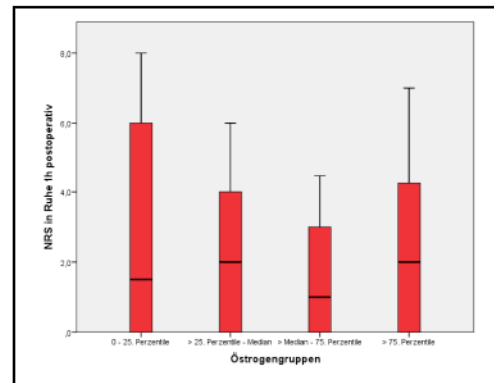
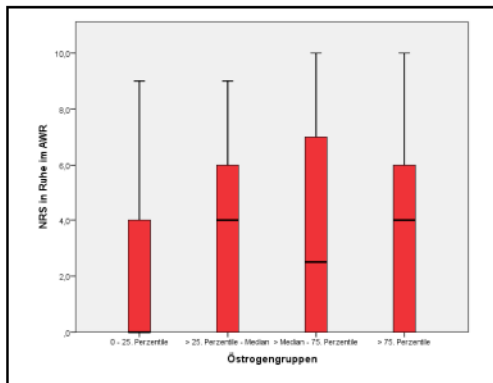
Für die folgenden Korrelationsberechnungen wurden für die gemessenen Werte eines jeden gonadalen Hormons (Östrogen, Progesteron und Testosteron) vier Subgruppen gebildet. Grundlage der Gruppenzuordnungen sind der Median sowie die 25. und 75. Perzentile der Werte für Östrogen, Progesteron und Testosteron. Die erste Gruppe wurde aus den Patientinnen gebildet, die einen Hormonwert kleiner oder gleich der 25. Perzentile hatten. Gruppe Zwei bestand aus den Frauen, deren Hormonwerte größer der 25. Perzentile bis zum Median waren. Die dritte Gruppe besteht aus den Patientinnen, deren Hormonwert größer dem Median bis zur 75. Perzentile war. In die vierte Gruppe wurden alle Frauen eingruppiert, deren Hormonwert größer der 75. Perzentile war. Die genauen Einteilungen sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 48: Einteilung der Patientinnen aus dem Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138) in die jeweiligen Hormongruppen für die drei gonadalen Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron

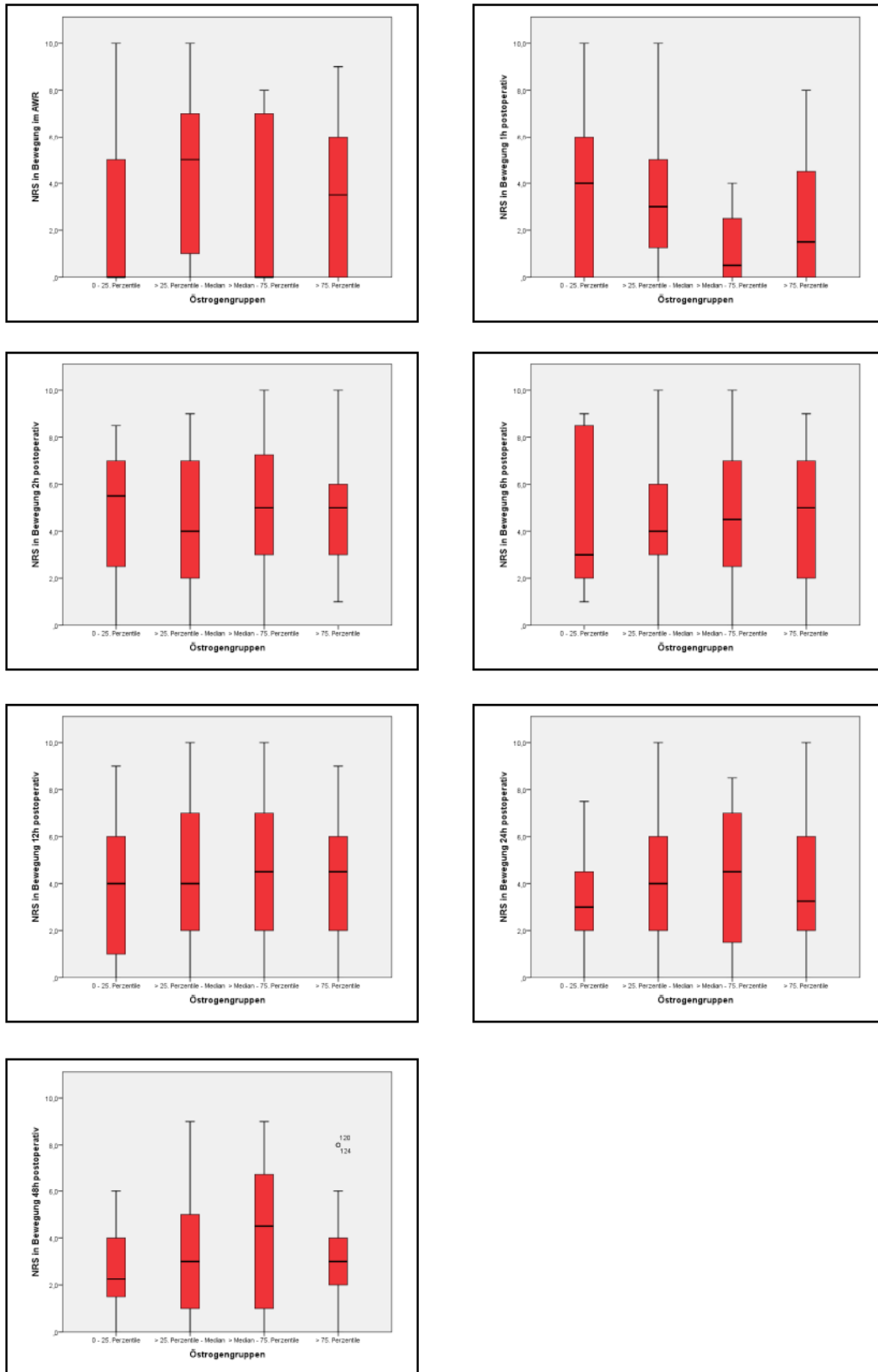
Hormongruppe	Östrogen [pg/ml]	Progesteron [ng/ml]	Testosteron [ng/ml]
1	0 – 17,0	0 – 0,15	0 – 0,21
2	19,0	0,16 – 0,26	0,22 – 0,32
3	20,0 – 37,0	0,27 – 0,54	0,33 – 0,45
4	38,0 – x	0,55 – x	0,46 – x

Nachfolgend sind Boxplot-Diagramme angeführt, in denen die einzelnen Hormongruppen gegen die NRS-Werte in Ruhe und in Bewegung zu den festgesetzten postoperativen Zeiten aufgetragen sind. Signifikanzen zwischen den Gruppen, die sich aus den ebenfalls angefügten Kruskal-Wallis-Tests sowie zusätzlichen Mann-Whitney-U-Tests ergeben, sind entsprechend in die Diagramme eingezeichnet und farblich hervorgehoben.

a) Östrogengruppen und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

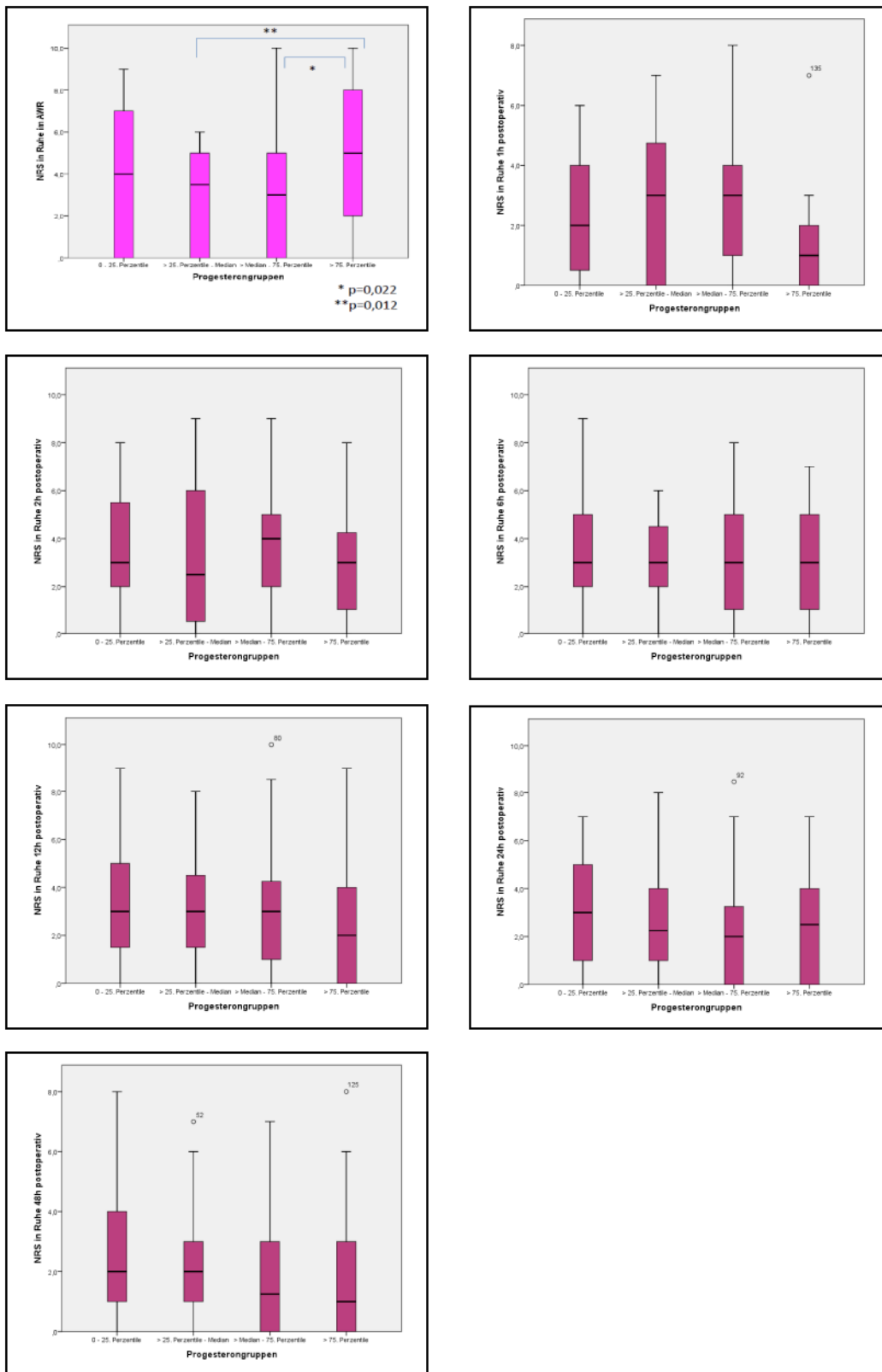


b) Östrogengruppen und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

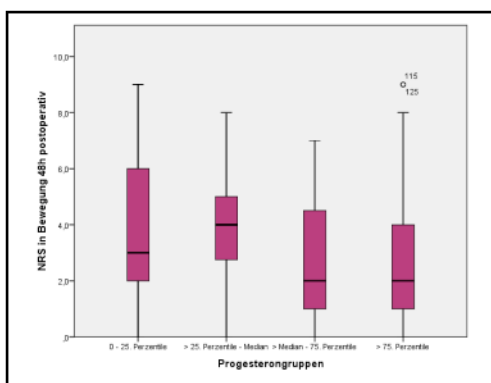
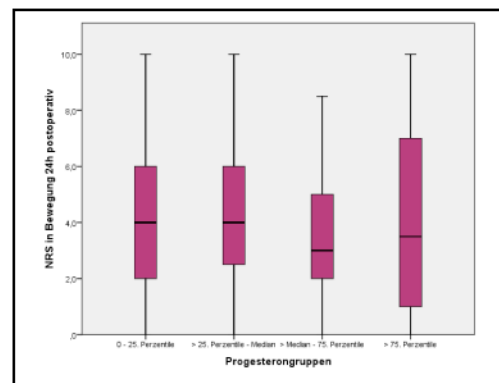
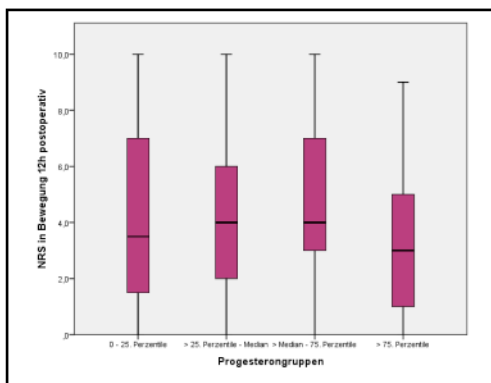
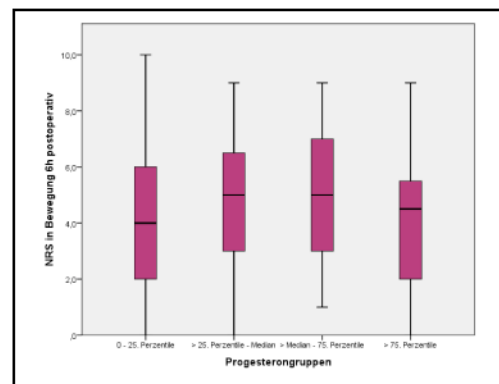
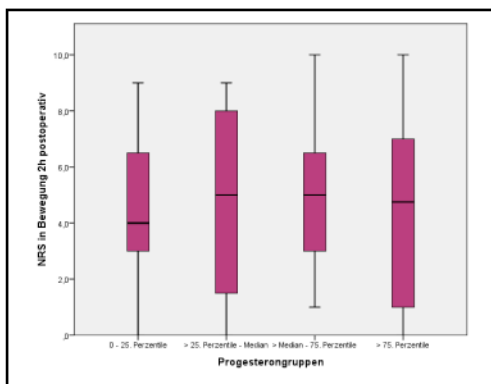
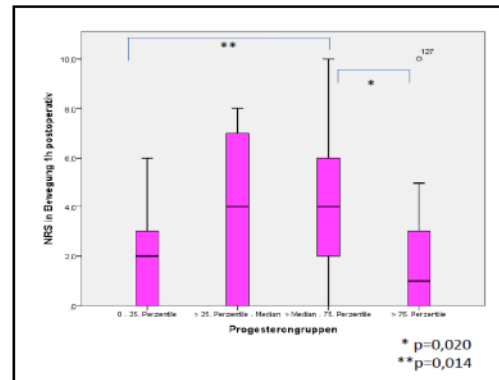
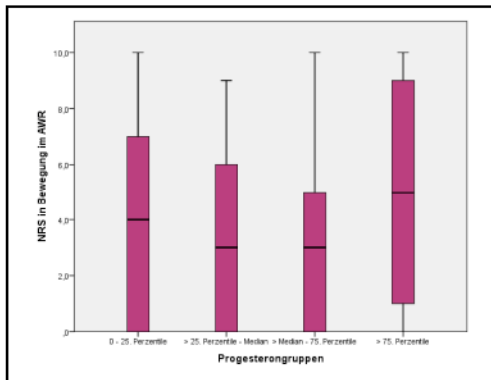




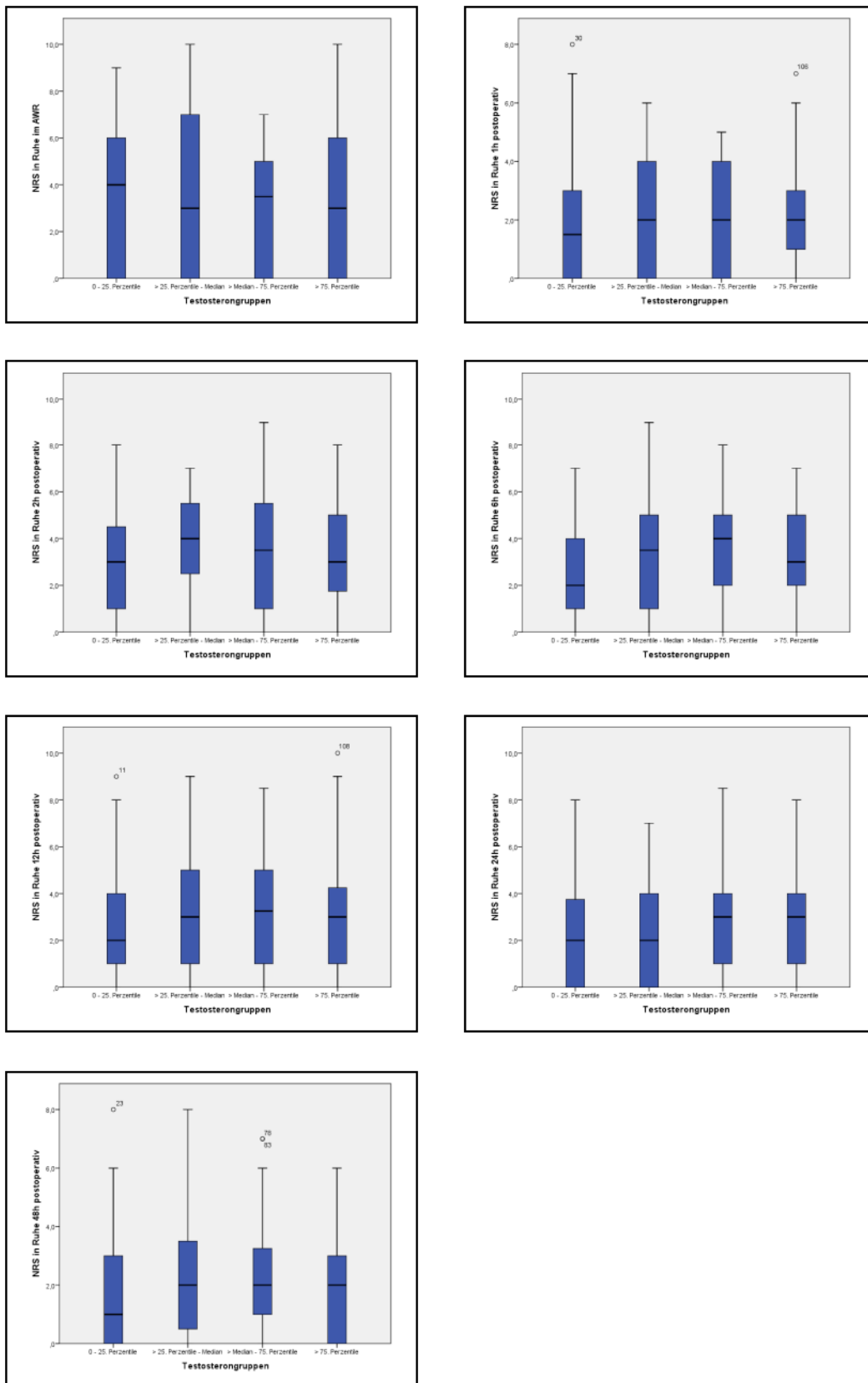
c) Progesterongruppen und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



d) Progesterongruppen und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



e) Testosterongruppen und NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



f) Testosterongruppen und NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

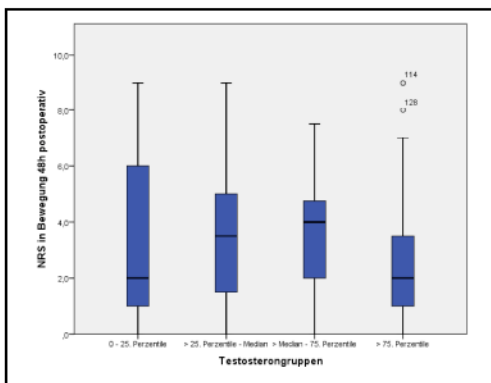
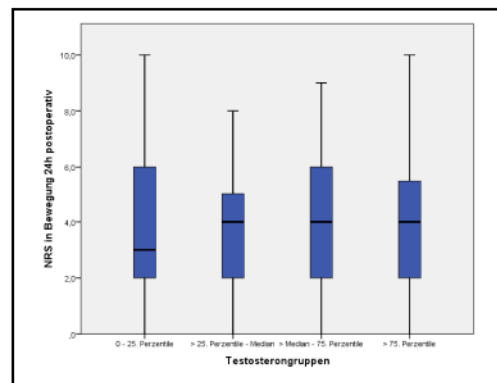
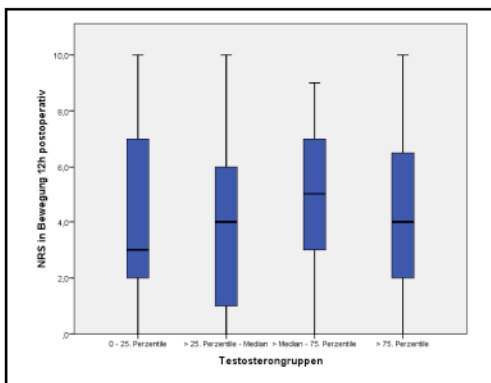
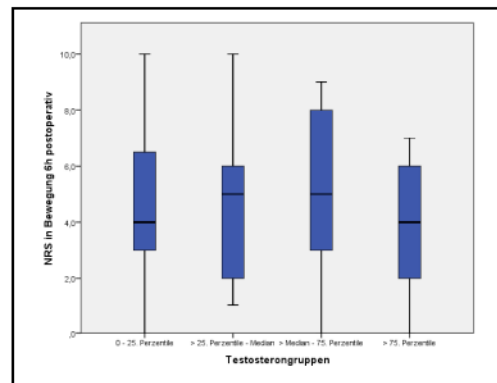
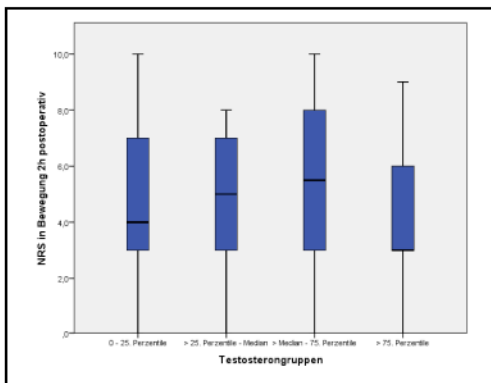
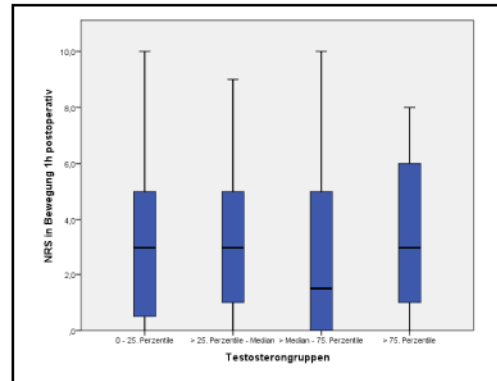
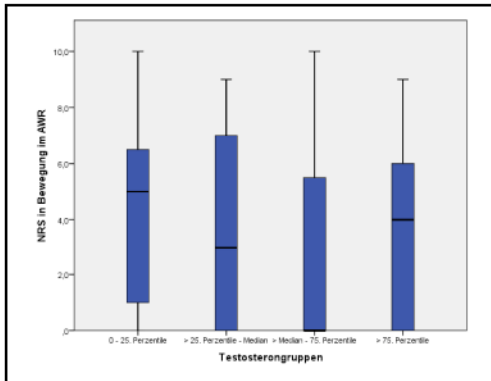


