

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

Prädiktion akuter postoperativer Schmerzen durch  
experimentelle Schmerzmessung

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Anika Dora Viehoff geb. Schweiger  
aus Heidelberg

2014

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

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

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

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. Lellé

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. E. Pogatzki-Zahn  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. R. Lellé

#### ZUSAMMENFASSUNG

Prädiktion akuter postoperativer Schmerzen durch experimentelle Schmerzmessung  
Anika Dora Viehoff geb. Schweiger

Akute postoperative Schmerzen werden individuell sehr unterschiedlich intensiv wahrgenommen, selbst bei identischer Operationstechnik, Narkose und Analgesie. In der vorliegenden Studie wurde der prädiktive Wert einer multimodalen Schmerzempfindlichkeitsmessung im Bezug auf akute postoperative Schmerzen untersucht. Es nahmen 80 Frauen an der Studie teil, bei denen eine Brustoperation geplant war.

Präoperativ wurden Schmerzschwellen und Schmerzintensitäten mehrerer Reizmodalitäten (Hitze, Nadelreize, Druck), die aus dem Protokoll der Quantitativen Sensorischen Testung stammen, und der „Heterotopic noxious conditioning stimulus“-Effekt (HNCS-Effekt, ein Maß für die Aktivierbarkeit der absteigenden hemmenden Bahnen) experimentell ermittelt. Postoperativ wurden die Schmerzintensität in Ruhe, bei Belastung und als Tagesmaximum auf einer Numerischen Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 eruiert.

Neben der Schmerzintensitätsbewertungen für Hitzereize von 45, 46 und 47 °C zeigte auch der HNCS-Effekt einen Zusammenhang mit den Schmerzen am ersten postoperativen Tag ( $r = 0,24$ ;  $r = 0,25$ ;  $r = 0,29$ ;  $r = 0,23$ ; jeweils  $p < 0,05$ ). Zwischen den übrigen Testparametern und den postoperativen Schmerzen zeigten sich keine Korrelationen.

Die Kombination aus der Bestimmung der Hitzereize und dem HNCS-Effekt eignet sich als praktikables Instrument Patienten mit dem Risiko postoperativ akute starke Schmerzen zu entwickeln frühzeitig zu identifizieren, sie analgetisch intensiver zu therapieren und damit akute postoperative Schmerzen bestmöglich zu therapieren.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2014

## Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Prädiktion akuter postoperativer Schmerzen durch experimentelle Schmerzmessung“ in der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie unter der Anleitung von Univ.-Prof. Dr. med. E. Pogatzki-Zahn

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

Münster, 28.08.2013

ANIKA DORA VIEHOFF

## Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck's Depression Inventory
CPM	Conditioned Pain Modulation
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen
DNIC	Diffuse noxious inhibitory controls
exp.	experimentell
F	F-Wert, steht für den Prüfwert im statistischen F-Test
HDT	Heat Detection Threshold
HNCS	Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation
lap.	laparoskopisch
n	numerus, steht für Anzahl
NRS	Numerische Rating Skala
n.s.	nicht signifikant
OP-Tag	Operationstag
OR	Odds Ratio
p	p-Wert, steht für Wahrscheinlichkeit
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PPT	Pressure Pain Threshold
QST	Quantitative Sensorische Testung
r	Korrelationskoeffizient
SE	standard error
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TSA	Thermal Sensory Analyzer
VAS	Visuelle Analogskala
VRS	Verbale Rating Skala

# INHALTSVERZEICHNIS

## 1. EINFÜHRUNG.....1

1.1.	Definition des Schmerzes und dessen Bedeutung .....	1
1.2.	Allgemeine Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes.....	2
1.2.1.	Das periphere Nervensystem.....	2
1.2.2.	Das zentrale Nervensystem .....	4
1.2.3.	Pathophysiologie des Schmerzes.....	6
1.3.	Objektive Erfassung von Schmerzen .....	6
1.4.	Postoperativer Schmerz .....	7
1.5.	Individuelle Unterschiede in der Schmerzempfindung.....	8
1.6.	Experimentelle Schmerzmessung beim Menschen.....	9
1.7.	Bisherige Erkenntnisse zur Prädiktion postoperativer Schmerzen .....	10
1.8.	Fragestellung der Studie .....	13
1.9.	Ziel der Studie.....	13
1.10.	Durchführung der Studie .....	13