Tabelle 49: Signifikanzen der NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05

	Östrogengruppen		Progesterongruppen		Testosterongruppen	
	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis
NRS-Wert in Ruhe im AWR	0,529	0,462	0,112	<b>0,047*</b>	0,810	0,562
NRS-Wert in Ruhe 1h postoperativ	0,992	0,900	<b>0,039*</b>	0,127	0,932	0,941
NRS-Wert in Ruhe 2h postoperativ	0,258	0,468	0,700	0,645	0,368	0,372
NRS-Wert in Ruhe 6h postoperativ	0,284	0,552	0,965	0,980	0,065	0,337
NRS-Wert in Ruhe 12h postoperativ	0,760	0,885	0,939	0,482	0,141	0,485
NRS-Wert in Ruhe 24h postoperativ	0,762	0,909	0,840	0,375	0,625	0,617
NRS-Wert in Ruhe 48h postoperativ	0,222	0,401	0,756	0,186	0,816	0,539

Tabelle 50: Signifikanzen der NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05

	Östrogengruppen		Progesterongruppen		Testosterongruppen	
	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis
NRS-Wert in Bewegung im AWR	0,429	0,206	0,495	0,376	0,823	0,402
NRS-Wert in Bewegung 1h postop.	0,773	0,305	<b>0,011*</b>	<b>0,031*</b>	0,953	0,772
NRS-Wert in Bewegung 2h postop.	0,681	0,831	0,860	0,955	0,447	0,369
NRS-Wert in Bewegung 6h postop.	0,590	0,962	0,183	0,409	0,164	0,369
NRS-Wert in Bewegung 12h postop.	0,826	0,975	0,962	0,335	0,305	0,456
NRS-Wert in Bewegung 24h postop.	0,474	0,894	0,658	0,604	0,630	0,570
NRS-Wert in Bewegung 48h postop.	0,596	0,622	0,169	0,052	0,112	0,445

### 3.3.9 Korrelationen Hormone und Analgetikabedarf

Wie in den nachfolgenden Tabellen dargestellt ist, konnte für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138) keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des gonadalen Hormonwertes und dem postoperativen Piritramid- bzw. Gesamtopioidbedarf festgestellt werden. Für Progesteron lassen sich aber im Kollektiv der Patientinnen mit Antikontrazeptivaeinnahme bezüglich der

präoperativen Paracetamoleinnahme sowie der postoperativen MST-Dosis signifikante Korrelationen berechnen. Dies trifft auch auf Östrogen in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Oxycodon/Naloxon zu. Die Korrelationskoeffizienten bewegen sich zwischen 0,179 bis 0,257.

Tabelle 51: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der Dosis für zur Prämedikation verabreichtem Paracetamol [mg], Etoricoxib [mg] und Oxycodon/Naloxon als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] sowie der intraoperativen Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05

	Paracetamol [mg]	Etoricoxib [mg]	Oxycodon/Naloxon [mg/kg KG]	Intraoperative Gesamtopioiddosis [mg/kg]
Östrogen [pg/ml]	0,070	-0,013	-0,066	-0,025
Signifikanz (2-seitig)	0,412	0,880	0,440	0,768
N	138	138	138	138
Progesteron [ng/ml]	<b>0,257**</b>	0,079	-0,082	-0,077
Signifikanz (2-seitig)	<b>0,002</b>	0,358	0,339	0,367
N	138	138	138	138
Testosteron [ng/ml]	-0,147	0,106	0,034	-0,030
Signifikanz (2-seitig)	0,085	0,214	0,692	0,730
N	138	138	138	138

Tabelle 52: Korrelation der Hormonwerte mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05

	Postoperative Piritramidosis [mg/kg KG] zum Zeitpunkt						
	AWR	1h	2h	6h	12h	24h	48h
Östrogen [pg/ml]	0,086	0,051	0,076	0,055	0,046	0,023	0,014
Signifikanz (2-seitig)	0,314	0,553	0,376	0,521	0,593	0,790	0,868
N	138	138	138	138	138	138	138
Progesteron [ng/ml]	0,050	-0,010	0,025	0,014	0,043	0,024	0,019
Signifikanz (2-seitig)	0,557	0,909	0,774	0,874	0,614	0,782	0,826
N	138	138	138	138	138	138	138
Testosteron [ng/ml]	0,088	0,018	-0,011	-0,014	-0,020	-0,037	-0,047
Signifikanz (2-seitig)	0,306	0,830	0,994	0,873	0,812	0,663	0,586
N	138	138	138	138	138	138	138

Tabelle 53: Korrelation der Hormonwerte mit der Gesamtdosis für postoperativ verabreichtes Tramadol, MST, Oxycodon/Naloxon und Hydromorphon sowie die postoperative summierte Gesamtopioidosis als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05

	Tramadol [mg/kg]	MST [mg/kg]	Oxycodon/Naloxon [mg/kg]	Hydromorphon [mg/kg]	Post-operative Gesamtopioidosis [mg/kg]
Östrogen [pg/ml]	-0,039	0,038	<b>0,179*</b>	0,002	0,059
Signifikanz (2-seitig)	0,647	0,665	<b>0,036</b>	0,984	0,491
N	138	138	138	138	138
Progesteron [ng/ml]	-0,025	<b>0,204*</b>	-0,058	-0,032	0,037
Signifikanz (2-seitig)	0,771	<b>0,017</b>	0,498	0,709	0,665
N	138	138	138	138	138
Testosteron [ng/ml]	-0,103	-0,049	0,014	0,005	-0,082
Signifikanz (2-seitig)	0,231	0,568	0,869	0,958	0,338
N	138	138	138	138	138



Tabelle 54: Korrelation der Hormonwerte mit der postoperativen Dosis für Novalgin [mg] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05

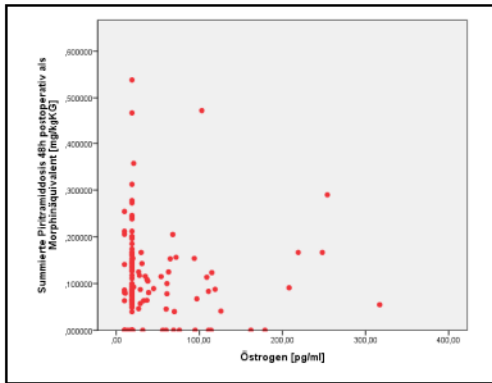
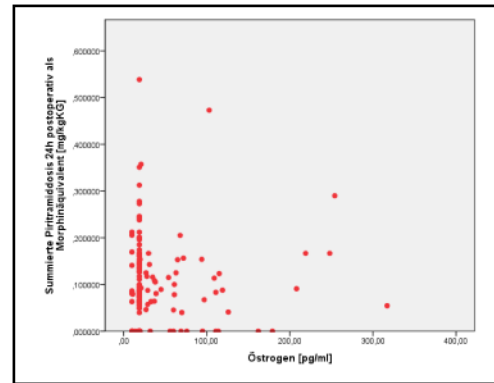
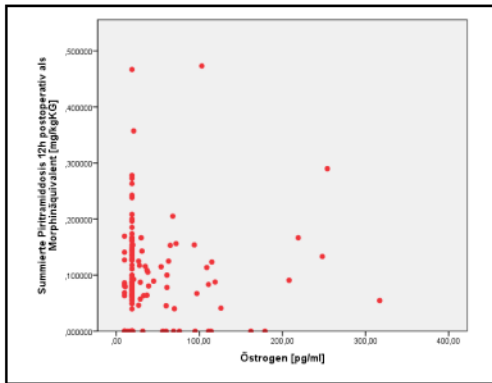
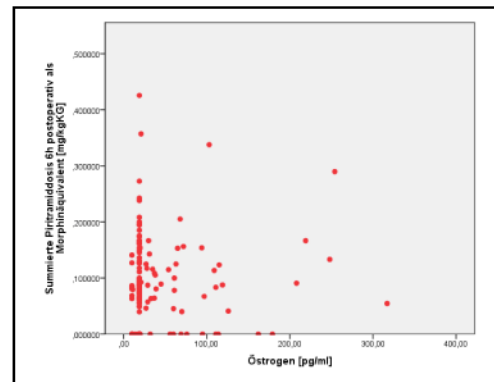
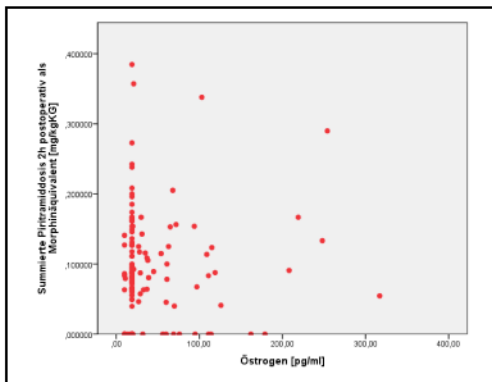
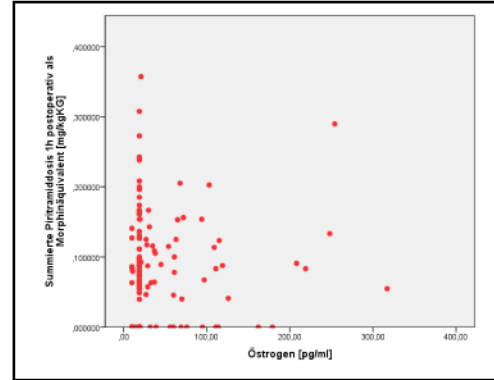
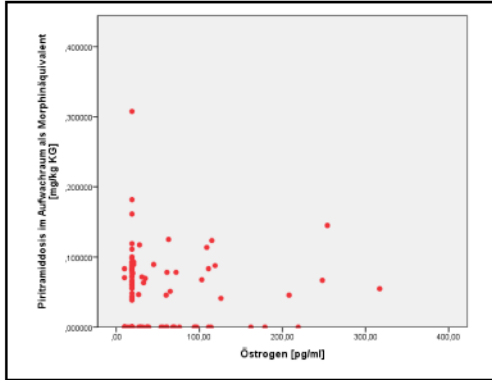
	Postoperative Novalgindosis [mg] zum Zeitpunkt						
	AWR	1h	2h	6h	12h	24h	48h
Östrogen [pg/nl]	0,136	-0,035	-0,044	0,016	0,046	0,083	0,071
Signifikanz (2-seitig)	0,112	0,680	0,608	0,853	0,596	0,339	0,424
N	138	138	137	137	136	134	128
Progesteron [ng/ml]	0,077	-0,049	-0,049	-0,018	0,028	0,025	0,105
Signifikanz (2-seitig)	0,368	0,570	0,573	0,831	0,744	0,775	0,237
N	138	138	137	137	136	134	128
Testosteron [ng/ml]	0,068	-0,162	0,087	-0,125	-0,052	-0,087	0,097
Signifikanz (2-seitig)	0,430	0,057	0,313	0,144	0,550	0,318	0,274
N	138	138	137	137	136	134	128

Tabelle 55: Korrelation der Hormonwerte mit der postoperativen Dosis für Paracetamol [mg] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05

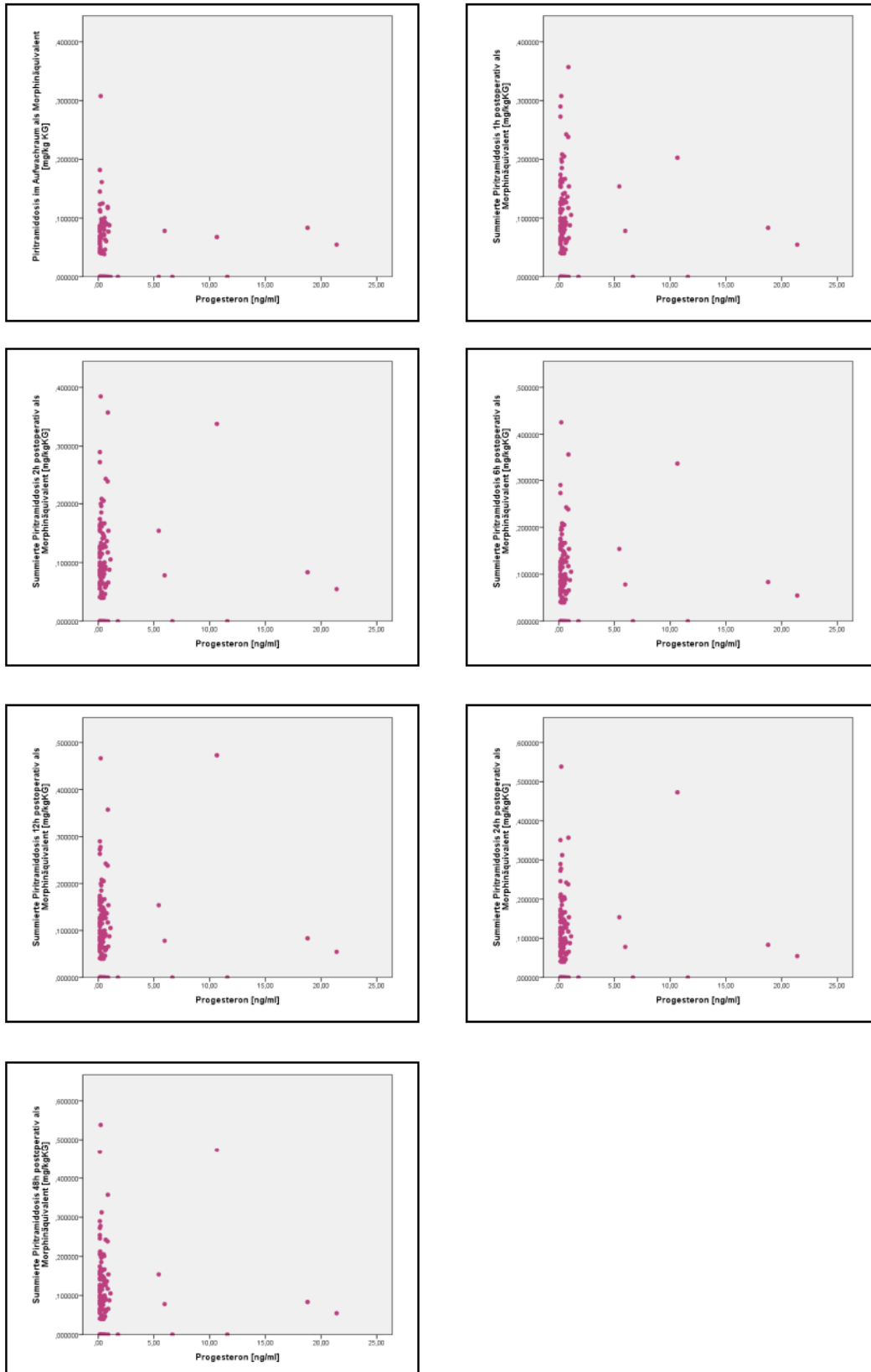
	Postoperative Paracetamoldosis [mg] zum Zeitpunkt						
	AWR	1h	2h	6h	12h	24h	48h
Östrogen [pg/nl]	-0,037	-0,086	-0,031	0,038	-0,049	-0,041	0,043
Signifikanz (2-seitig)	0,667	0,317	0,719	0,664	0,574	0,634	0,630
N	137	137	135	135	135	136	128
Progesteron [ng/ml]	-0,024	-0,058	-0,066	0,028	-0,026	0,064	0,104
Signifikanz (2-seitig)	0,785	0,501	0,445	0,744	0,761	0,457	0,245
N	137	137	135	135	135	136	128
Testosteron [ng/ml]	-0,077	-0,043	-0,129	0,135	-0,079	-0,006	-0,044
Signifikanz (2-seitig)	0,372	0,617	0,135	0,119	0,364	0,940	0,622
N	137	137	135	135	135	136	128

Die nachfolgenden Streu-Punkt-Diagramme zeigen die Auftragungen der jeweiligen gonadalen Hormonwerte (Östrogen, Progesteron, Testosteron) gegen den summierten postoperativen Piritramidbedarf als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten bzw. den gesamten postoperativen Opioidverbrauch ebenfalls als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] im Kollektiv der Frauen mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138).

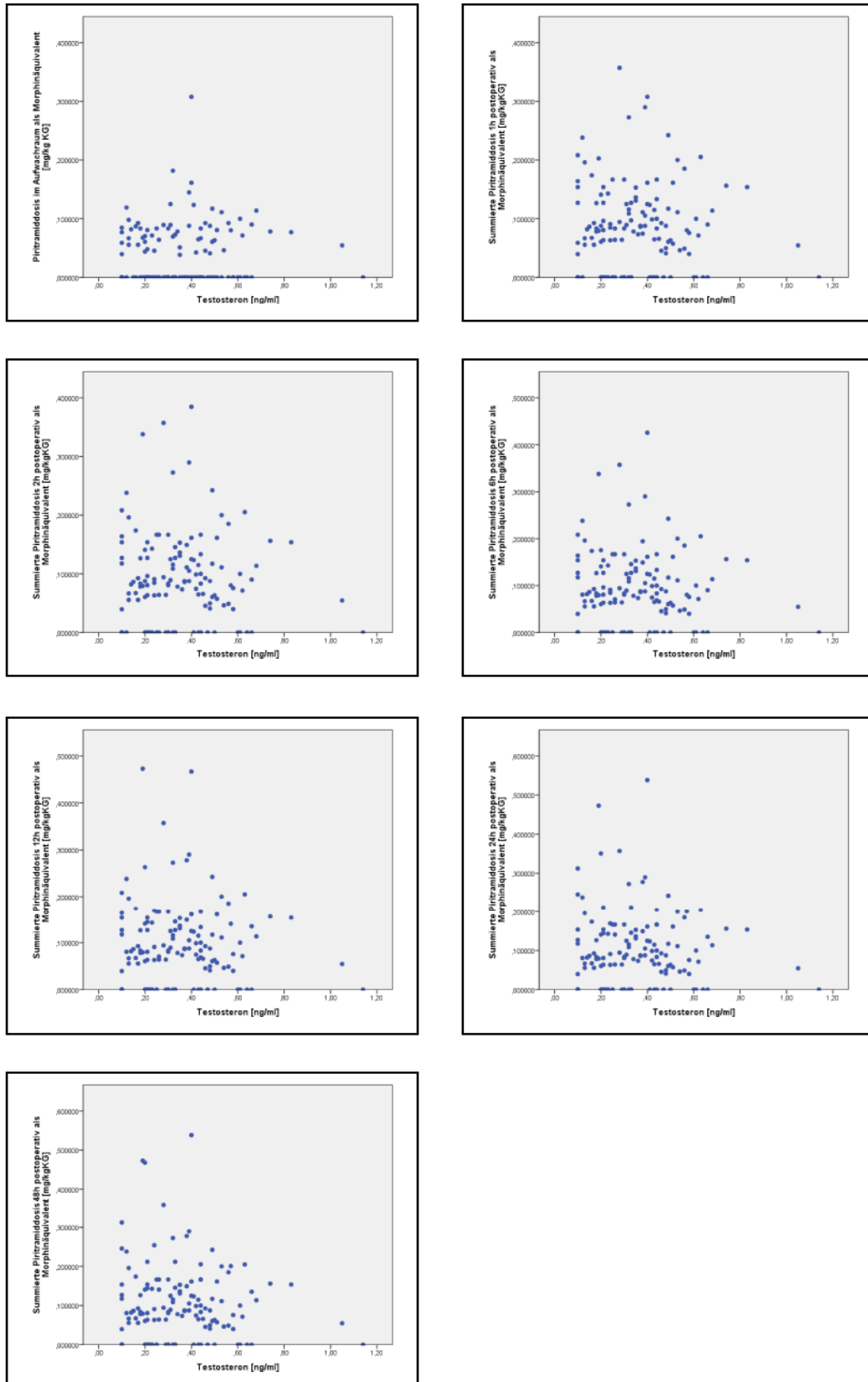
a) Östrogenwerte und summierte postoperative Pirtramiddosis als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



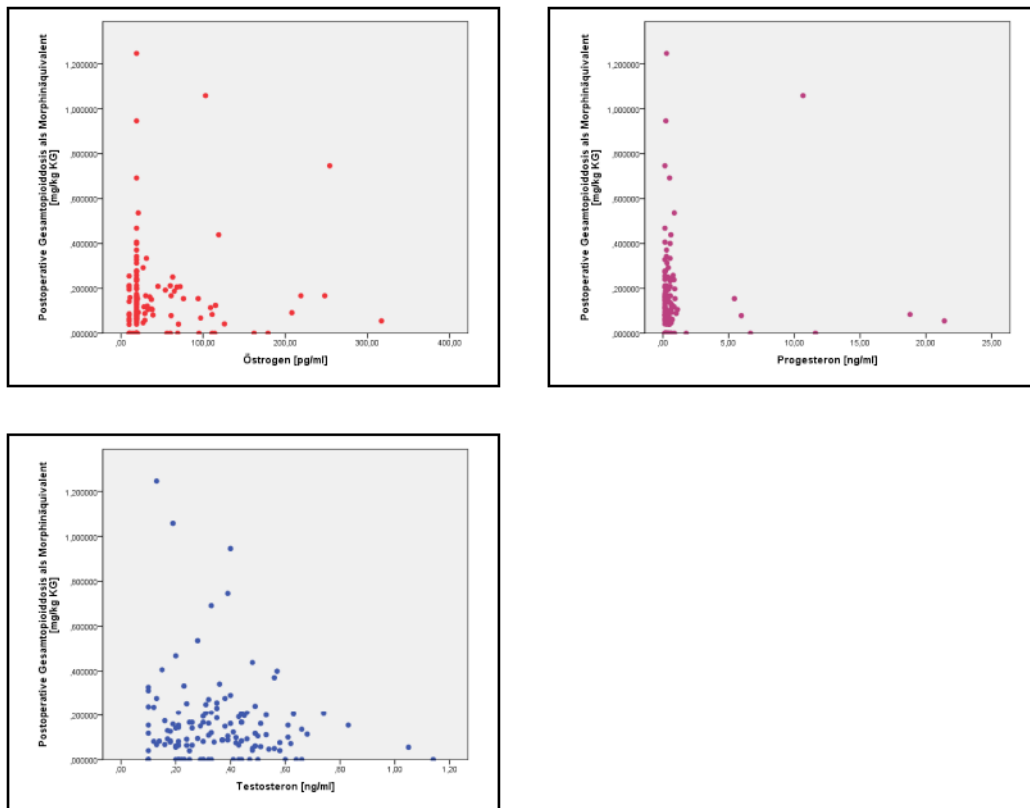
b) Progesteronwerte und summierte postoperative Pirtramiddosis als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



c) Testosteronwerte und summierte postoperative Pirtramiddosis als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



d) Östrogen-, Progesteron- und Testosteronwerte und postoperative Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



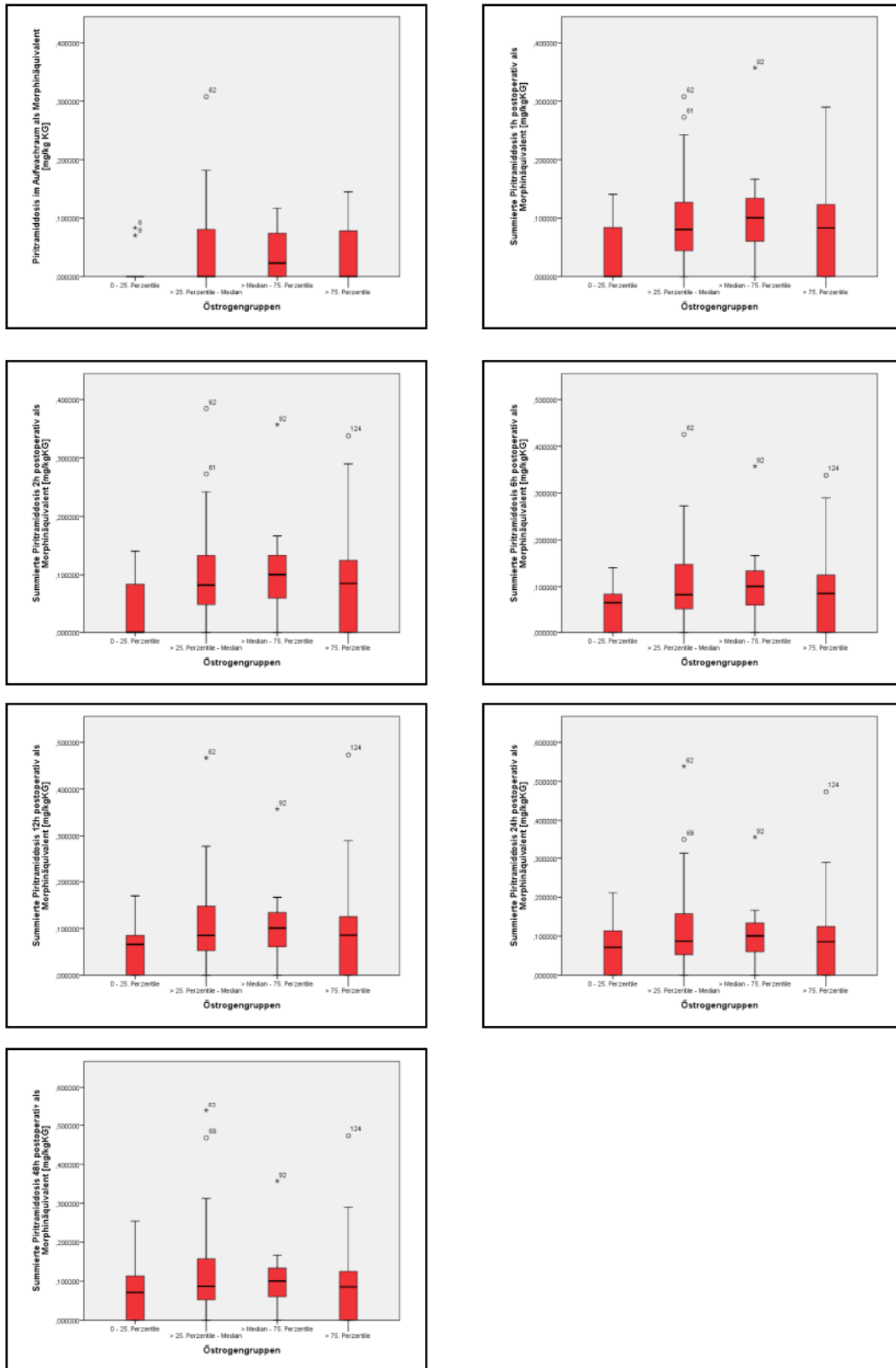
Für die folgenden Korrelationsberechnungen wurden wie bereits weiter oben dargestellt für die gemessenen Werte eines jeden gonadalen Hormons (Östrogen, Progesteron und Testosteron) vier Subgruppen gebildet. Grundlage der Gruppenzuordnungen sind der Median sowie die 25. und 75. Perzentile der Werte für Östrogen, Progesteron und Testosteron. Die erste Gruppe wurde aus den Patientinnen gebildet, die einen Hormonwert kleiner oder gleich der 25. Perzentile hatten. Gruppe Zwei bestand aus den Frauen, deren Hormonwerte größer der 25. Perzentile bis zum Median waren. Die dritte Gruppe wurde aus den Patientinnen gebildet, deren Hormonwert größer dem Median bis zur 75. Perzentile war. In die vierte Gruppe wurden alle Frauen eingruppiert, deren Hormonwert größer der 75. Perzentile war. Die genaue Gruppeneinteilung ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 48: Einteilung der Patientinnen aus dem Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138) in die jeweiligen Hormongruppen für die drei gonadalen Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron

Hormongruppe	Östrogen [pg/ml]	Progesteron [ng/ml]	Testosteron [ng/ml]
1	0 – 17,0	0 – 0,15	0 – 0,21
2	19,0	0,16 – 0,26	0,22 – 0,32
3	20,0 – 37,0	0,27 – 0,54	0,33 – 0,45
4	38,0 – x	0,55 – x	0,46 – x

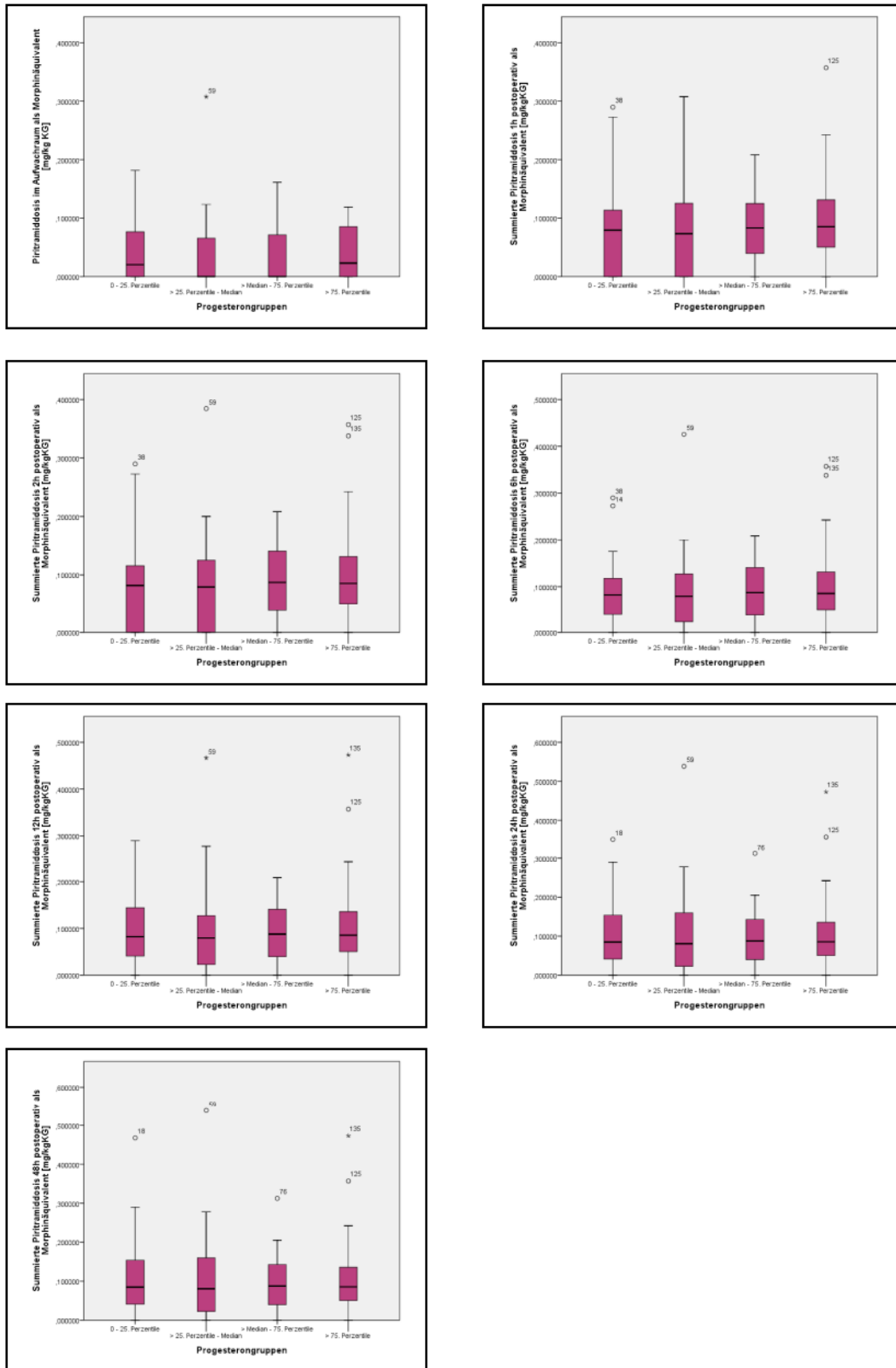
Wie die nachfolgenden Boxplot-Diagramme und die Varianzanalysen aufzeigen, ergeben sich keine Signifikanzen zwischen den einzelnen Hormongruppen und dem postoperativen Opioidbedarf.

a) Östrogengruppen und postoperativer summierter Piritramidbedarf als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

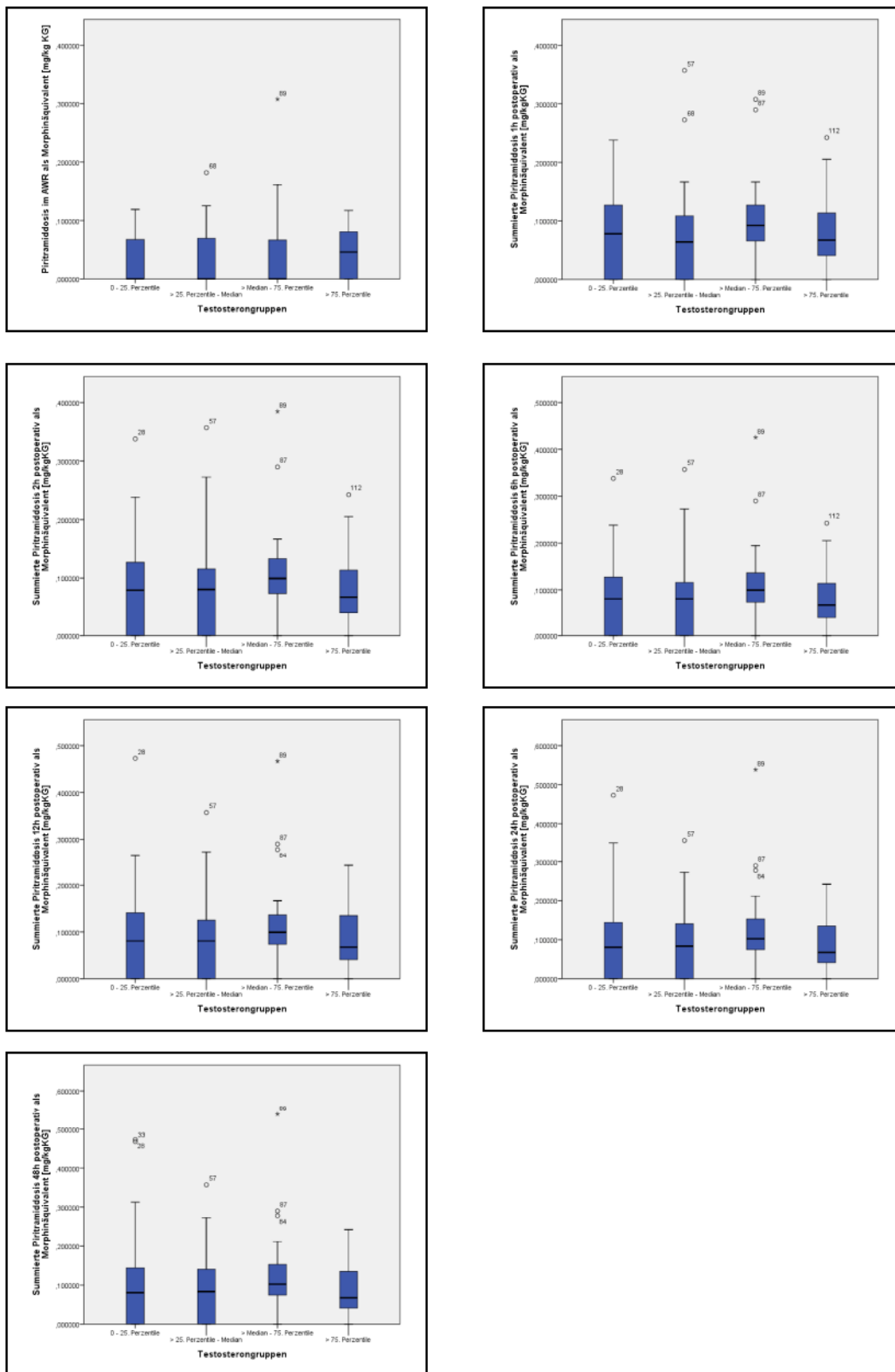




b) Progesterongruppen und postoperativer summierter Piritramidbedarf als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



c) Testosterongruppen und postoperativer summierter Pirtramidbedarf als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)



d) Östrogen-, Progesteron- und Testosterongruppen und postoperative Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138)

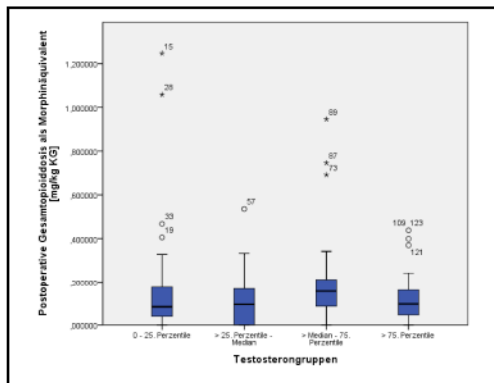
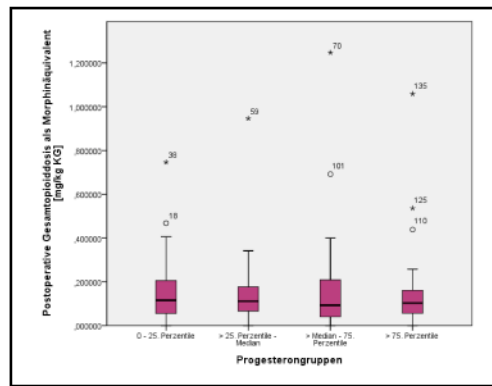
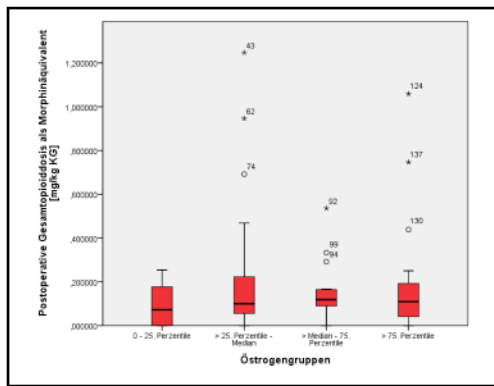


Tabelle 56: Signifikanzen des summierten postoperativen Piritramidbedarfs als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie postoperative Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] und Hormongruppen (Östrogen, Progesteron, Testosteron) innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138). Signifikanz\*p<0,05. Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt.

	Östrogengruppen		Progesterongruppen		Testosterongruppen	
	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis	Median-Test	Kruskal-Wallis
Summ. Piritramidosis im AWR	0,060	0,085	0,585	0,607	0,313	0,426
Summ. Piritramidosis 1h postop.	0,338	0,066	0,931	0,863	0,235	0,392
Summ. Piritramidosis 2h postop.	0,338	0,054	0,759	0,913	0,115	0,334
Summ. Piritramidosis 6h postop.	0,338	0,143	0,759	0,995	0,115	0,259
Summ. Piritramidosis 12h postop.	0,180	0,219	0,792	0,992	0,187	0,382
Summ. Piritramidosis 24h postop.	0,347	0,429	0,911	0,997	0,115	0,272
Summ. Piritramidosis 48h postop.	0,347	0,464	0,911	0,995	0,115	0,277
Postoperative Gesamtopioiddosis	0,347	0,486	0,844	0,984	0,698	0,198

### 3.4 Subgruppenanalysen

Um den Einfluss des Testosteronspiegels auf das subjektive Schmerzempfinden und den postoperativen Analgetikabedarf zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen mit unterschiedlichen Hormonkonstellationen durchgeführt. Hierbei fanden sowohl die Frauen mit ausschließlich natürlichem Zyklus (n = 198) als auch die Patientinnen mit Antikonzeptivaeinnahme (n = 138) bzw. das Gesamtkollektiv der Studienteilnehmerinnen (n = 336) Berücksichtigung. Ausgehend von den oben angeführten Einteilungen in vier unterschiedliche Hormongruppen für Östrogen, Progesteron und Testosteron (basierend auf dem Medianwert sowie der 25. und 75. Perzentile, siehe Tabelle 21 und 48) wurden diverse Korrelationsberechnungen in Bezug auf Schmerzstärken in Ruhe und Bewegung sowie Medikamentenverbräuche vorgenommen. Hierbei wurden Hormonkonstellationen gewählt, die theoretisch unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb eines Menstruationszyklus entsprechen (z.B. kombiniert hohe Östrogen- und Progesteronwerte, wie sie in der Lutealphase auftreten, bzw. kombiniert niedrige Östrogen- und Progesteronwerte, was einer Hormonkonstellation zum Zeitpunkt der folliculären Phase entspricht). Basierend auf diesen Hormonkonstellationen wurden weitere Subgruppen in Abhängigkeit von der Höhe des Testosteronspiegels gebildet, und dann Korrelationsberechnungen für die Patientinnen mit jeweils hohen bzw. niedrigen Testosteronwerten vorgenommen, um somit auf den Einfluss der Höhe des Testosteronspiegels auf das subjektive Schmerzempfinden und den perioperativen Medikamentenverbrauch rückschließen zu können.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in keinem der untersuchten Subkollektive eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Testosteronwertes und dem postoperativen Schmerzempfinden wie auch dem Analgetikabedarf festgestellt werden kann. Exemplarisch sind in den nachfolgenden Tabellen die Resultate für vier ausgewählte Subgruppenvergleiche angeführt.