## 2. METHODE.....14

2.1.	Versuchsteilnehmer.....	14
2.2.	Überblick über den Ablauf der Studie .....	14
2.3.	Präoperative Fragebögen .....	16
2.4.	Experimentelle Schmerzempfindlichkeitsmessung .....	17
2.4.1.	Hitzeschmerzschwelle .....	17
2.4.2.	Schmerzintensität phasischer Hitzereize .....	19
2.4.3.	Mechanische Schmerzschwelle für spitze Reize .....	21
2.4.4.	Schmerzintensitätsbewertung eines mechanischen Reizes.....	22
2.4.5.	Mechanische Schmerzschwelle für Druckreize.....	23
2.4.6.	Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung durch heterotope noxische konditionierende Stimulation .....	25
2.4.7.	Anamnese zu chronischen Schmerzen .....	27
2.5.	Erhebung präoperativer, operativer und postoperativer Parameter.....	28
2.6.	Verwendete Programme und Methoden zur Statistik .....	29

### **3. ERGEBNISSE.....31**

3.1.	Beschreibung der Stichprobe.....	31
3.2.	Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung.....	32
3.2.1.	Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung.....	33
3.2.2.	Berechnung der experimentellen Schmerzscores.....	33
3.2.3.	Berechnung der Pinprick-Windup-Ratio.....	34
3.2.4.	Ergebnisse der HNCS.....	34
3.2.5.	Korrelationen der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung mit dem Alter.....	38
3.2.6.	Gruppenunterschiede der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung nach Operationsindikation und vorbestehenden chronischen Schmerzen.....	38
3.3.	Postoperative Schmerzen.....	40
3.3.1.	Mittelwerte und Standardabweichungen der postoperativen Schmerzen.....	40
3.3.2.	Berechnung von Tagesmittelwerten und Tagesmedianen.....	41
3.3.3.	Verlauf der postoperativen Schmerzen.....	41
3.3.4.	Korrelationen zwischen postoperativen Schmerzen und Alter.....	44
3.3.5.	Postoperative Analgetikaeinnahme und deren Verhältnis zu postoperativen Schmerzen.....	44
3.3.6.	Gruppenunterschiede der postoperativen Schmerzen nach Invasivität.....	47
3.4.	Vorhersage des postoperativen Schmerzes durch die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung.....	49
3.4.1.	Korrelationen der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung mit den postoperativen Schmerzen.....	49
3.4.2.	Korrelation einzelner Werte der postoperativen Schmerzen mit einzelnen Parametern der Schmerzmessung.....	52
3.4.3.	Explorative Analyse: Korrelation experimenteller Schmerzparameter mit postoperativem Schmerz in homogenerer Untergruppe.....	53



<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>57</b>
4.1. Interpretation der Ergebnisse .....	57
4.1.1. Beleuchtung der einzelnen Testergebnisse.....	58
4.1.2. Prädiktion des postoperativen Schmerzes durch die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung .....	67
4.2. Mögliche Fehlerquellen .....	74
4.3. Zusammenfassung.....	76
4.4. Ausblick in die Zukunft .....	78
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>80</b>
<b>6. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>100</b>
6.1. Abbildungsverzeichnis.....	100
6.2. Tabellenverzeichnis.....	101
<b>7. DANKSAGUNG.....</b>	<b>103</b>
<b>8. LEBENSLAUF.....</b>	<b>104</b>
<b>9. ANHANG.....</b>	<b>I</b>
9.1. Anlagenverzeichnis.....	I
9.2. Anlagen.....	II

# Prädiktion akuter postoperativer Schmerzen

## durch experimentelle Schmerzmessung

"Stets glücklich zu sein und ohne Schmerz durch das Leben zu gehen heißt, nur eine Seite der Natur zu kennen." - *Seneca der Jüngere, De Providentia, IV*

### 1. Einführung

#### 1.1. Definition des Schmerzes und dessen Bedeutung

Schmerzen werden subjektiv wahrgenommen (Beecher 1956), daher ist es nicht einfach den Begriff konkret einzugrenzen. Schmerzen sind meist mit negativen Assoziationen belegt (Champman u. Gavrin 1993) und können sowohl physischer als auch psychischer Natur sein (Goswami 2012). Nach der **International Association for the Study of Pain** (IASP 1994) ist Schmerz folgendermaßen definiert:

*„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“*

Während hier Schmerz auf körperlich verletzt Empfundenes eingegrenzt wird, spielen bei der subjektiven Schmerzwahrnehmung zusätzlich zur Schmerzursache psychosoziale Faktoren eine Rolle (Leal et al. 2005). Der persönliche Umgang mit Schmerzen und die Bedeutung des Schmerzes für den Leidtragenden können von vielen Kovariablen abhängig sein. So spielen beispielsweise Ängste, Einsamkeit, das Verhältnis zum Arzt oder eine gerade übermittelte Tumordiagnose eine große Rolle bei der individuellen Schmerzempfindung (Fardal et McCulloch 2012; Aulbert 1988).

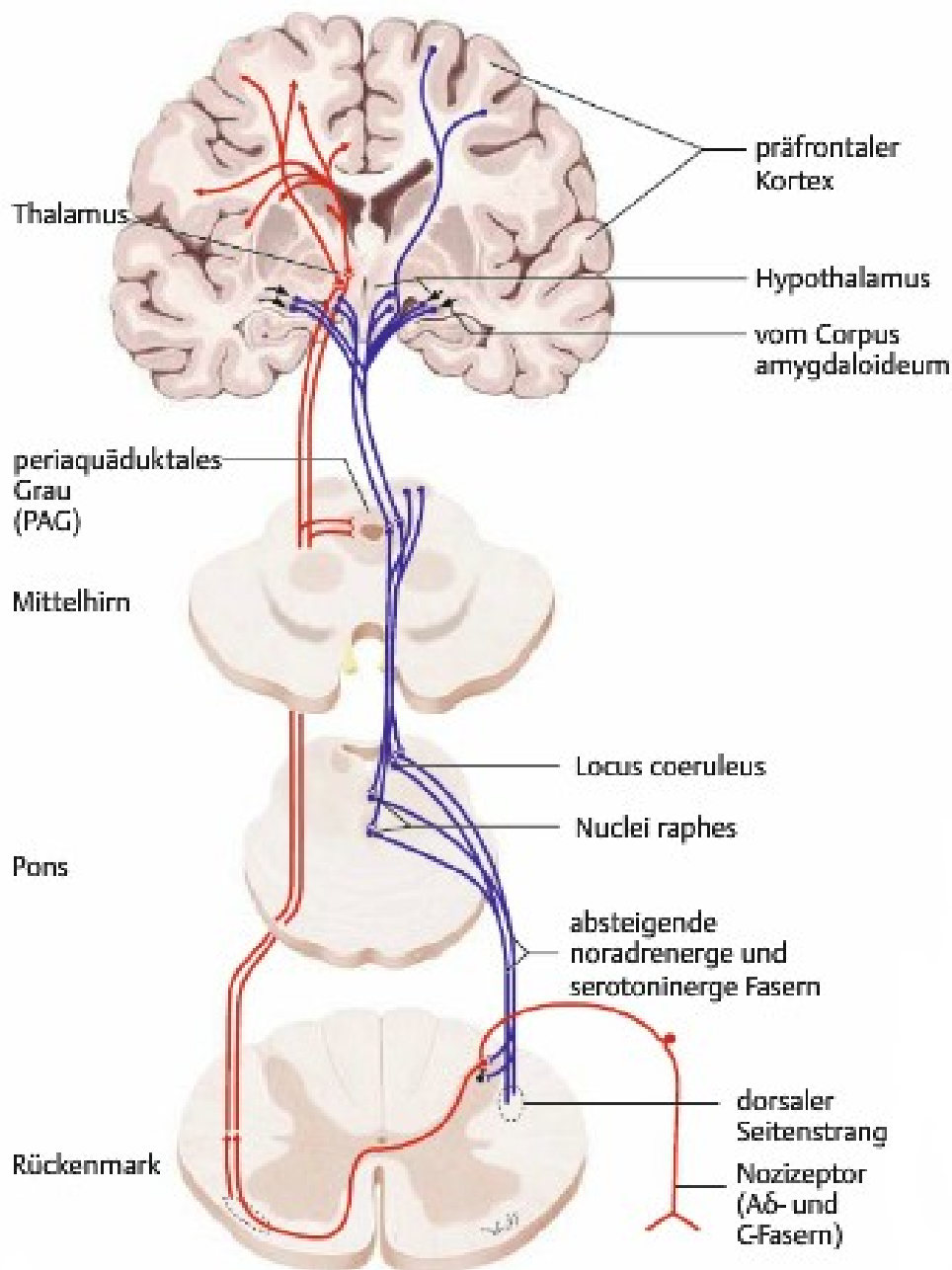
Eine mögliche **Einteilung des Schmerzes** unterscheidet den nozizeptiven von dem nicht-nozizeptiven Schmerz (Nicholson 2006). Der **nozizeptive Schmerz** ist eine physiologische Reaktion und entsteht durch mechanische, thermische, chemische oder elektrische Stimulation der Schmerzrezeptoren (Baumgärtner 2010). Diese Schmerzen