### 3.4.1. Erste Subgruppenanalyse

In die erste der hier aufgeführten Subgruppenanalysen sind ausschließlich Frauen aus dem Kollektiv mit natürlichem Zyklus (n = 198) eingeschlossen, deren Östrogen- und Progesteronwerte kleiner oder gleich dem Medianwert sind (Hormongruppen 1 und 2 aus den Tabellen 21 und 48). Diese Hormonkonstellation lag bei 67 Frauen zum Untersuchungszeitpunkt vor. Diese Gruppe wurde in zwei Subgruppen unterteilt: Zum einen Frauen mit niedrigen Testosteronwerten ( $\leq$  25. Perzentile, Hormongruppe 1, n = 23) und zum anderen Frauen mit hohen Testosteronwerten ( $>$  25. Perzentile, Hormongruppen 2,3 und 4, n = 44).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen mit den unterschiedlich hohen Testosteronwerten in Bezug auf die angegebenen Schmerzstärken und in Bezug auf den Analgetikaeinsatz berechnet werden. Beispielhaft sind der nachfolgenden Tabelle die Korrelationen der Subgruppen mit dem postoperativen Opioidbedarf als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu entnehmen.

Tabelle 57: Korrelation der ersten Subgruppenkonstellation (s.o.) mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie der postoperativen summierten Gesamtopioiddosis als Morphinäquivalent [mg/kg KG]. Signifikanz\* $p < 0,05$

	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl n
AWR	-0,101	0,418	67
1h	-0,072	0,560	67
2h	-0,122	0,326	67
6h	-0,145	0,242	67
12h	-0,172	0,164	67
24h	-0,158	0,202	67
48h	-0,158	0,202	67
Postoperativer Gesamtopioidbedarf	-0,002	0,988	67

### 3.4.2 Zweite Subgruppenanalyse

Die zweite, hier aufgeführte Subgruppenanalyse basiert auf dem gleichen Grundkollektiv wie die erste Subgruppenanalyse, d.h. nur Frauen aus dem Kollektiv mit natürlichem Zyklus ( $n = 198$ ), deren Östrogen- und Progesteronwerte kleiner oder gleich dem Medianwert sind (Hormongruppen 1 und 2 aus den Tabellen 21 und 48,  $n = 67$ ). Es erfolgte dann erneut eine weitere Unterteilung in zwei vom Testosteronspiegel abhängige Subgruppen: Zum einen Frauen mit niedrigen Testosteronwerten ( $\leq 25$ . Perzentile, Hormongruppe 1,  $n = 23$ ) und zum anderen Frauen mit hohen Testosteronwerten ( $> 75$ . Perzentile, Hormongruppe 4,  $n = 12$ ).

Wiederum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen mit den unterschiedlich hohen Testosteronwerten in Bezug auf die angegebenen Schmerzstärken und in Bezug auf den Analgetikaeinsatz berechnet werden. Exemplarisch sind wie zuvor der nachfolgenden Tabelle die Korrelationen der Subgruppen mit dem postoperativen Opioidbedarf als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu entnehmen.

Tabelle 58: Korrelation nach Pearson der zweiten Subgruppenkonstellation (s.o.) mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie der postoperativen summierten Gesamtopioiddosis als Morphinäquivalent [mg/kg KG]. Signifikanz\* $p < 0,05$

	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl n
AWR	0,034	0,847	35
1h	-0,204	0,241	35
2h	-0,236	0,173	35
6h	-0,238	0,169	35
12h	-0,254	0,142	35
24h	-0,208	0,231	35
48h	-0,208	0,231	35
Postoperativer Gesamtopioidbedarf	-0,225	0,193	35

### 3.4.3 Dritte Subgruppenanalyse

In die dritte vorgestellte Subgruppenanalyse sind alle Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv (n = 336) eingeschlossen, deren Progesteronwerte kleiner oder gleich der 25. Perzentile sind (Hormongruppe 1 aus den Tabellen 21 und 48). Der Östrogenspiegel wurde nicht berücksichtigt. Diese Hormonkonstellation lag bei 87 Frauen zum Untersuchungszeitpunkt vor. Diese Gruppe wurde in zwei Subgruppen unterteilt: Zum einen Frauen mit niedrigen Testosteronwerten ( $\leq$  25. Perzentile, Hormongruppe 1, n = 43) und zum anderen Frauen mit hohen Testosteronwerten ( $>$  25. Perzentile, Hormongruppen 2,3 und 4, n = 44).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen mit den unterschiedlich hohen Testosteronwerten in Bezug auf die angegebenen Schmerzstärken und in Bezug auf den Analgetikaeinsatz berechnet werden. Beispielfhaft sind der nachfolgenden Tabelle die Korrelationen der Subgruppen mit dem postoperativen Opioidbedarf als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu entnehmen.

Tabelle 59: Korrelation in der dritten Subgruppenkonstellation (s.o.) mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie der postoperativen summierten Gesamtopioiddosis als Morphinäquivalent [mg/kg KG]. Signifikanz\* $p < 0,05$

	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl n
AWR	-0,097	0,370	87
1h	-0,038	0,727	87
2h	-0,043	0,693	87
6h	-0,056	0,609	87
12h	-0,052	0,635	87
24h	-0,052	0,635	87
48h	-0,065	0,549	87
Postoperativer Gesamtopioidbedarf	-0,041	0,705	87



#### 3.4.4 Vierte Subgruppenanalyse

Die letzte, der hier vorgestellten Subgruppenanalysen basiert auf dem gleichen Grundkollektiv wie die dritte Subgruppenanalyse, d.h. alle Frauen des Gesamtkollektivs (n = 336) mit einem Progesteronwert kleiner oder gleich der 25. Perzentile (Hormongruppe 1 aus den Tabellen 21 und 48, n = 87) unabhängig vom jeweils vorliegenden Östrogenspiegel. Es erfolgte dann erneut eine weitere Unterteilung in zwei vom Testosteronspiegel abhängige Subgruppen: zum einen Frauen mit niedrigen Testosteronwerten ( $\leq$  Median, Hormongruppen 1 und 2, n = 64) und zum anderen Frauen mit hohen Testosteronwerten ( $>$  Median, Hormongruppen 3 und 4, n = 23).

Wiederum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen mit den unterschiedlich hohen Testosteronwerten in Bezug auf die angegebenen Schmerzstärken und in Bezug auf den Analgetikaeinsatz berechnet werden. Exemplarisch sind der nachfolgenden Tabelle die Korrelationen der Subgruppen mit dem postoperativen Opioidbedarf als intravenöse Morphinäquivalente [mg/kg KG] zu entnehmen.

Tabelle 60: Korrelation nach Pearson der vierten Subgruppenkonstellation (s.o.) mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent [mg/kg KG] zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie der postoperativen summierten Gesamtopioiddosis als Morphinäquivalent [mg/kg KG]. Signifikanz\* $p < 0,05$

	Korrelation nach Pearson	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl n
AWR	0,008	0,939	87
1h	-0,086	0,428	87
2h	-0,049	0,650	87
6h	-0,061	0,573	87
12h	-0,073	0,502	87
24h	-0,052	0,635	87
48h	-0,069	0,523	87
Postoperativer Gesamtopioidbedarf	-0,025	0,815	87

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie wurde untersucht, ob die Intensität postoperativer Schmerzen und der Verbrauch von Analgetika mit der Plasmakonzentration gonadotroper Hormone korrelieren. Die Studienergebnisse der hier untersuchten Patientenpopulation von Frauen zwischen dem 18. und 45. Lebensjahr, die sich einer Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen hatten, zeigten bei Patientinnen mit einem natürlichen Zyklus signifikante, positive Korrelationen zwischen der Höhe des Progesteronspiegels und dem Bedarf an Piritramid zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten (1h, 2h, 6h, 12h, 24h, 48h) sowie weiterhin zur postoperativen Gesamtopioidgabe; jedoch bewegen sich die erhobenen Korrelationskoeffizienten zwischen Werten von 0,143 und 0,206. Gleiches trifft innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus auf den Zusammenhang zwischen der Höhe des Testosteronspiegels und dem Piritramidbedarf zum Zeitpunkt 48 Stunden nach der Operation zu. Der hier berechnete negative Korrelationskoeffizient ist mit -0,142 ebenfalls niedrig. Auch im Hinblick auf die Paracetamoldosis zum Zeitpunkt 48 Stunden postoperativ in Korrelation zum Progesteronwert ließ sich lediglich ein Korrelationskoeffizient von 0,143 erheben. Für den Zusammenhang zwischen den gemessenen Plasmakonzentrationen der gonadalen Hormone und der Intensität postoperativer Schmerzen konnte für die Frauen mit natürlichem Zyklus keine signifikante Korrelation hergestellt werden.

Betrachtet man die Frauen, die zum Untersuchungszeitpunkt ein systemisch wirksames Antikonzeptivum eingenommen haben, so ließ sich für die Beziehung zwischen dem Progesteronspiegel und dem postoperativen Bedarf an MST ein signifikanter Korrelationskoeffizient von 0,204 und für den Zusammenhang zwischen dem Östrogenspiegel und der postoperativen Einnahme von Oxycodon/Naloxon-Präparaten ein Korrelationskoeffizient von 0,179 berechnen. Neben dieser wiederum niedrigen Korrelation kommt

weiterhin zum Tragen, dass beide Medikamente nur von jeweils 8,0% des Patientinnenkollektivs mit Antikonzeptiva eingenommen wurden.

Ferner wurde in Varianzanalysen getestet, ob das Schmerzverhalten und der Medikamentenbedarf von Patientinnen mit sehr niedrigen und sehr hohen Hormonwerten unterschiedlich war, indem die Patientinnen anhand des Medianwertes, bzw. der 25. und 75. Perzentilen in unterschiedliche Hormongruppen für die Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron eingeteilt und die einzelnen Gruppen anschließend verglichen wurden. Hierbei ergaben sich für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus signifikante Unterschiede zwischen den Progesterongruppen 3 und 4 bezogen auf die Piritramiddosen zu einzelnen postoperativen Zeitpunkten (1h, 2h, 12h, 24h und 48h). In der Progesterongruppe 3 befanden sich Frauen mit Progesteronwerten vom Median bis einschließlich zur 75. Perzentile, der Progesterongruppe 4 waren die Frauen mit Werten größer der 75. Perzentile zugeordnet. Die berechneten Unterschiede traten demnach im Kollektiv mit natürlichem Zyklus bei den Frauen mit den höheren Progesteronwerten auf. In Bezug auf die postoperativ angegebenen Schmerzstärken konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Bei den Patientinnen mit Antikonzeptivaeinnahme konnten für den Zeitpunkt Aufwachraum und 1 Stunde postoperativ signifikante Unterschiede zwischen den NRS-Werten in Ruhe (Zeitpunkt AWR, zwischen den Gruppen 2 und 4, bzw. 3 und 4) und den NRS-Werten in Bewegung (Zeitpunkt 1h postoperativ, zwischen den Gruppen 1 und 3, bzw. 3 und 4) festgestellt werden. Bezüglich des postoperativen Analgetikabedarfs gab es keine Unterschiede zwischen den jeweiligen Hormongruppen der Patientinnen mit Antikonzeptivaeinnahme.

In den sich anschließenden Subgruppenanalysen wurden diverse Kombinationen niedriger und hoher Hormonprofile für alle drei interessierenden gonadalen Hormone berechnet, um auf diese Weise Hormonkonstellationen zu generieren, die theoretisch während bestimmter Zyklusphasen vorliegen. Weder die Kombinationen niedriger Östrogen- und Progesteronwerte, die Hormonprofilen der Follikelphase entsprechen, noch die Kombinationen hoher

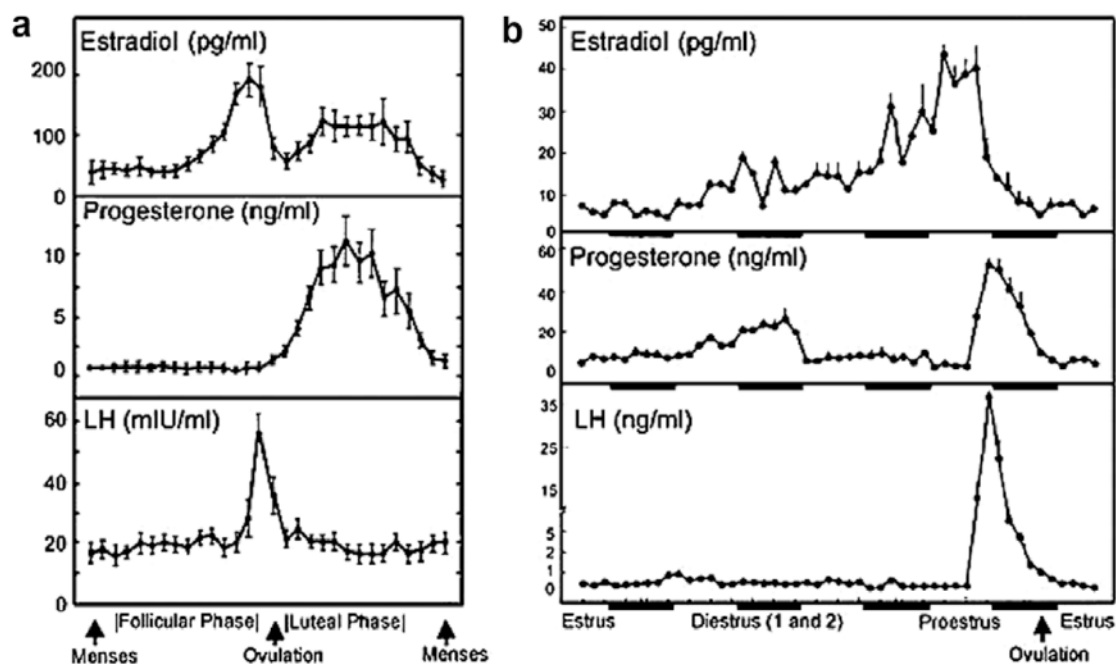
Östrogen und Progesteronwerte wie in der Lutealphase zeigten signifikante Unterschiede in Bezug auf Schmerzstärken oder Analgetikabedarf auf. Weiterhin traten auch im Kollektiv der Frauen, die eine Kombination dieser o.g. Hormonprofile mit niedrigen bzw. hohen Testosteronwerten aufwiesen, keine signifikanten Abweichungen bezüglich des Schmerzempfinden und des postoperativen Medikamentenverbrauchs auf.

#### **4.2 Vergleich der Ergebnisse mit vorhergehenden Studien zur Bedeutung von Hormonen für Schmerzen**

Diese Ergebnisse stehen in Kongruenz zu experimentellen Untersuchungen an Tieren und Menschen. Nur wenige Studien, die sich in der Vergangenheit mit der Bedeutung von Hormonen für Schmerzen bei Frauen beschäftigt haben, haben den genauen Menstruationszeitpunkt festgehalten (wenn es sich um Untersuchungen zur Zyklusabhängigkeit der Frauen handelte) bzw. gleiche Zyklen untersucht, noch eine Bestimmung der plasmatischen Konzentrationen der gonadalen Hormone vorgenommen.

Betrachtet man zunächst die Resultate tierexperimenteller Untersuchungen, so findet man Nachweise dafür, dass gonadale Hormone einen substantiellen Einfluß auf das Schmerzverhalten der untersuchten Tiere ausüben. Dies betrifft sowohl die Nozizeption als auch die Verarbeitung schmerzhafter Reize [77-79]. Zur Erforschung dieses Phänomens sind diverse tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt worden, bei denen i.d.R. entweder zu unterschiedlichen Zykluszeitpunkten der weiblichen Tiere standardisierte Schmerztestungen durchgeführt, exogen Hormone zugeführt und/oder Gonadektomien durchgeführt wurden. Hierbei standen insbesondere die Hormone Östrogen und Testosteron im Fokus. Ein Übersichtsartikel von Fillingim und Ness [46] schlussfolgert aus den Ergebnissen dieser Studien, dass hohe Östrogenspiegel mit einer verminderten Opioidanalgesie bei weiblichen Tieren einhergehen. Eine Testosteronsubstitution bei männlichen Nagern steigert die analgetische Potenz der Opioide [80]. Ferner setzte eine neonatale Kastration die Opioidanalgesie bei männlichen Ratten deutlich herab,

wohingegen die neonatale Testosteronsubstitutionstherapie bei weiblichen Tieren zu einer verstärkten Opioidanalgesie führte [81, 82]. Da der Zyklus weiblicher Nagetiere sich jedoch stark vom menschlichen Menstruationszyklus unterscheidet, können etwaige Zykuseffekte nicht einfach vom Nager auf den Menschen übertragen werden [37].



Grafik 4: Muster von Östrogen, Progesteron und LH beim Menschen (a) und der Ratte (b) während des reproduktiven Zyklus. Zeitliche Einheit auf der x-Achse in (a) sind Tage, in (b) Stunden, aus [37]. Anmerkungen: Die dunklen Markierungen in (b) entsprechen den nächtlichen Perioden des Tag/Nacht-Zyklus. Zu beachten ist, dass während der folliculären Phase des Menschen und der analogen Zyklusphase der Ratte (Diestrus 2) das Östrogen ansteigt, aber die Progesteronsekretion niedrig bleibt. Nach dem LH-Höhepunkt ist Progesteron beim Menschen und der Ratte erhöht. Beim Menschen sezerniert in der sich anschließenden Lutealphase das Corpus luteum ebenfalls Östrogen, wohingegen es bei Ratten während der kurzen Lutealphase zu einem Absinken der Östrogenkonzentration kommt [37].

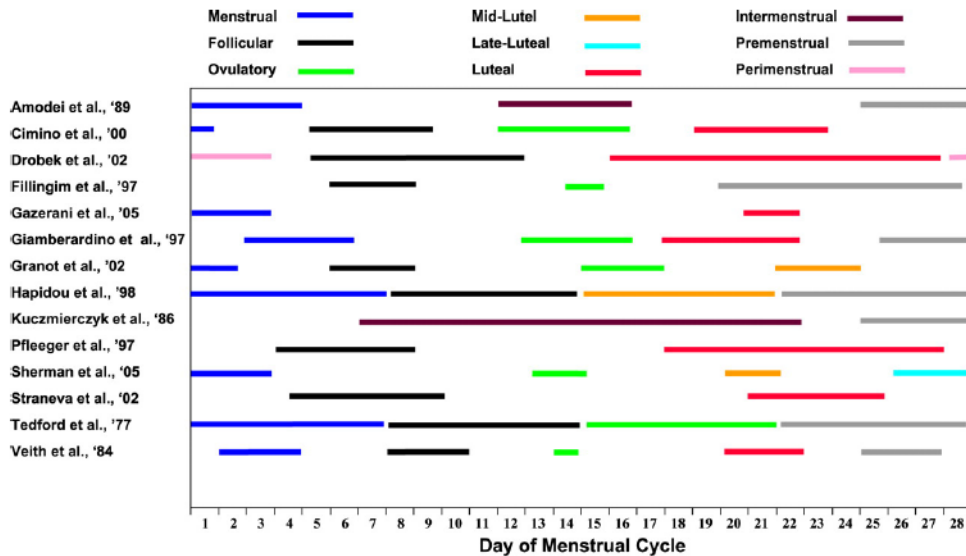
Abgesehen von der offensichtlichen Schwierigkeit, den hormonellen Reproduktionszyklus von Nagetieren und Menschen zu vergleichen, fallen beim

Studium der verfügbaren Literatur auf, dass zwar der Einfluss der gonadalen Hormone auf das Schmerzverhalten von Nagetieren eindeutig zu sein scheint, die Ausrichtung und das Ausmaß dieses Effekts erscheinen jedoch variabel und inkonsistent [46]. Dies kann zum Teil auf methodische Unterschiede zurückgeführt werden: Die präzise zeitliche Terminierung von Experimenten zu festgesetzten Zeitpunkten des Nagetierzyklus ist aufwendig und kann eine methodische Fehlerquelle darstellen. Weiterhin verwendeten die einzelnen Forschungsgruppen unterschiedliche nozizeptive Stimuli (thermische, elektrische, mechanische, chemische) oder haben auf unterschiedliche Schmerzantworten geachtet (Zurückschrecken, Flucht, Schwanzbewegungen, Putzverhalten etc.) [46].

Die aktuellen Ergebnisse aus humanexperimentellen Studien sind noch deutlich inkonsistenter als die Resultate aus der Tierforschung [46]. Typischerweise wird vermutet, dass die Schmerzempfindlichkeit im Zyklus variiert und am höchsten in der lutealen Phase ist. Diese Vermutung wurde in Studien verifiziert, die in der Lutealphase niedrigere Schmerzschwellen auf experimentell erzeugten Schmerz (ischämische oder thermische Stimuli) fanden [62]. Andere konnten keinen Zusammenhang zwischen der Schmerzempfindlichkeit und dem Zeitpunkt innerhalb des Menstruationszyklus ausmachen [83, 84], oder es resultierte, dass die Schmerzempfindlichkeit zu anderen Zeitpunkten als der Lutealphase höher zu sein schien: In einer Metaanalyse von 16 Publikationen zum Thema Schmerzwahrnehmung in Anhängigkeit vom Menstruationszyklus schlussfolgerten Riley und Kollegen, dass die Schmerzschwellen für mechanischen, thermischen und ischämischen Schmerz in der Follikelphase (niedrige Spiegel für Östrogen und Progesteron) höher waren als in der perimenstruellen Phase (abfallende Spiegel von Östrogen und Progesteron). Insgesamt war das Ausmaß des Effekts gering bis moderat [59]. Diese Übersichtsarbeit und ihre Inhalte sind aber aus heutiger Sicht nicht verwertbar, da die Daten auf Studien beruhen, in denen die Zyklusphasen sehr variabel definiert worden sind und Hormone so gut wie nie abgenommen und direkt in die Auswertung eingeflossen sind [65]. Dies erscheint aber gerade zur Klärung der Fragestellung, welchen Einfluss die gonadalen Hormone sowohl bei Tieren

als auch bei Menschen auf Schmerzverarbeitung und Schmerzwahrnehmung haben, essentiell.

2006 schlussfolgerten Sherman und LeResche in ihrem Übersichtsartikel über den Stand der experimentellen Studienergebnisse, dass es nur wenig Evidenz für den Einfluss des Menstruationszyklus auf das weibliche Schmerzempfinden gibt. Hiervon ausgenommen seien nur elektrische Stimuli, bei denen höhere Schmerzschwellen in der postovulatorischen Phase festgehalten werden konnten. Kritisch bewerten die Autoren die alte Literatur; neun der 14 einbezogenen Studien dieses Übersichtsartikels den Zykluszeitpunkt nur über Selbstreport der Probandinnen bestimmten [65]. Die Arbeit von Sherman und LeResche stellt damit sowohl eine wichtige, kritische Bestandsaufnahme der damaligen Situation über das Wissen von der Bedeutung von Hormonen für das Schmerzgeschehen dar. Darüber hinaus wird damit auch ein Wendepunkt in der Hormon-Schmerzforschung eingeleitet. In nachfolgenden Konsensuskonferenzen und Editorials zu diesem Thema wurde deshalb ausdrücklich gefordert, Studien zur Frage der Hormonabhängigkeit von Schmerzen nur noch mit einer Bestimmung der aktuell zum Testzeitpunkt vorliegenden Hormone zu kombinieren [37, 70, 85]. Die meisten alten Studien identifizieren die einzelnen Zyklusphasen ausschließlich durch Selbstberichte von den Teilnehmerinnen, wobei das Einsetzen der Menstruation als Beginn des Zyklus definiert wird [65]. Dies wirft das Problem auf, dass Frauen mit unregelmäßigen oder anovulatorischen Zyklen nur anhand von Selbstberichten ausgeschlossen werden können [37]. Diese sehr unsicher erscheinenden Zykluszuordnungen werden noch durch eine vage gynäkologische Nomenklatur kompliziert. In dem bereits oben erwähnten Übersichtsartikel von Sherman konnte für den englischen Sprachraum gezeigt werden, dass es keine standardisierten Definitionen zur Identifikation der einzelnen Zyklusabschnitte gibt [65]. Die darin beleuchteten Studien haben insgesamt mindestens neun verschiedene Begriffe benutzt, um die unterschiedlichen Zyklusphasen zu benennen. Darüber hinaus fällt auf, dass in beinahe jeder Studie den einzelnen Phasen unterschiedliche Tage im Zyklus zugewiesen wurden.



Grafik 5: Zeitpunkt der Testung und der verwendeten Terminologie, um den jeweiligen Zykluszeitpunkt zu definieren, in 14 Studien, die sich experimentell mit dem Zusammenhang weibliches Schmerzverhalten während des Menstruationszyklus auseinandergesetzt haben [65].

### 4.3 Effekt von Hormonen auf die neurophysiologischen Schmerzmechanismen

Hormone können auf verschiedenste neurophysiologische Schmerzverarbeitungsprozesse Effekte haben. Die meisten Untersuchungen über den Einfluß der gonadalen Hormone auf das menschliche Schmerzempfinden haben insbesondere die Hormone Östrogen und Progesteron untersucht [86]. Man unterscheidet periphere von zentralen Effekten.

Zu den peripheren Effekten gehören inflammatorische Prozesse. Generell zeigen Frauen eine stärkere inflammatorische Reaktion als Männer [87]. Zum einen hat dies günstige Auswirkungen auf die Wundheilung und die Antwort auf Infektionen. Zum anderen führt diese betonte inflammatorische Reaktionsbereitschaft zu einem substantiell erhöhten Risiko für schmerzhafte inflammatorische und autoimmune Erkrankungen [26, 38]. Die Effekte des Östrogens auf die inflammatorischen Prozesse sind in diesem Zusammenhang



besonders untersucht und ausgesprochen komplex. [87]. Zum Beispiel scheinen sehr hohe Östrogenkonzentrationen die inflammatorische Antwort abzuschwächen oder gar zu unterdrücken, wohingegen niedrigere Östrogenspiegel entweder ohne Effekt bleiben oder proinflammatorisch wirken [87, 88]. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass die zentralen und peripheren Effekte des Östrogens divergent sein könnten [89].

Ein weiterer peripherer Mechanismus, durch den gonadale Hormone auf Schmerzantworten einwirken können, ist ihr Einfluß auf periphere nozizeptive Afferenzen. Hormonrezeptoren befinden sich auf primären Afferenzen [90]. In Tierversuchen konnte demonstriert werden, dass die peripheren Effekte des Östrogens auf die Nozizeption ambivalent sein können: So wurde zum einen gezeigt, dass Östrogen bei Zervixdilatation die Aktivität von C-Fasern erhöhen kann [91], zum anderen führte Östrogen bei chemisch induzierten Schmerzen zu einer verminderten Aktivierung afferenter Nervenfasern im lumbosakralen Bereich [92]. Weiterhin wurde entdeckt, dass Hormonrezeptoren über den gesamten Gastrointestinaltrakt verteilt sind, mit direkten Effekten von Östrogen und Progesteron auf die viszerale Organe [93]: Progesteron ist ein Relaxanz für die glatte Muskulatur. Im Experiment verzögert Östrogen die Magenentleerung, wohingegen Progesteron den gegenteiligen Effekt hat [94]. Dies suggeriert, dass hormonelle Faktoren auch Einflüsse auf die viszerale Schmerzwahrnehmung haben könnten. Die peripheren Hormoneffekte sind demnach dokumentiert, aber ihre Richtung kann sehr variabel sein.

Neben den peripheren Effekten üben die gonadalen Hormone Effekte auf das zentrale Nervensystem aus, die sich direkt und indirekt auf die Schmerzverarbeitung auswirken. Zum einen beeinflussen die Sexualhormone die spinale nozizeptive Verarbeitung; darüber hinaus sind Bindungsstellen für die gonadalen Hormone über alle Regionen des zentralen Nervensystems, die an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind, nachgewiesen worden [95]. Östrogen-, Progesteron- und Androgen-Rezeptoren konnten im Gehirn identifiziert werden mit Effekten jenseits derer, die ins reproduktive Verhalten und die reproduktiven Funktionen einbezogen sind [96]. Östrogen und

Progesteron binden nach Passage der Zellmembranen an spezifische intrazelluläre Rezeptoren, was über Signalkaskaden vermittelt in einer Beeinflussung der Proteinsynthese [97] sowie auch der neuronalen Erregbarkeit verschiedener Ionenkanäle (wie den GABA A-Rezeptorkomplex) resultiert. Die Bedeutungen von Progesteron und seinen Metaboliten sind deutlich weniger bekannt als die des Östrogens; gezeigt werden konnten hypnotische, anxiolytische, antikonvulsive und analgetische Effekte [98, 99]. Sie erhöhen zum Beispiel die Potenz inhalativer Anästhetika: Frauen in der Lutealphase, in der die Progesteronspiegel am höchsten sind, haben im Vergleich zu Frauen in der Follikelphase signifikant niedrigere minimale alveoläre Konzentrationen (MAC-Werte) zur Aufrechterhaltung der Anästhesie [100]. Die sedierenden Effekte des Progesterons und seiner Metabolite kommen durch direkte Wirkung am GABA A-Rezeptor zustande. Im Gegensatz zu Progesteron besitzt Östrogen einen genau entgegengesetzten Effekt auf das GABAerge System. Östrogen supprimiert die GABA A-vermittelte Inhibition im Hippocampus, was zu exzitatorischen Effekten auf den Kortex und das Cerebellum führt [101]. Dies resultiert in einer Zunahme der Dichte exzitatorischer NMDA-Rezeptoren im Hippocampus und zu einer vermehrten Bindung von Glutamat an die NMDA-Rezeptoren [96, 101].

Die Sexualhormone können folglich multiple zentralnervöse Wege beeinflussen. Einbezogen sind unter anderem Veränderungen bei diversen Neurotransmittern, doch darüber hinaus auch die dopaminerge Funktion, die serotoninerge Aktivität, das endogene Opioidsystem sowie andere endogene Komponenten, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind [86].

#### **4.4 Hormoneffekte auf postoperative Schmerzen**

Eine Operation beinhaltet periphere und zentrale Sensibilisierungsprozesse; Hormone könnten auf beide Prozesse Einfluss nehmen. Im Fokus der vorliegenden Untersuchung stand die Klärung der Frage, ob signifikante Korrelationen zwischen dem postoperativen Schmerzempfinden bzw.

Analgetikabedarf und der Höhe der plasmatisch bestimmten gonadalen Hormonspiegel bestehen.

Die Ergebnisse unserer Studie lassen vermuten, dass der Nettoeffekt sehr klein ist. Das einzige Hormon, das immer wieder, wenn ein Zusammenhang festgestellt werden konnte, signifikant mit bestimmten Schmerzwerten und Analgetikadosen in der postoperativen Phase korrelierte, war Progesteron. Dies stimmt mit experimentellen Daten aus einem dem postoperativen Schmerz am nächsten liegenden humanexperimentellen Schmerzmodell überein. In der Literatur findet man in den neuesten Studien eher Hinweise dafür, dass Hormone für die Schmerzwahrnehmung abhängig von der Modalität der Stimuli eine unterschiedliche Rolle spielen; während für Hitze und stumpfe mechanische Reize keine oder geringe Bedeutung zu bestehen scheint, ist für punktförmige mechanische Stimuli eine deutliche Bedeutung nachgewiesen [102]. Das gleiche gilt für Hyperalgesie nach einer experimentellen Inzision [103]. Hier konnte in multiplen Regressionsanalysen eine ausgesprochen ausgeprägte Bedeutung für Progesteron herausgearbeitet werden; für die Hormone Östrogen und Testosteron war die Bedeutung nicht oder zumindest deutlich geringer nachweisbar. Damit stellt Progesteron mechanistisch wahrscheinlich die Hauptrolle für hormonelle Beeinflussung postoperativer Schmerzen dar. Aber auch dynamische Veränderungen innerhalb des weiblichen Zyklus oder das Vorliegen bestimmter Hormonkonstellationen, wie es weiter oben ausgeführt wurde [76], können bedeutend sein.

Wahrscheinlich sind die hormonellen Effekte in ihrer Gesamtheit allerdings nicht in der Lage, anhand eines so komplexen Schmerzgeschehens in einem klinischen Gesamtkollektiv herausgefiltert zu werden. Insbesondere Progesteroneffekte, vor allem bei Frauen mit einem natürlichen Zyklus, sind aber doch immer wieder sichtbar. Auch wenn die Korrelationen nicht groß sind, kann man doch deutlich sich wiederholende Effekte des Progesterons auf den Analgetikaverbrauch und die Schmerzintensität erkennen. Für Östrogen finden sich diese Korrelationen überhaupt nicht; hin und wieder zeigt sich ein Trend (z.T. auch signifikant) für Testosteron (in umgekehrter Beziehung).

Mechanistisch gesehen bedeutet dies, dass Progesteron die im Nettoeffekt größte Bedeutung für den postoperativen Schmerz hat, wenn man die Hormoneffekte vergleicht. Die Gesamteffekte sind aber nicht so groß, dass man daraus eine klinische Relevanz, z.B. hinsichtlich einer Terminierung der Operation ableiten könnte.

Wir haben hier anders als in den meisten bisherigen Studien individuelle Hormonspiegel ermittelt. Um die Patienten nicht weiter mit Blutentnahmen zu konfrontieren, wurde die Probe zur Einleitung der Operation entnommen, zu einem Zeitpunkt, an dem in den meisten Fällen keine zusätzliche Punktion einer Vene notwendig war. Das bedeutet, dass keinerlei Kenntnisse über relative Veränderungen der Hormone während des gesamten postoperativen Beobachtungszeitraumes vorliegen. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass die Korrelationen relativ niedrig ausgefallen sind. Um Aussagen zum Schmerzempfinden im Hinblick auf das dynamische Verhalten der Hormone, also zu der Bedeutung der Fluktuationen und pulsatilen Veränderungen der Hormonspiegel während eines regelhaften Menstruationszyklus machen zu können, wären mehrere Blutuntersuchungen erforderlich gewesen. Da dies die erste große Untersuchung mit Hormonentnahmen und Schmerzmessungen ist, kann diese Untersuchung weiteren Studien den Weg bereiten, in denen eine Hormonanalyse auch im postoperativen Verlauf durchgeführt und mit Opioidverbrauch und Schmerz der Patienten zu den gleichen Zeitpunkten verglichen wird. Diese Studie stellt damit die erste Korrelation von Hormonen und postoperativem Schmerz dar. Ein in experimentellen Ansätzen der letzten Jahre häufig genutztes Cross-Over-Design mit multiplen Testungen der gleichen Individuen und dem gleichen Schmerzreiz über den gesamten Menstruationszyklus verteilt ist in klinischen Ansätzen dagegen nicht möglich.

Bei der Auswertung der erhobenen Daten wurde auf eine getrennte Analyse für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus und für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme geachtet. Dies erscheint aus folgenden Gesichtspunkten sinnvoll: Frauen mit einem natürlichen Zyklus haben bei einem regelhaften Zyklusverlauf eine Ovulation. Unter Antikonzeptivaeinnahme

wird die Ovulation gehemmt. Hormonell betrachtet existieren demnach deutliche Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven [104]. Dies fällt auch durch die Tatsache auf, dass die Frauen, die Antikonzeptiva eingenommen haben, geringere plasmatische Östrogen- und Progesteronspiegel (Tabellen 2 und 30) aufweisen. Eine Auswertung als Gesamtkollektiv wäre demnach problematisch. Stattdessen erscheint insbesondere für die Subgruppenanalysen eine weitere Unterteilung in die einzelnen Hormongruppen anhand der Werte für den Median, bzw. die 25. und 75. Perzentile angebracht (Tabellen 21 und 48), da auf diese Weise Gruppen mit vergleichbaren Hormonspiegeln gegenüber gestellt werden können.

Kritisch anzumerken ist für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus, dass durch die Tatsache, dass nur zu einem Zeitpunkt, nämlich unmittelbar präoperativ, ein Hormonprofil erstellt wurde, Frauen mit anovulatorischen Zyklen nicht identifiziert und demnach auch nicht aus der Studienpopulation ausgeschlossen werden konnten. Dies ist problematisch, denn wenn keine Ovulation stattgefunden hat, unterscheidet sich das hormonelle Profil in der zweiten Hälfte des Zyklus deutlich von Hormonprofilen mit regelhaftem Zyklusablauf [104, 105]. Der Ausschluss anovulatorischer Zyklen wird im Konsensus-Report der IASP aus dem Jahre 2007 empfohlen, sofern zyklusabhängige Fragestellungen untersucht werden sollen [37]. Allerdings haben wir die Hormonspiegel alle gemessen und vergleichen nicht verschiedene Zyklusphasen, sondern absolute Hormonwerte und Hormonkonstellationen unabhängig vom Zyklus und unabhängig von der Ovulation. Andere (experimentelle) Forschungsgruppen nähern sich diesem Problem, indem die Frauen aufgefordert werden, über den gesamten Zyklusverlauf die morgendliche basale Körpertemperatur zu bestimmen, oder indem den Frauen sogenannte Ovulationskits ausgehändigt werden, bei denen über eine tägliche Selbstmessung der Teilnehmerinnen der Anstieg des luteinisierenden Hormons im Urin gemessen wird, oder indem im Speichel oder im Plasma entsprechende Analysen für Östrogen und Progesteron vorgenommen werden [65, 106-108]. Innerhalb der Gegebenheiten der vorliegenden Untersuchung war ein solches Vorgehen nicht möglich, da ein Kontakt zu den Patientinnen nur 48h perioperativ gegeben war.

Für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus kann folglich nicht ausgeschlossen werden, dass Frauen mit anovulatorischen Zyklen in die Analyse miteinbezogen wurden. Dies scheint wahrscheinlich, da ein Viertel bis ein Drittel aller weiblichen Zyklen anovulatorisch verlaufen [105]. Da anovulatorische Zyklen keinen Progesteronanstieg in der Lutealphase aufweisen, ist es möglich, dass durch das Nicht-Ausschließen dieser Patientinnen ein Progesteroneffekt unterschätzt worden ist.

Betrachtet man das Kollektiv der Frauen, die Antikonzeptiva eingenommen haben, so fällt eine große Vielzahl an unterschiedlichen Präparaten auf, die verwendet wurden (42 unterschiedliche orale Präparate, etonogestrelhaltige Implantate und systemisch wirksame Hormonpflaster). Zumindest zu den oralen Präparaten ist anzumerken, dass sie weltweit nicht nur aus antikonzeptiven Beweggründen, sondern auch zur Therapie gynäkologischer Erkrankungen wie der Endometriose [109] oder Dysmenorrhoe [110] eingesetzt werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden Patientinnen ausgeschlossen, die sich einer Operation an den Ovarien unterziehen mussten, um Störungen im hormonellen Gleichgewicht minimieren zu können. Es wurde allerdings nicht hinterfragt, warum eine Frau, die sich für eine nicht-gynäkologische Operation in stationärer Krankenhausbehandlung befand, ein Antikonzeptivum eingenommen hat. Es ist zumindest theoretisch denkbar, dass Frauen mit gynäkologischen Begleiterkrankungen, die sich auf das hormonelle Milieu auswirken, in das Studienkollektiv eingeschlossen wurden. Dies könnte eine weitere Erklärung für fehlende Korrelationen sein, bzw. könnte vermuten lassen, dass eine Antikonzeption den Effekt von Progesteron (und damit eine hormonell bedingte, postoperative Schmerzexazerbation) abschwächt.

Es ist bekannt, dass die Einnahme oraler Antikonzeptiva Auswirkungen auf die Exazerbation von Migräne [111] oder den Verlauf chronischer Erkrankungen wie dem temporomandibulären Syndrom [56] hat. Unbekannt ist allerdings, inwiefern es durch die exogen zugefügten Hormone zu Veränderungen des Schmerzempfindens im Rahmen operativer Eingriffe kommt. Hierzu existiert keine Literatur. Die meisten der aktuell erhältlichen oralen Antikonzeptiva

enthalten Ethinylestradiol und ein synthetisches Progesteronderivat, die die Ovulation verhindern, die ovarielle Östrogensynthese vermindern und in variabler Ausprägung zu einer Reduktion des Serumandrogenspiegels führen [112]. Das heißt, es wird ein hormonelles Milieu erzeugt, das ähnlich dem Hormonmuster ist, das während eines natürlichen Zyklus in der frühen Follikelphase vorliegt (niedriges Östrogen und niedriges Progesteron), mit dem Zusatz von niedrigen Spiegeln an exogen zugeführtem Ethinylestradiol. Dieses synthetische Östrogen weist eine wesentlich potentere Wirkung an peripheren Östrogenrezeptoren als endogenes Östrogen auf [112], die Effekte an zentralen Östrogenrezeptoren verbleiben aber zum aktuellen Stand unklar [76]. Die untersuchten Frauen mit Antikonzeptivaeinnahme hatten insgesamt niedrigere Östrogenplasmaspiegel als die Frauen mit natürlichem Zyklus. Der Plasmaspiegel an Ethinylestradiol konnte im Labor aber nicht bestimmt werden, so dass hierzu keinerlei Aussagen gemacht werden können. Es gibt Untersuchungen darüber, dass Frauen mit chronischen Schmerzsyndromen gerade menstruell und in der frühen Follikelphase, in der ähnliche Hormonprofile wie unter Antikonzeptivaeinnahme vorherrschen, eine Exazerbation ihrer Symptome beschreiben [33, 113]. Innerhalb des untersuchten Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme konnten wir im Vergleich zu Frauen mit natürlichem Zyklus keine Unterschiede im Schmerzempfinden oder Analgetikaverbrauch erkennen, die für den klinischen Alltag von Relevanz sein könnten. Dies war auch nicht der Fall, wenn man Frauen unter Antikonzeptivaeinfluss mit Frauen, die einen natürlichen Zyklus hatten, verglich und diese natürliche Gruppe in weitere Subgruppen unterteilte, in denen Hormonkonstellationen ähnlich der Follikelphase (niedrige Östrogen- und Progesteronwerte) oder ähnlich der Lutealphase (hohe Östrogen- und Progesteronwerte) vorlagen.

Interessant erscheint auch für die Bewertung der Ergebnisse des hier vorgestellten Patientinnenkollektivs eine These, die von den Autoren Tousignant-Laflamme und Marchand in einer Veröffentlichung über exzitatorische und inhibitorische Schmerzmechanismen im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus gesunder Frauen [114] geäußert wird. Diese These

wurde aus der Tatsache erwogen, dass keine signifikante Korrelation zwischen den gonadalen Hormonwerten und den experimentell erzeugten Schmerzreizen gefunden werden konnte. Die Autoren beschreiben, dass die meisten nozizeptiven Vorgänge (exzitatorischer oder inhibitorischer Art) hinter der Blut-Hirn-Schranke, demnach spinal oder supraspinal, ablaufen. Durch das Messen von Hormonplasmaspiegeln können keine verlässlichen Rückschlüsse auf Hormonspiegel innerhalb des zentralen Nervensystems gemacht werden, da die Plasmaspiegel und die Spiegel der gonadalen Hormonwerte hinter der Blut-Hirnschranke nicht zwingend miteinander übereinstimmen müssen und da innerhalb des ZNS eine Eigenproduktion von Neurosteroiden stattfindet [115]. Zumindest auf spinaler Ebene konnte gezeigt werden, dass die endogen produzierten Neurosteroiden eine Rolle bei der spinalen Modulation nozizeptiver Informationen spielen [114, 116]. Wenn man diesen Gedanken aufgreift, kann dies bedeuten, dass die Messung der Hormonspiegel im Blutplasma keine Aussage über tatsächlich im zentralen Nervensystem vorhandene Hormonspiegel zulässt. Dies kann eine mögliche Erklärung dafür liefern, warum es keine Korrelationen zwischen der Höhe plasmatisch gemessener Hormonwerte und dem perioperativen Schmerzempfinden des untersuchten Kollektivs gibt.

Wie zuvor erwähnt, haben die meisten Untersuchungen über den Einfluß der gonadalen Hormone auf das menschliche Schmerzempfinden insbesondere die Hormone Östrogen und Progesteron untersucht [86]. Die Ergebnisse sind wie bereits erläutert nicht konsistent und zum Teil beim Vergleich der Untersuchungen widersprüchlich oder nicht reproduzierbar. Dies kann unter anderem an methodischen Mängeln bei der Durchführung, wie z.B. fehlende Hormonmessungen, fehlende Ovulationsnachweise, ungenügend große Kollektive liegen [65].

In der aktuellen Literatur findet man vermehrt Studien, die sich nicht nur mit den bislang hauptsächlich im Fokus stehenden Hormonen Östrogen und Progesteron auseinander gesetzt, sondern die ein Augenmerk auch auf die plasmatisch gemessene Testosteronspiegel gelegt haben. Es konnte gezeigt



werden, dass reduzierte Androgenspiegel zu einer verstärkten Schmerzempfindlichkeit führen. Dies war sowohl in Tier- [117] als auch in menschlichen Studien nachweisbar [118, 119]. Testosteron scheint bei Frauen analgetische Effekte zu haben [76]. So gelang einer Studiengruppe der Nachweis, dass niedrige Testosteronspiegel bei Frauen, die ein orales Antikonzeptivum eingenommen haben, unter experimentellen Bedingungen zu niedrigeren Schmerzschwellen für thermische Reize führen im Gegensatz zu einem Kollektiv mit niedrigen Testosteronwerten und natürlichem Zyklus [76]. Testosteron wurde in diesem Zusammenhang nur selten untersucht [119]. Bei der vorliegenden Studie gelang es nicht nachzuweisen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des Testosteronspiegels und dem Schmerzaufkommen, bzw. Analgetikabedarf sowohl für die Frauen mit natürlichem Zyklus als auch für die Frauen unter Antikonzeptivaeinfluss gab. Dies wurde in diversen Subgruppenanalysen überprüft. Interessant an der oben zitierten Studie ist, dass die Forschergruppe eine mögliche neurophysiologische Erklärung für ihre Ergebnisse liefert: Es konnte mittels funktioneller MRI-Technologie nachgewiesen werden, dass ein Teil des untersuchten Studienkollektivs, die Frauen unter Antikonzeptivum und mit niedrigen Testosteronwerten, nicht in der Lage waren, deszendierende inhibitorische Schmerzmechanismen (im Bereich der rostralen ventromedialen Medulla) beim Auftreten schmerzhafter Reize zu verstärken [76]. Diese Frauen wiesen neben niedrigen Testosteronwerten auch niedrige Werte für Östrogen auf. Dies lässt den bereits vielfach in der Literatur geäußerten Verdacht aufkommen, dass einzelne Hormonspiegel für sich genommen bezogen auf das Schmerzempfinden von untergeordneter Relevanz zu sein scheinen und es vielmehr auf Hormonkonstellationen ankommen könnte [85]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, bei der Untersuchung dieser Fragestellung Hormonanalysen durchzuführen und sich nicht auf Zyklusanamnesen zu beschränken, und es zeigt, dass es im Rahmen der vorliegenden Untersuchung mit dem relativ inhomogenen Patientengut sinnvoll sein kann, Subgruppenanalysen anhand der gewonnenen Hormonwerte durchzuführen.

#### 4.5 Relevanz der Untersuchung für die Genderforschung

Nach vielen Jahren der Genderforschung ist es anerkannt, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung gibt. Frauen erfahren in ihrem Leben mehr Schmerzen als Männer [37]. Dies konnte sowohl in experimentellen Ansätzen für den Menschen [32] als auch im Tiermodell [46] gezeigt werden. Vor allem aber konnten diese geschlechtsspezifischen Differenzen in epidemiologischen Studien und in Hinblick auf klinische Schmerzzustände nachgewiesen werden [40]. Es liegt ferner nahe, dass Frauen ein größeres Risiko für die Entwicklung chronischer Schmerzzustände haben [36, 120]. Zur Erklärung dieses Phänomens wurden als mögliche Faktoren biologische, psychologische und kulturelle Unterschiede, aber auch voneinander abweichende gesellschaftliche Rollenverständnisse sowie soziale und individuelle autobiographische Hintergründe herangezogen [121]. Neueste Untersuchungen und Übersichtsarbeiten weisen allerdings darauf hin, dass sowohl Genderunterschiede als auch Hormoneffekte wahrscheinlich weniger Einfluss auf das Schmerzgeschehen haben als bisher angenommen [66, 67, 69], was in Kongruenz mit unseren Untersuchungsergebnissen steht. Die wenigen Zusammenhänge, die zwischen Schmerzstärken bzw. Analgetikabedarf und Hormonplasmaspiegeln im hier untersuchten klinischen Patientenkollektiv erhoben werden konnten, weisen durchweg niedrige Korrelationskoeffizienten auf, so dass die klinische Relevanz dieser Resultate in Frage zu stellen ist. Allerdings zeigen Daten aus unserer Arbeitsgruppe (Promotionsarbeit Anika Schweiger; PAIN IASP Abstract 2010), dass es eine interessante Bedeutung von Progesteron isoliert für den mechanisch induzierten Schmerz, den Schmerz hervorgerufen durch eine experimentelle Schnittverletzung und für mechanische Hyperalgesie nach der Verletzung gibt. Alle anderen Hormone spielten eine untergeordnete (z.B. Testosteron) oder keine Rolle (z.B. Östrogen).

Eine mögliche Erklärung für die von uns erhobenen Ergebnisse dieser klinischen Studie könnte in der Tatsache liegen, dass ein bedingt durch die klinischen Gegebenheiten inhomogenes Patientinnenkollektiv untersucht

worden ist: Es wurden alle Frauen zwischen dem 18. und 45. Lebensjahr eingeschlossen, die im Untersuchungszeitraum im Universitätsklinikum Münster die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten. Die Altersspanne der untersuchten Frauen ist groß, zumal bekannt ist, dass es erhebliche Variabilitäten innerhalb der individuellen Menstruationszyklen während der reproduktiven Phase einer jeden Frau gibt [122]. Es könnte problematisch sein, 18-jährige Frauen mit Frauen jenseits des 40. Lebensjahres in einem Kollektiv zusammenzufassen. Ganz häufig werden zumindest in experimentellen Untersuchungen Frauen ausgewählt, die tendenziell jünger (< 30. Lebensjahr), aber vor allem physisch gesund sind. Die Frauen des untersuchten Kollektivs haben sich alle aufgrund von körperlichen Krankheitssymptomen einer Operation unterziehen müssen. Dies unterscheidet sie von vielen anderen Studienkollektiven, sofern nicht ebenfalls klinische Bedingungen vorherrschten. Ferner kritisch anzumerken ist, dass eine große Vielfalt an unterschiedlichen Eingriffen bei den untersuchten Frauen durchgeführt wurde. So wurden sowohl Weichteileingriffe als auch Operationen an Knochen oder Zähnen vorgenommen. Das bedeutet, dass im Gegensatz zu anderen klinischen Untersuchungen sowohl Frauen mit viszeralen als auch solche mit nozizeptiven Schmerzen in eine Subgruppe eingeschlossen wurden. Dies könnte ein methodisches Problem darstellen.

Unsere Fragestellung fokussierte auf den Zusammenhang zwischen Schmerzstärken bzw. dem Bedarf an analgetischer Medikation zu plasmatisch gemessenen Spiegeln der gonadalen Hormone. Da wir hier erstmals Hormone im Zusammenhang mit postoperativen Schmerzen gemessen haben, konnten wir somit Unsicherheiten bei der Zuordnung zu den unterschiedlichen Zyklusphasen aus anamnestischen Daten umgehen. Dies scheint insbesondere bei unregelmäßigen Zyklen eine sinnvolle Vorgehensweise zu sein. Zusätzlich zu den unmittelbar präoperativ bestimmten plasmatischen Hormonspiegeln fand auf der Basis freiwilliger schriftlicher Angaben der Teilnehmerinnen eine Menstruationsanamnese und eine Erhebung des Zykluszeitpunktes statt. Diese Angaben waren oft sehr unvollständig, so dass, sofern vor Entlassung einer Patientin bei der Durchsicht des Patiententagebuches auffiel, dass die

Zyklusanamnese nicht vollständig war, im Rahmen der klinischen Möglichkeiten eine Nachbefragung der Patientin am Krankenbett durchgeführt wurde. Dies war aus zeitlichen und situativen Gründen nicht in allen Fällen möglich. Weiterhin fiel auf, dass viele Patientinnen keine exakten Angaben zum Zeitpunkt der letzten Menstruation und der üblichen Zyklusdauer machen konnten. Aufgrund der häufig unvollständigen Angaben zur Menstruationsanamnese wurde diese nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen und stellt damit anders als bei experimentellen Untersuchungen auch in unserem Labor, bei denen die Experimente exakt terminiert und nur bei Probandinnen mit regelmäßigem Hormonzyklus durchgeführt worden sind, eine (klinisch nicht zu umgehende) Ungenauigkeit dar. Letztlich wurden nur die Frauen, von denen vollständige Hormonprofile vom OP-Tag vorlagen, in die Auswertung einbezogen. Dies führte dazu, dass von den insgesamt 439 Frauen, die an der Untersuchung teilgenommen haben, nur 336 in die Gesamtauswertung eingeschlossen werden konnten.

Dass zumindest bezüglich des postoperativen Opioidverbrauchs signifikante, aber klinisch nicht relevante Korrelationen zu den gemessenen Hormonwerten gefunden werden konnten, könnte daran liegen, dass die Medikamente im klinischen Alltag nicht streng nach Wirkung titriert verabreicht worden sind. Es bleibt die Frage offen, ob man mittels intravenöser Opioid-PCA-Systeme, die durch die Frauen selbst bedient worden wären, andere Ergebnisse erzielt hätte, wenn man die entsprechenden Pumpen zu festgelegten postoperativen Zeitpunkten durch die Studienärztinnen ausgelesen hätte. Allerdings handelt es sich bei der Art der Operationen, denen sich die Frauen unterziehen mussten, nicht um derart umfangreiche Eingriffe, bei denen eine iv-PCA indiziert gewesen wäre. Darüber hinaus sind lediglich Frauen eingeschlossen worden, die einen operativen Eingriff in Allgemeinanästhesie erhalten haben. Damit wird bei einem nicht geringen Anteil an Regionalanästhesien oder kombinierten Anästhesieformen ein nicht unerheblicher Anteil der täglich im Universitätsklinikum Münster operierten Frauen nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Allerdings konnten wir schon in einer vorhergehenden Analyse zeigen, dass Gendereffekte bei Frauen mit Regionalanalgesieverfahren keine

klinische Relevanz haben [123], so dass Hormoneffekte sehr unwahrscheinlich sind, wenn diese Analgesieverfahren eingesetzt werden. Wir haben mit diesem Ausschlusskriterium somit eher die Sensitivität für Effekte erhöht.

#### **4.6 Weitere Einflüsse auf das postoperative Schmerzgeschehen**

Abschließend muss der Tatsache Rechnung getragen werden, dass Schmerzwahrnehmung und Schmerztoleranz nicht nur von biologischen Faktoren, sondern auch von psychologischen Faktoren wie Angst oder einer depressiven Stimmungslage beeinflusst werden. Dies betrifft nicht nur Unterschiede zwischen einzelnen Individuen, sondern kann bedingt durch Stimmungsschwankungen aufgrund hormoneller Veränderungen auch jeder Frau zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb ihres Zyklus widerfahren. So berichten viele Frauen, dass es einhergehend mit den starken Abfällen von Östrogen und Progesteron in den Tagen unmittelbar vor der Menstruation nicht nur zu physischen Veränderungen wie verstärkter Müdigkeit oder abdominellen Krämpfen, sondern auch zu psychischen Symptomen wie Traurigkeit oder Reizbarkeit kommt [65]. Für viele Frauen ist das Auftreten dieser Symptome sehr belastend und geht mit einer Erhöhung der Stresshormonspiegel im Blut einher. Stress und erhöhte Kortisolspiegel können ebenfalls das subjektive Schmerzempfinden modifizieren [124]. Die eingeschlossenen Patientinnen wurden dahingehend nicht befragt. Es wurden keine Kortisolspiegel im Plasma bestimmt, noch wurden psychologische Tests bezüglich Ängstlichkeit oder Depression vorgenommen. Dies unterscheidet das analysierte Kollektiv von der Mehrzahl der zumindest in experimentellen Studien eingeschlossenen Probandinnen, die sich im Vorfeld, bzw. auch während der laufenden Experimente solchen Tests unterziehen müssen [114]. Es ist ebenso zu bedenken, dass die eingeschlossenen Frauen sich alle in einer subjektiv bedrohlichen Situation, nämlich als Patientinnen innerhalb einer perioperativen Situation in einem Krankenhaus, befanden. Diese Umstände allein reichen individuell gegebenenfalls schon aus, um Stress aufgrund der körperlichen Bedrohung durch ein operatives Trauma oder um Angst vor Schmerzen oder

einem ungewissen operativen Ergebnis (zum Beispiel bei Probeentnahmen zur Tumorabklärung) zu empfinden. Jede Frau wird damit anders umgehen [125-128]. Hierbei spielt der kulturelle Hintergrund der untersuchten Frauen ebenso eine wichtige Rolle spielen. Innerhalb des Gesamtkollektivs befanden sich neben deutschen Patientinnen auch viele mit Migrationshintergrund (Türkei, Osteuropa, arabischer Sprachraum etc.). Diese Tatsache fand bei der Auswertung keine Berücksichtigung, was einen Unterschied zu vielen anderen Untersuchungen macht, in denen auf die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen ethnischen Gruppen (afroamerikanisch, hispanisch etc.) geachtet wird [129, 130].

Dies ist dem Studium der Literatur nach die erste großangelegte Studie, die sich dieses Themas unter klinischen Bedingungen angenommen hat. Die Ergebnisse dieser Studie sind nicht zwangsläufig auf Schmerzen anderer Ursachen übertragbar. Die Resultate sind limitiert auf eine weibliche Patientenpopulation, die sich elektiven Eingriffen mit allenfalls moderatem operativem Trauma unterzogen hat. Weiterhin sind die Aussagen limitiert auf Frauen, die in alleiniger Allgemeinanästhesie operiert wurden, da regionale oder kombinierte Narkoseverfahren zu den Ausschlusskriterien zählten.

## 5. Schlussfolgerungen

Die vorliegende klinische Untersuchung wurde durchgeführt, um die Frage zu klären, ob es signifikante Korrelationen zwischen dem postoperativen Schmerzempfinden bzw. Analgetikabedarf und der Höhe der plasmatisch bestimmten gonadalen Hormonspiegel gibt. Die Ergebnisse der hier untersuchten 336 postoperativen Patientinnen zeigten, dass das einzige Hormon, das immer wieder, wenn ein Zusammenhang festgestellt werden konnte, signifikant mit bestimmten Schmerzwerten und Analgetikadosen in der postoperativen Phase korrelierte, Progesteron war. Allerdings waren die Korrelationen relativ gering. Für die Hormone Östrogen und Testosteron konnten keine Korrelationen festgestellt werden. Um das Niveau postoperativer Schmerzen zu reduzieren, scheint daher zum aktuellen Zeitpunkt für ein weibliches Normalkollektiv, das sich einem elektiven Eingriff unterziehen muss, eine OP-Planung gemäß dem Hormonstatus bzw. der Zyklusanamnese nicht sinnvoll.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Harold M: Taxonomy of Pain. In: *Raj's Practical Management of Pain. Volume Fourth Volume*, edn.; 2008: 13-18.
2. Klein T, Magerl W, Treede RD, Pogatzki-Zahn EM: Physiologie und Pathophysiologie des postoperativen Schmerzes. In: *Postoperative Schmerztherapie: Pathophysiologie, Pharmakologie und Therapie*. edn. Edited by Pogatzki-Zahn EM, VanAken HK, Zahn PK. Stuttgart: Georg Thieme; 2008: 7-23.
3. Julius D, Basbaum AI: Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001, 413(6852):203-210.
4. Burgess PR, Perl ER: Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol* 1967, 190(3):541-562.
5. Kumazawa T, Perl ER: Primate cutaneous sensory units with unmyelinated (C) afferent fibers. *J Neurophysiol* 1977, 40(6):1325-1338.
6. Messlinger K: [What is nociceptor]. *Schmerz* 1997, 11(5):353-366.
7. Mense SS: [Functional neuroanatomy for pain stimuli. Reception, transmission, and processing]. *Schmerz* 2004, 18(3):225-237.
8. Willis WD, Westlund KN: Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997, 14(1):2-31.
9. Smith ES, Lewin GR: Nociceptors: a phylogenetic view. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 2009, 195(12):1089-1106.
10. Baranauskas G, Nistri A: Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 1998, 54(3):349-365.
11. Sandkuhler J: Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000, 88(2):113-118.
12. Baumgartner U: [Nociceptive system : Nociceptors, fiber types, spinal pathways, and projection areas]. *Schmerz* 2010, 24(2):105-113.



13. Treede RD: Spinothalamic and thalamocortical nociceptive pathways. *J Pain* 2002, 3(2):109-112;discussion 113-104.
14. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005, 9(4):463-484.
15. Hassler O, Movin A: Microangiographic studies on changes in the cerebral vessels after irradiation. 1. Lesions in the rabbit produced by 60Co gamma-rays, 195kV and 34MV roentgen rays. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1966, 4(4):279-288.
16. Pertovaara A, Almeida A: Descending inhibitory systems. In: *Handbook of Clinical Neurology. Volume 81*, edn. Edited by Cervero F, Jensen TS. Amsterdam: Elsevier; 2006: 179-192.
17. Aasvang E, Kehlet H: Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005, 95(1):69-76.
18. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS: Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology* 2007, 106(5):1003-1012.
19. Perkins FM, Kehlet H: Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000, 93(4):1123-1133.
20. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ: Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006, 367(9522):1618-1625.
21. Maier C, Nestler N: Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern. *Deutsches Ärzteblatt* 2010, 107(36):607-614.
22. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W: Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013, 118(4):934-944.
23. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Meissner W: Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Anesthesiology* 2013.
24. Shaikh S, Chung F, Imarengiaye C, Yung D, Bernstein M: Pain, nausea, vomiting and ocular complications delay discharge following ambulatory microdiscectomy. *Can J Anaesth* 2003, 50(5):514-518.

25. Pavlin DJ, Rapp SE, Polissar NL, Malmgren JA, Koerschgen M, Keyes H: Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesth Analg* 1998, 87(4):816-826.
26. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd: Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009, 10(5):447-485.
27. Isacson D, Bingeors K: Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2002, 26:5-15.
28. Eggen AE: The Tromso Study: frequency and predicting factors of analgesic drug use in a free-living population (12-56 years). *J Clin Epidemiol* 1993, 46(11):1297-1304.
29. Fernandez-Liz E, Modamio P, Catalan A, Lastra CF, Rodriguez T, Marino EL: Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain. *Br J Clin Pharmacol* 2008, 65(3):407-417.
30. Safran DG, Rogers WH, Tarlov AR, McHorney CA, Ware JE, Jr.: Gender differences in medical treatment: the case of physician-prescribed activity restrictions. *Soc Sci Med* 1997, 45(5):711-722.
31. Craft RM: Sex differences in opioid analgesia: "from mouse to man". *Clin J Pain* 2003, 19(3):175-186.
32. Riley JL, 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB: Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 1998, 74(2-3):181-187.
33. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF: Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 2003, 106(3):253-261.
34. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, El Hasnaoui A: Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002, 59(2):232-237.
35. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007, 68(5):343-349.

36. Rollman GB, Lautenbacher S: Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2001, 17(1):20-24.
37. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA *et al*: Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007, 132 Suppl 1:S26-45.
38. Berkley KJ, Zalcman SS, Simon VR: Sex and gender differences in pain and inflammation: a rapidly maturing field. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006, 291(2):R241-244.
39. Taenzer AH, Clark C, Curry CS: Gender affects report of pain and function after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesthesiology* 2000, 93(3):670-675.
40. Unruh AM: Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996, 65(2-3):123-167.
41. Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB, Farrar JT: Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *Clin J Pain* 2006, 22(5):491-498.
42. Jones CA, Nyberg L: Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology* 1997, 49(5A Suppl):2-9.
43. Keefe FJ, Lefebvre JC, Egert JR, Affleck G, Sullivan MJ, Caldwell DS: The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain* 2000, 87(3):325-334.
44. Robinson ME, Riley JL, 3rd, Myers CD, Papas RK, Wise EA, Waxenberg LB, Fillingim RB: Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *J Pain* 2001, 2(5):251-257.
45. Wise EA, Price DD, Myers CD, Heft MW, Robinson ME: Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain* 2002, 96(3):335-342.
46. Fillingim RB, Ness TJ: Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev* 2000, 24(4):485-501.
47. Breckwoldt M: Geschlechtsspezifische Funktionen und ihre Störungen. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe: Sicher durch Studium und Praxis. Volume 3*, edn. Edited by Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G. Stuttgart: Georg Thieme; 2000: 47-77.

48. Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F: Patient sex and its influence on general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2009, 37(2):207-218.
49. Müller A, Oppelt PG, Reissmann CE, Kronawitter D, Beckmann MW, Dittrich R: Rationelle Diagnostik in der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin - Teil 1: Physiologie und Symptomabklärung. *Geburtsh Frauenheilk* 2009, 69:R41-R65.
50. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M: Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001, 41(7):646-657.
51. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML: Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *Jama* 1992, 267(1):64-69.
52. Heitkemper MM, Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Hertig V, Bond EF: Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(2):420-430.
53. Arjona A, Rubi-Callejon J, Guardado-Santervas P, Serrano-Castro P, Olivares J: Menstrual tension-type headache: evidence for its existence. *Headache* 2007, 47(1):100-103.
54. Ohel I, Walfisch A, Shitenberg D, Sheiner E, Hallak M: A rise in pain threshold during labor: a prospective clinical trial. *Pain* 2007, 132 Suppl 1:S104-108.
55. Ferry S, Hannaford P, Warskyj M, Lewis M, Croft P: Carpal tunnel syndrome: a nested case-control study of risk factors in women. *Am J Epidemiol* 2000, 151(6):566-574.
56. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF: Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 1997, 69(1-2):153-160.
57. Aloisi AM, Bachiocco V, Costantino A, Stefani R, Ceccarelli I, Bertaccini A, Meriggiola MC: Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain* 2007, 132 Suppl 1:S60-67.
58. Hanci V, Ayoglu H, Yilmaz M, Yurtlu S, Okyay RD, Erdogan G, Basaran M, Turan IO: Effect of menstrual cycle on the injection pain due to propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2010, 27(5):425-427.

59. Riley JL, 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD: A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999, 81(3):225-235.
60. Soderberg K, Sundstrom Poromaa I, Nyberg S, Backstrom T, Nordh E: Psychophysically determined thresholds for thermal perception and pain perception in healthy women across the menstrual cycle. *Clin J Pain* 2006, 22(7):610-616.
61. Oshima M, Ogawa R, Londyn D: Current perception threshold increases during pregnancy but does not change across menstrual cycle. *J Nippon Med Sch* 2002, 69(1):19-23.
62. Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS, Light KC, Harris MB, Sheps DS, Mason GA: Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1997, 59(5):512-520.
63. Stening K, Eriksson O, Wahren L, Berg G, Hammar M, Blomqvist A: Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007, 293(4):R1711-1716.
64. Fillingim RB, Edwards RR: The association of hormone replacement therapy with experimental pain responses in postmenopausal women. *Pain* 2001, 92(1-2):229-234.
65. Sherman JJ, LeResche L: Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006, 291(2):R245-256.
66. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choiniere M: A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 2012, 153(3):602-618.
67. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choiniere M: A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain* 2012, 153(3):619-635.
68. Hellstrom B, Anderberg UM: Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills* 2003, 96(1):201-211.

69. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS: Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain* 2010, 14(1):77-82.
70. Pogatzki-Zahn EM, Mengers C, Klein T, Magerl W, Englbrecht J, Zahn PK: Progesterone is a risk factor in females associated with exaggerated pain sensitivity and hyperalgesia in a human experimental model of incisional pain. In.

: University Clinic of Muenster, Germany

University Heidelberg, Germany; 2012.

71. Berdine J, Nesbit S: Equianalgesic dosing of opioids. *J Pain Palliative Pharmacother* 2006, 20(4):79-84.
72. [[www.klinikum.uni-muenster.de/anaesthesie](http://www.klinikum.uni-muenster.de/anaesthesie)]
73. Apfel CC, Kranke P, Roewer N: Patient selection and presentation of antiemetic outcome variables. *Anesthesiology* 1999, 90(6):1789-1790.
74. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999, 91(3):693-700.
75. Hart R, Hickey M, Franks S: Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, 18(5):671-683.
76. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, Moore J, Kennedy S, Tracey I: Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone. *Pain* 2013, 154(4):515-524.
77. Berglund LA, Derendorf H, Simpkins JW: Desensitization of brain opiate receptor mechanisms by gonadal steroid treatments that stimulate luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 1988, 122(6):2718-2726.
78. Berglund LA, Simpkins JW: Alterations in brain opiate receptor mechanisms on proestrous afternoon. *Neuroendocrinology* 1988, 48(4):394-400.
79. Ratka A, Simpkins JW: A modulatory role for luteinizing hormone-releasing hormone in nociceptive responses of female rats. *Endocrinology* 1990, 127(2):667-673.

80. Stoffel EC, Ulibarri CM, Craft RM: Gonadal steroid hormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats. *Pain* 2003, 103(3):285-302.
81. Cicero TJ, Nock B, O'Connor L, Meyer ER: Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activational and organizational effects. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 300(2):695-701.
82. Krzanowska EK, Ogawa S, Pfaff DW, Bodnar RJ: Reversal of sex differences in morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in rats by neonatal hormone manipulations. *Brain Res* 2002, 929(1):1-9.
83. Johns KR, Littlejohn GO: The role of sex hormones in pain response. *Pain* 1999, 83(1):112-114.
84. Alonso C, Loevinger BL, Muller D, Coe CL: Menstrual cycle influences on pain and emotion in women with fibromyalgia. *J Psychosom Res* 2004, 57(5):451-458.
85. Pogatzki-Zahn E: Hormones and pain--a "rebirth". *Pain* 2013, 154(4):495-496.
86. Aloisi AM, Bonifazi M: Sex hormones, central nervous system and pain. *Horm Behav* 2006, 50(1):1-7.
87. Straub RH: The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007, 28(5):521-574.
88. Calabrese EJ: Estrogen and related compounds: biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol* 2001, 31(4-5):503-515.
89. Craft RM: Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007, 132 Suppl 1:S3-12.
90. Bereiter DA, Cioffi JL, Bereiter DF: Oestrogen receptor-immunoreactive neurons in the trigeminal sensory system of male and cycling female rats. *Arch Oral Biol* 2005, 50(11):971-979.
91. Yan T, Liu B, Du D, Eisenach JC, Tong C: Estrogen amplifies pain responses to uterine cervical distension in rats by altering transient receptor potential-1 function. *Anesth Analg* 2007, 104(5):1246-1250, tables of contents.

92. Xu S, Cheng Y, Keast JR, Osborne PB: 17beta-estradiol activates estrogen receptor beta-signalling and inhibits transient receptor potential vanilloid receptor 1 activation by capsaicin in adult rat nociceptor neurons. *Endocrinology* 2008, 149(11):5540-5548.
93. Waliszewski P, Blaszczyk M, Wolinska-Witort E, Drews M, Snochowski M, Hurst RE: Molecular study of sex steroid receptor gene expression in human colon and in colorectal carcinomas. *J Surg Oncol* 1997, 64(1):3-11.
94. Chen TS, Doong ML, Chang FY, Lee SD, Wang PS: Effects of sex steroid hormones on gastric emptying and gastrointestinal transit in rats. *Am J Physiol* 1995, 268(1 Pt 1):G171-176.
95. Papka RE, Williams S, Miller KE, Copelin T, Puri P: CNS location of uterine-related neurons revealed by trans-synaptic tracing with pseudorabies virus and their relation to estrogen receptor-immunoreactive neurons. *Neuroscience* 1998, 84(3):935-952.
96. McEwen BS, Alves SE: Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999, 20(3):279-307.
97. Rupprecht R, Reul JM, Trapp T, van Steensel B, Wetzel C, Damm K, Zieglgansberger W, Holsboer F: Progesterone receptor-mediated effects of neuroactive steroids. *Neuron* 1993, 11(3):523-530.
98. Bitran D, Purdy RH, Kellogg CK: Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABAA receptor function. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, 45(2):423-428.
99. Manber R, Armitage R: Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 1999, 22(5):540-555.
100. Erden V, Yangin Z, Erkalp K, Delatioglu H, Bahceci F, Seyhan A: Increased progesterone production during the luteal phase of menstruation may decrease anesthetic requirement. *Anesth Analg* 2005, 101(4):1007-1011, table of contents.
101. Rudick CN, Woolley CS: Estradiol induces a phasic Fos response in the hippocampal CA1 and CA3 regions of adult female rats. *Hippocampus* 2000, 10(3):274-283.
102. Pogatzki-Zahn EM, Wagner C, Meinhardt-Renner A, Burgmer M, Beste C, Zahn PK, Pfliegerer B: Coding of incisional pain in the brain: a functional magnetic resonance imaging study in human volunteers. *Anesthesiology* 2010, 112(2):406-417.



103. Scherer M, Reichl SU, Augustin M, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK: The assessment of cold hyperalgesia after an incision. *Anesth Analg* 2010, 110(1):222-227.
104. Allende ME: Mean versus individual hormonal profiles in the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2002, 78(1):90-95.
105. Metcalf MG: Incidence of ovulation from the menarche to the menopause: observations of 622 New Zealand women. *N Z Med J* 1983, 96(738):645-648.
106. Kesner JS, Wright DM, Schrader SM, Chin NW, Krieg EF, Jr.: Methods of monitoring menstrual function in field studies: efficacy of methods. *Reprod Toxicol* 1992, 6(5):385-400.
107. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E: Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol* 1990, 75(3 Pt 1):412-416.
108. Miller PB, Soules MR: The usefulness of a urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol* 1996, 87(1):13-17.
109. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A: Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD001019.
110. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM: Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD002120.
111. Allais G, Bussone G, Airola G, Borgogno P, Gabellari IC, De Lorenzo C, Pavia E, Benedetto C: Oral contraceptive-induced menstrual migraine. Clinical aspects and response to frovatriptan. *Neurol Sci* 2008, 29 Suppl 1:S186-190.
112. Bhathena RK, Guillebaud J: Intrauterine contraception: an update. *J Obstet Gynaecol* 2008, 28(3):262-265.
113. Martin VT: Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gen Med* 2009, 6 Suppl 2:168-192.
114. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S: Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain* 2009, 146(1-2):47-55.

115. Schlichter R, Keller AF, De Roo M, Breton JD, Inquimbert P, Poisbeau P: Fast nongenomic effects of steroids on synaptic transmission and role of endogenous neurosteroids in spinal pain pathways. *J Mol Neurosci* 2006, 28(1):33-51.
116. Poisbeau P, Patte-Mensah C, Keller AF, Barrot M, Breton JD, Luis-Delgado OE, Freund-Mercier MJ, Mensah-Nyagan AG, Schlichter R: Inflammatory pain upregulates spinal inhibition via endogenous neurosteroid production. *J Neurosci* 2005, 25(50):11768-11776.
117. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P, De Padova AM, Massafra C: Testosterone affects formalin-induced responses differently in male and female rats. *Neurosci Lett* 2004, 361(1-3):262-264.
118. Gaumond I, Arsenault P, Marchand S: Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res* 2005, 1052(1):105-111.
119. Kaergaard A, Hansen AM, Rasmussen K, Andersen JH: Association between plasma testosterone and work-related neck and shoulder disorders among female workers. *Scand J Work Environ Health* 2000, 26(4):292-298.
120. Fillingim RB: Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain* 2000, 4(1):24-30.
121. Berkley KJ: Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997, 20(3):371-380; discussion 435-513.
122. Treolar AE BR, Behn BG, and Brown BW.: Variation of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *Intl J Fertil* 1967, 12:77-1967.
123. Schnabel A, Poepping DM, Gerss J, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM: Sex-related differences of patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain. *Pain* 2012, 153(1):238-244.
124. Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E, Herman JP, Marts S, Sadee W, Steiner M *et al*: Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology* 2005, 146(4):1650-1673.
125. Bekker MH, van Mens-Verhulst J: Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gend Med* 2007, 4 Suppl B:S178-193.

126. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ: Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 2002, 64(5):773-786.
127. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Sullivan MJ, Fillingim RB: Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain* 2004, 111(3):335-341.
128. Frot M, Feine JS, Bushnell MC: Sex differences in pain perception and anxiety. A psychophysical study with topical capsaicin. *Pain* 2004, 108(3):230-236.
129. Dixon KE, Thorn BE, Ward LC: An evaluation of sex differences in psychological and physiological responses to experimentally-induced pain: a path analytic description. *Pain* 2004, 112(1-2):188-196.
130. Edwards RR, Fillingim RB: Ethnic differences in thermal pain responses. *Psychosom Med* 1999, 61(3):346-354.

## 7. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Opioid-Umrechnungstabelle
- Tabelle 2: Ergebnisse der Serumanalysen der gonadalen Hormone bei Frauen mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 3: Referenzwerte Sexualhormone
- Tabelle 4: NRS-Werte in Ruhe innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus, postoperativ
- Tabelle 5: NRS-Werte in Bewegung innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus, postoperativ
- Tabelle 6: Summierter Piritramid-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 7: Oxycodon-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 8: Morphin-Einsatz postoperativ, oral, innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 9: Orale Hydromorphon-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 10: Tramadol-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 11: Metamizol-Einnahme postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 12: Paracetamol-Einnahme postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 13: Einsatz anderer Analgetika postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus

- Tabelle 14: Postoperative Übelkeit im Kollektiv mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 15: Postoperatives Erbrechen im Kollektiv mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 16: Auftreten von Schwindel postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 17: Auftreten von Juckreiz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 18: Postoperative Zufriedenheit innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 19: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit den NRS-Werten in Ruhe, angegeben zu den verschiedenen Messzeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 20: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit NRS-Werten in Bewegung, angegeben zu den verschiedenen Messzeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 21: Einteilung der Patientinnen aus dem Kollektiv mit natürlichem Zyklus in die jeweiligen Hormongruppen für die drei gonadalen Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron
- Tabelle 22: Signifikanz der NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 23: Signifikanz der NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus
- Tabelle 24: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der Dosis für zur Prämedikation verabreichten Paracetamol, Etoricoxib und Oxycodon/Naloxon als intravenöses Morphinäquivalent sowie der

intraoperativen Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus

Tabelle 25: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus

Tabelle 26: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der Gesamtdosis für postoperativ verabreichtes Tramadol, MST, Oxycodon/Naloxon und Hydromorphon sowie die postoperative summierte Gesamtopioiddosis als intravenöse Morphinäquivalente für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus

Tabelle 27: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der postoperativen Dosis für Novalgin zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus

Tabelle 28: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der postoperativen Dosis für Paracetamol zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit natürlichem Zyklus

Tabelle 29: Signifikanz des summierten postoperativen Piritramidbedarfs als intravenöses Morphinäquivalent zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie postoperative Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit natürlichem Zyklus

Tabelle 30: Ergebnisse der Serumanalysen der gonadalen Hormone bei Frauen mit Einnahme von Antikonzeptiva

Tabelle 31: NRS-Werte in Ruhe innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme, postoperativ

Tabelle 32: NRS-Werte in Bewegung innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme, postoperativ

- Tabelle 33: Summierter Piritramid-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 34: Oxycodon-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 35: Morphin-Einsatz postoperativ, oral, innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 36: Oraler Hydromorphon-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 37: Tramadol-Einsatz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 38: Metamizol-Einnahme postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 39: Paracetamol-Einnahme postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 40: Einsatz anderer Analgetika postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 41: Postoperative Übelkeit im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 42: Postoperatives Erbrechen im Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 43: Auftreten von Schwindel postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 44: Auftreten von Juckreiz postoperativ innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 45: Postoperative Zufriedenheit innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme

- Tabelle 46: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit den NRS-Werten in Ruhe, angegeben zu den verschiedenen Messzeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 47: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit NRS-Werten in Bewegung, angegeben zu den verschiedenen Messzeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 48: Einteilung der Patientinnen aus dem Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme in die jeweiligen Hormongruppen für die drei gonadalen Hormone Östrogen, Progesteron und Testosteron
- Tabelle 49: Signifikanz der NRS-Werte in Ruhe zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 50: Signifikanz der NRS-Werte in Bewegung zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 51: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der Dosis für zur Prämedikation verabreichten Paracetamol, Etoricoxib und Oxycodon/Naloxon als intravenöses Morphinäquivalent sowie der intraoperativen Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 52: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 53: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der Gesamtdosis für postoperativ verabreichtes Tramadol, MST, Oxycodon/Naloxon und Hydromorphon sowie die postoperative summierte Gesamtopioiddosis als intravenöse Morphinäquivalente für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme



- Tabelle 54: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der postoperativen Dosis für Novalgin zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 55: Korrelation nach Pearson der Hormonwerte mit der postoperativen Dosis für Paracetamol zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten für das Kollektiv mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 56: Signifikanz des summierten postoperativen Piritramidbedarfs als intravenöses Morphinäquivalent zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie postoperative Gesamtopioiddosis als intravenöses Morphinäquivalent und Hormongruppen innerhalb des Kollektivs mit Antikonzeptivaeinnahme
- Tabelle 57: Korrelation nach Pearson der ersten Subgruppenkonstellation mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie der postoperativen Gesamtopioiddosis als Morphinäquivalent
- Tabelle 58: Korrelation nach Pearson der zweiten Subgruppenkonstellation mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie der postoperativen Gesamtopioiddosis als Morphinäquivalent
- Tabelle 59: Korrelation nach Pearson der dritten Subgruppenkonstellation mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als intravenöses Morphinäquivalent zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie der postoperativen Gesamtopioiddosis als Morphinäquivalent
- Tabelle 60: Korrelation nach Pearson der vierten Subgruppenkonstellation mit der summierten postoperativen Dosis für Piritramid als

intravenöses Morphinäquivalent zu den verschiedenen postoperativen Zeitpunkten sowie der postoperativen Gesamtopioiddosis als Morphinäquivalent

## 8. Grafikverzeichnis

- Grafik 1: Plasmaöstrogen und Progesteronspiegel während eines 28-tägigen menschlichen Zyklus
- Grafik 2: Schematische Darstellung der vertikalen Steuerungsachse des Ovarialzyklus
- Grafik 3: Plasmaspiegel von LH und FSH während eines 28-tägigen menschlichen Zyklus
- Grafik 4: Muster von Östrogen, Progesteron und LH beim Menschen (a) und der Ratte (b) während des reproduktiven Zyklus
- Grafik 5: Zeitpunkt der Testung und der verwendeten Terminologie in 14 Studien, die sich experimentell mit dem Zusammenhang weibliches Schmerzverhalten während des Menstruationszyklus auseinandergesetzt haben

## 9. Abkürzungen

CLIA:	Chemilumineszenzimmunoassay
DNIC:	Diffuse Noxious Inhibitory Control
EDTA:	Ethylendiamintetraessigsäure
FSH:	Follikelstimulierendes Hormon
GABA:	$\gamma$ -Aminobuttersäure
h:	Stunde
IASP:	International Association for the Study of Pain
KG:	Körpergewicht
LH:	Luteinisierendes Hormon
n.a.:	not applicable
ng:	Nanogramm
NMDA:	N-Methyl-D-Aspartat
NO:	Stickstoffmonoxid
NRS:	Numerische Ratingskala
NSAID:	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
pg:	Picogramm
p.o.:	per os
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
U:	Unit
VAS:	Visuelle Analogskala

## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. H. Van Aken und Frau Professor Dr. med. E. Pogatzki-Zahn gilt mein Dank für die Überlassung des Themas und die Betreuung des Projektes.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Jerzy-Roch Nofer für die Bestimmung der Laborparameter.

Frau Dipl.-Math. C. Sauerland danke ich für die Erstellung der Multivarianzanalysen und für die Hilfestellung bei statistischen Fragen.

Ferner möchte ich mich bei allen Patientinnen bedanken, die bereit waren, an dieser klinischen Studie teilzunehmen, sowie allen ärztlichen, pflegerischen und klinikinternen Mitarbeitern, die mit ihrem Einsatz dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit möglich werden konnte. Mein Dank gilt insbesondere Frau Dr. oec. troph. C. Wempe, PD Dr. med. Ch. Goeters und Dr. med. T. Ermert.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Antje Gottschalk für die kompetente, liebevolle und geduldige Betreuung, ihre unermüdbare Hilfsbereitschaft und Freundschaft. Sowie ihrem Ehemann PD Dr. med. Andre Gottschalk für das Lektorat und die vielen Stunden, die er seine Frau meinetwegen entbehrt hat.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie, die mir während der Entstehungszeit der Arbeit immer zur Seite gestanden hat.

## 11. Lebenslauf

## 12. Anhang

### 12.1 Patienteninformation und -einwilligung

Untersuchung der Intensität postoperativer Schmerzen in Abhängigkeit vom Hormonspiegel

---

#### **Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin**

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med Dr. h.c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA-

---

### **Erhebung postoperativer Schmerzen in Abhängigkeit vom Hormonspiegel**

#### **Patienteninformation**

Sehr geehrte Patientin!

Wir möchten Sie freundlich bitten, an der folgenden Untersuchung teilzunehmen, in der geprüft werden soll, ob es in Abhängigkeit von der Phase des Menstruationszyklusses, zu verminderten oder gesteigerten Schmerzen nach der Operation kommt. Diese Untersuchung wird durch unsere Klinik veranlasst, organisiert und durchgeführt; es sollen ungefähr 1500 Personen daran teilnehmen.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Sie werden in diese Untersuchung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sollten Sie nicht an der Studie teilnehmen wollen oder zu einem späteren Zeitpunkt die Teilnahme zurückziehen, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Wir würden uns sehr über Ihre Mitarbeit freuen, da wir uns durch dieses Projekt erhoffen, die Therapiemöglichkeiten für kommende Patienten zu verbessern.

#### ***Was erhoffen wir uns von dieser Studie?***

Die meisten chirurgischen Eingriffe sind mit Schmerzen verbunden. Bei einigen Eingriffen können diese Schmerzen auch sehr ausgeprägt sein, was die Gabe von stark wirksamen Schmerzmitteln notwendig macht.

Es besteht die Möglichkeit, dass bei Frauen die Intensität der Schmerzen von Ihrer Zyklusphase abhängig ist. Das würde bedeuten, dass bei der Planung künftiger Operationen die Menstruationszyklusphase mit einbezogen werden sollte oder zyklusrelevante Therapien eingesetzt werden könnten. Es könnte dadurch erreicht werden, dass die Patientinnen unter weniger Schmerzen nach der Operation leiden und weniger Schmerzmittel eingenommen werden müssen.

#### ***Wer soll in die Studie eingeschlossen werden?***

Im Rahmen dieser Datenerhebung möchten wir Patientinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren, die sich einer Operation unterziehen müssen, einbeziehen.

#### ***Wie läuft die Studie ab?***

Alle Therapie- und Behandlungsmaßnahmen werden bei Ihnen so durchgeführt werden, als wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen würden. Es wird keine Substanz

verabreicht, die nicht ohne diese Studie auch verabreicht würde. Der einzige Unterschied ist, dass wir Sie mehrmals nach der Operation nach der Intensität Ihrer Schmerzen und potentiellen Nebenwirkungen befragen werden und einige Daten aus den Behandlungsunterlagen (z.B. Schmerzmittelverbrauch) entnehmen werden. Zur Bestimmung von Hormonen werden wir Ihnen vor Beginn der Operation bzw. der Narkose eine kleine Menge Blut (weniger als 10 ml) abnehmen. Dies erfolgt in der Regel über die Venenverweilkanüle, die sie für die Anästhesie gelegt bekommen. Die für sie sonst geplante Anästhesie bzw. Operation wird durch diese Untersuchung dadurch in keiner Weise beeinflusst. Es handelt sich lediglich um eine zusätzliche Abnahme einer kleinen Menge Blut, wobei dies nicht diagnostischen Zwecken dient. Wir möchten Sie ebenso bitten, während der Untersuchungszeit, d.h. ein Tag vor der geplanten Operation bis einschließlich 2 Tage nach der Operation einen kurzen Fragebogen auszufüllen. Das Ausfüllen dieses Bogens nimmt dabei jeweils 5-10 Minuten in Anspruch. Bei Schwierigkeiten bzw. Fragen füllen wir diesen auch gern mit Ihnen zusammen aus. Sollten Sie bereits vor Ende unsere Studie nach Hause entlassen werden, so entfällt die restliche Befragung.

**Welche Risiken und Gefährdungen bestehen?**

Wie oben schon erwähnt ist die einzige Besonderheit eine zusätzliche Abnahme einer kleinen Menge Blut. Da wir dies in der Regel über die für die Anästhesie notwendige Venenverweilkanüle abnehmen, ist dies mit keinen zusätzlichen Risiken verbunden. Sollte die Blutentnahme über diese Venenverweilkanüle nicht oder nur unzureichend möglich sein, so würden wir das Blut nach Beginn der Narkose durch einen einmalige Venenpunktion abnehmen. Dadurch vermeiden wir für sie unnötige Schmerzen. Das Risiko einer Infektion ist dann aufgrund der Einmalpunktion sehr gering. Es kann sich ggf. ein „blauer Fleck“, auch Hämatom genannt, entwickeln.

**Was passiert mit meinen Daten?**

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden von uns gespeichert und nur in pseudonymisierter Form ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden gemäß dem Datenschutz strikt vertraulich behandelt. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Ihre Daten sollen nach der Durchführung des Projektes mindestens zehn Jahre gespeichert werden. Sie können aber jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis widerrufen und die Löschung Ihrer Daten verlangen.

**Welche Rechte und Pflichten haben Sie?**

Ihre Behandlung im Uniklinikum Münster, insbesondere die Schmerztherapie während und nach der Operation, hängt nicht von der Studienteilnahme ab. Bei Fragen wenden Sie sich jederzeit an die Projektleiterin:

Prof. Dr. med. E. Pogatzki-Zahn

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster, Tel. 0251/8347261, Email: pogatzki@anit.uni-muenster.de

## Einverständniserklärung

### „Erhebung der Schmerzqualität in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus“

Ich, \_\_\_\_\_ bestätige durch meine Unterschrift, dass ich durch den Prüfarzt \_\_\_\_\_ ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Untersuchung aufgeklärt worden bin. Ich hatte die Gelegenheit mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Untersuchung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

#### **Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin aufgezeichnet werden.
2. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es auch bei der Prüfung von Arzneimitteln gesetzlich vorgeschrieben ist. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten klinischen Prüfung freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich behalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Datum \_\_\_\_\_ Name des Patienten in Druckbuchstaben \_\_\_\_\_ Unterschrift des **Patienten** \_\_\_\_\_

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

Datum \_\_\_\_\_ Prüfarztnamen in Druckbuchstaben \_\_\_\_\_ Unterschrift des **Prüfarztes/in** \_\_\_\_\_



## 12.2 Patiententagebuch

Erhebung postoperativer Schmerzen in Abhängigkeit vom Hormonspiegel

ID:

---

### **Liebe Patientin!**

Wie wir mit Ihnen besprochen haben, möchten wir Sie bitten,  
dieses Patiententagebuch zu den vorgesehen Zeitpunkten auszufüllen.

Meist brauchen sie dabei die für sie zutreffende Antwort nur das  
dazugehörige Feld markieren.

Sollten Sie Fragen haben,  
so helfen wir Ihnen gern und füllen den Fragebogen mit Ihnen gemeinsam aus.

**Vielen Dank für Ihre Zeit und Ihre Mitarbeit!!!**

1. Wir bitten Sie, diese Fragen vor dem Operationstag auszufüllen:

Tag vor der Operation

Leiden Sie aktuell unter Schmerzen:

Nein

Ja

Hatten Sie **Schmerzen**, die seit drei Monaten oder länger andauerten, bevor Sie wegen dieser Operation ins Krankenhaus gekommen sind?

Nein

Ja

Falls ja, **wie stark** waren diese Schmerzen meistens?

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Falls ja, **wo** treten diese ständigen Schmerzen auf?

An der Körperstelle, die operiert werden soll

An einer anderen Körperstelle

Beides (Operationsstelle und woanders)

Welche Medikamente erhalten Sie gegen Ihre Schmerzen? Bitte listen Sie alle Medikamente auf, die Sie in den letzten 48 Stunden vor dem OP-Tag eingenommen haben:

Tag vor der Operation

Name des Präparates	Wirkstärke	Einnahmehäufigkeit am Tag

Einige Fragen zu Ihrem *Menstruationszyklus*. Bitte versuchen Sie die Fragen so genau wie möglich zu beantworten. Bei Unklarheiten helfen wir Ihnen gern weiter.

Der Abstand zwischen meinen Regelblutungen beträgt meist \_\_\_\_\_ (Anzahl der Tage).

Der Abstand zwischen meinen Regelblutungen ist sehr unterschiedlich:

Nein  Ja

Ich würde den minimalen Abstand zwischen den Regelblutungen auf \_\_\_\_\_ (Anzahl der Tage) einschätzen.

Diese Frage kann ich nicht sicher beantworten:

Maximal dauert es \_\_\_\_\_ (Anzahl der Tage) bis meine Regelblutung eintritt.

Diese Frage kann ich nicht sicher beantworten:

Meine letzte Regelblutung hatte ich am: \_\_\_\_\_ (Datum)

Diese Frage kann ich nicht sicher beantworten:

Ich erwarte meine Regelblutung wieder am: \_\_\_\_\_ (Datum)

Diese Frage kann ich nicht sicher beantworten:

Tag vor der Operation

Zur Schwangerschaftsverhütung benutze ich folgendes Präparat:

\_\_\_\_\_  
(Wenn möglich, Name des Präparates angeben. Auch alternative Verhütungsmethoden, wie Hormonpflaster, Spritzen etc. sollten hier angegeben werden)

Maximal dauert es \_\_\_\_\_ (Anzahl der Tage) bis meine Regelblutung eintritt.

Diese Frage kann ich nicht sicher beantworten:

Meine letzte Regelblutung hatte ich am: \_\_\_\_\_ (Datum)

Diese Frage kann ich nicht sicher beantworten:

Ich erwarte meine Regelblutung wieder am: \_\_\_\_\_ (Datum)

Diese Frage kann ich nicht sicher beantworten:

Tag vor der Operation

Zur Schwangerschaftsverhütung benutze ich folgendes Präparat:

\_\_\_\_\_  
(Wenn möglich, Name des Präparates angeben. Auch alternative Verhütungsmethoden, wie Hormonpflaster, Spritzen etc. sollten hier angegeben werden)

## 2. Bitte beantworten Sie diese Fragen unmittelbar nach Ihrer Verlegung aus dem Aufwachraum:

Bitte schätzen Sie Ihre Schmerzen ein, wenn sie sich nicht bewegen, d.h. wenn Sie ruhig im Bett liegen. Dabei bedeutet „0“ – ich habe gar keine Schmerzen und „10“, ich habe so unerträgliche Schmerzen, wie ich sie mir bisher nicht vorstellen konnte.

Meine **Schmerzen in Ruhe** schätze ich wie folgt ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Meine Schmerzen **in Bewegung oder beim Husten** schätze ich ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Haben Sie nach Einnahme/Gabe von Schmerzmedikamenten folgende Nebenwirkungen beobachtet?

### Übelkeit

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

Haben Sie nach der Verlegung aus dem Aufwachraum erbrechen müssen?

Nein

Ja

Operationstag

### 3. Bitte beantworten Sie diese Fragen 6 Stunden nach der OP:

Bitte schätzen Sie Ihre Schmerzen ein, wenn sie sich nicht bewegen, d.h. wenn Sie ruhig im Bett liegen. Dabei bedeutet „0“ – ich habe gar keine Schmerzen und „10“, ich habe so unerträgliche Schmerzen, wie ich sie mir bisher nicht vorstellen konnte.

Meine **Schmerzen in Ruhe** schätze ich wie folgt ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Meine Schmerzen **in Bewegung oder beim Husten** schätze ich ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Haben Sie nach Einnahme/Gabe von Schmerzmedikamenten folgende Nebenwirkungen beobachtet?

#### Übelkeit

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

Haben Sie in den letzten vier Stunden erbrechen müssen?

Nein

Ja

Operationstag

**Juckreiz**

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

**Schwindel**

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

Operationstag

**Zufriedenheit**

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer bisherigen Schmerztherapie? Bitte kreisen Sie den Wert ein, ihrer aktuellen Zufriedenheit am besten entspricht.

Bitte beachten Sie, dass „0“ hier der schlechteste Wert ist.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Ich bin gar nicht zufrieden.

10: Ich bin sehr zufrieden



#### 4. Bitte beantworten Sie diese Fragen 12 Stunden nach der OP:

Bitte schätzen Sie Ihre Schmerzen ein, wenn sie sich nicht bewegen, d.h. wenn Sie ruhig im Bett liegen. Dabei bedeutet „0“ – ich habe gar keine Schmerzen und „10“, ich habe so unerträgliche Schmerzen, wie ich sie mir bisher nicht vorstellen konnte.

Meine **Schmerzen in Ruhe** schätze ich wie folgt ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Meine Schmerzen **in Bewegung oder beim Husten** schätze ich ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Haben Sie nach Einnahme/Gabe von Schmerzmedikamenten folgende Nebenwirkungen beobachtet?

##### Übelkeit

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

Haben Sie in den letzten 6 Stunden erbrechen müssen?

Nein

Ja

Operationstag

#### 4. Bitte beantworten Sie diese Fragen 12 Stunden nach der OP:

Bitte schätzen Sie Ihre Schmerzen ein, wenn sie sich nicht bewegen, d.h. wenn Sie ruhig im Bett liegen. Dabei bedeutet „0“ – ich habe gar keine Schmerzen und „10“, ich habe so unerträgliche Schmerzen, wie ich sie mir bisher nicht vorstellen konnte.

Meine **Schmerzen in Ruhe** schätze ich wie folgt ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Meine Schmerzen **in Bewegung oder beim Husten** schätze ich ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Operationstag

Haben Sie nach Einnahme/Gabe von Schmerzmedikamenten folgende Nebenwirkungen beobachtet?

##### Übelkeit

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

Haben Sie in den letzten 6 Stunden erbrechen müssen?

Nein

Ja

**Juckreiz**

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

**Schwindel**

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

**Zufriedenheit**

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer bisherigen Schmerztherapie? Bitte kreisen Sie den Wert ein, ihrer aktuellen Zufriedenheit am besten entspricht.

Bitte beachten Sie, dass „0“ hier der schlechteste Wert ist.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Ich bin gar nicht zufrieden.

10: Ich bin sehr zufrieden

Operationstag

## 5. Bitte beantworten Sie diese Fragen 24 Stunden nach der OP:

Bitte schätzen Sie Ihre Schmerzen ein, wenn sie sich nicht bewegen, d.h. wenn Sie ruhig im Bett liegen. Dabei bedeutet „0“ – ich habe gar keine Schmerzen und „10“, ich habe so unerträgliche Schmerzen, wie ich sie mir bisher nicht vorstellen konnte.

Meine **Schmerzen in Ruhe** schätze ich wie folgt ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Meine Schmerzen **in Bewegung oder beim Husten** schätze ich ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Haben Sie nach Einnahme von Schmerzmedikamenten folgende Nebenwirkungen beobachtet?

### Übelkeit

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

1. Tag nach der Operation

Haben Sie heute erbrechen müssen?

Nein

Ja

**Juckreiz**

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

**Schwindel**

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

**Zufriedenheit**

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer bisherigen Schmerztherapie? Bitte kreisen Sie den Wert ein, ihrer aktuellen Zufriedenheit am besten entspricht.

Bitte beachten Sie, dass „0“ hier der schlechteste Wert ist.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Ich bin gar nicht zufrieden.

10: Ich bin sehr zufrieden

1. Tag nach der Operation

## 6. Bitte beantworten Sie diese Fragen 48 Stunden nach der OP:

Bitte schätzen Sie Ihre Schmerzen ein, wenn sie sich nicht bewegen, d.h. wenn Sie ruhig im Bett liegen. Dabei bedeutet „0“ – ich habe gar keine Schmerzen und „10“, ich habe so unerträgliche Schmerzen, wie ich sie mir bisher nicht vorstellen konnte.

Meine **Schmerzen in Ruhe** schätze ich wie folgt ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Meine Schmerzen **in Bewegung oder beim Husten** schätze ich ein:

Bitte kreisen Sie den Wert ein, der Ihrer Schmerzintensität am besten entspricht.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0 = Gar kein Schmerz

10 = Stärkster vorstellbarer Schmerz

Haben Sie nach Einnahme von Schmerzmedikamenten folgende Nebenwirkungen beobachtet?

### Übelkeit

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

Haben Sie heute erbrechen müssen?

Nein

Ja

2. Tag nach der Operation

**Juckreiz**

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

**Schwindel**

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Gar nicht

10: Furchtbar stark

**Zufriedenheit**

Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer bisherigen Schmerztherapie? Bitte kreisen Sie den Wert ein, ihrer aktuellen Zufriedenheit am besten entspricht.

Bitte beachten Sie, dass „0“ hier der schlechteste Wert ist.

0 ----- 1 ----- 2 ----- 3 ----- 4 ----- 5 ----- 6 ----- 7 ----- 8 ----- 9 ----- 10

0= Ich bin gar nicht zufrieden.

10: Ich bin sehr zufrieden

2. Tag nach der Operation

## 12.3 Datenerfassungsbogen

06-Anlt-10 Untersuchung der Intensität postoperativer Schmerzen in Abhängigkeit vom Hormonspiegel	Patienten ID
---	--------------

Einschlusskriterium erfüllt	Ja	Nein
Einwilligungserklärung unterschrieben		
Frau im Alter von 18 bis 45 Jahren		
OP in Allgemeinanästhesie		

Bestehen Ausschlusskriterien von der Studie	Ja	Nein
Z.n. bilateraler Salpingo-oophorectomy		
Schwangere und Stillende		
Patientinnen mit Amenorrhoe		
Frauen im Klimakterium		
Patientinnen, die entweder ein Regionalanästhesieverfahren oder eine Kombinationsanästhesie aus Allgemeinanästhesie plus Regionalanästhesie erhalten		
Intrakranielle Operationen		
Operation mit einer geplanten Nachbeatmung über 24 Stunden		
Operation bei Ovarialtumoren		
Patienten, die an psychischen Erkrankungen leiden, die evtl. Zweifel an der Einwilligungsfähigkeit vermuten lassen		
Angestellte des Prüfarztes oder der Einrichtung, unter dessen bzw. deren Leitung an der Durchführung dieser klinischen Prüfung oder anderer Studien beteiligt sind.		

### Checkliste:

- Die Patientin hat Patiententagebuch und Erläuterungen zum Patiententagebuch erhalten:
- Dem Narkoseprotokoll wurde das Studieninformationsblatt beigelegt:
- Pat. unterlagen wurde eine 7,5 ml etikettierte Serummonovette beigelegt:

Seite 1/4



**Demographische Daten**

Geburtsdatum: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_ Gewicht [kg]: \_\_\_\_\_ Größe [cm]: \_\_\_\_\_

Patientin leidet unter präoperativen Schmerzen: ja \_\_\_\_\_ nein \_\_\_\_\_

VAS in Ruhe: \_\_\_\_\_ [Score von 0 bis 10]

VAS in Bewegung: \_\_\_\_\_ [Score von 0 bis 10]

Die Schmerzen sind chronisch (d.h. länger als 3 Monate bestehend): ja \_\_\_\_\_ nein \_\_\_\_\_

**Schmerzmedikation bis zu 48 Stunden vor der geplanten OP**

1.

2.

3.

**Schmerzrelevante Komorbiditäten:**

Therapiepflichtige Depression: ja \_\_\_\_\_ (Medikation: \_\_\_\_\_) nein \_\_\_\_\_

Therapiepflichtige Angststörung: ja \_\_\_\_\_ (Medikation: \_\_\_\_\_) nein \_\_\_\_\_

**Weitere Komorbiditäten:**

1.

2.

3.

**Menstruationszyklus:**

Menstruation letztmalig am: \_\_\_\_\_ (Datum)

Menstruation wird wieder erwartet am: \_\_\_\_\_ (Datum)

Menstruationszyklus ist regelmäßig: ja \_\_\_\_\_ nein \_\_\_\_\_

Oligomenorrhoe: \_\_\_\_\_ Anzahl der Tage: \_\_\_\_\_

Polymenorrhoe: \_\_\_\_\_ Anzahl der Tage: \_\_\_\_\_

Nicht sicher zu eruieren: \_\_\_\_\_

Sonstiges: \_\_\_\_\_

Kontrazeptiva (beinhaltet auch Hormonpflaster/Spritzen):

Ja \_\_\_\_\_, Präparatname/Dosierung: \_\_\_\_\_

Nein \_\_\_\_\_

Durchgeführte OP: \_\_\_\_\_

OP Dauer: \_\_\_\_\_ Minuten Blutverlust: \_\_\_\_\_ ml

Perioperative Schmerzmedikation [Präparat/Gesamtdosis]

1.

2.

3.

Blutentnahme erfolgt: ja \_\_\_\_\_ nein \_\_\_\_\_

Ergebnis: Östrogen: \_\_\_\_\_ Progesteron: \_\_\_\_\_

FSH: \_\_\_\_\_ Testosteron: \_\_\_\_\_

Kopie des Narkoseprotokolls für die Studienunterlagen:

Unterschrift:

Seite 3/4

06-Anil-10 Erhebung postoperativer Schmerzen in Abhängigkeit vom Hormonspiegel		Patienten ID						
Zeitpunkt	VAS [Ruhe]	VAS [Bewegung]	Schmerzmedikation (Opiode/Nichtopioide) Präparate/Dosis	Übelkeit [0 bis 10]	Erbrechen ja/nein	Schwindel [0 bis 10]	Juckreiz [0 bis 10]	Zufriedenheit [0 bis 10]
<b>Nach Erreichen AWR</b>								
<b>1. Stunde post OP</b>								
<b>2 Stunden post OP</b>								
<b>6 Stunden post OP</b>								
<b>12 Stunden post OP</b>								
<b>24 Stunden post OP</b>								
<b>48 Stunden post OP</b>								