haben eine Warn- und Schutzfunktion (Schmidt et al. 2007). Sie machen auf Gefahren aufmerksam und lösen Schutzreaktionen aus, wie z.B. das Zurückziehen der Hand, wenn sie etwas Spitzes berührt. Beim **nicht-nozizeptiven Schmerz** ist der physiologische Sinn, die Warn- und Schutzfunktion, weitgehend verloren gegangen. Er entsteht durch eine Läsion des peripheren und/oder zentralen Nervensystems und führt zu einer gestörten Schmerzverarbeitung (Baron 2009). Zeitlich werden Schmerzen in einen akuten und einen chronischen Schmerz unterteilt. Bei **akuten Schmerzen** handelt es sich um Schmerzen von kurzer Dauer, die in der Regel wieder abklingen, sobald die Ursache behoben ist (Grichnik u. Ferrante 1991). **Chronische Schmerzen** sind Schmerzen, die mindestens sechs Monate anhalten (Breivik et al. 2006).

## 1.2. Allgemeine Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes

### 1.2.1. Das periphere Nervensystem

Schmerzreize werden von freien Nervenendigungen in Organen und in der Haut, den sogenannten „**Nozizeptoren**“ (von lat. „nocere“, schaden), aufgenommen und über eine Nervenfasern, das Axon, in das Rückenmark geleitet. **Nozizeption** ist die Detektion und Verarbeitung noxischer Reize unterschiedlicher Modalitäten wie Hitze, Kälte, mechanischen Stimuli, saurem pH und Reizung durch chemische Substanzen wie Capsaicin (Julius u. Basbaum 2001; Scholz u. Woolf 2002; Greffrath 2006). Die Umwandlung dieser Reize in eine Membranpotentialänderung der Nozizeptoren nennt man **Transduktion**. Die Überführung einer genügend hohen Membranpotentialänderung in Aktionspotentiale zur Weiterleitung im Axon nennt man **Transformation** (Meyer et al. 2006).



**Abbildung 1: Aufsteigendes nozizeptives (rot) und absteigendes antinozizeptives (blau) Neuronensystem.** Dargestellt sind die an der Schmerzentstehung und der Schmerzweiterleitung beteiligten neuronalen Strukturen. (Grafik: M. Voll, aus Graefe et al. 2011, gedruckt mit Genehmigung des Georg Thieme Verlags)

Das erste Neuron, das Schmerzreize weiterleitet, zieht von seinen Nozizeptoren in der Haut oder den Organen zum Rückenmark (Brooks u. Tracey 2005, siehe Abbildung 1). Die peripheren nozizeptiven **Neurone** lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Die nicht

myelinisierten C-Fasern haben eine Erregungsleitungsgeschwindigkeit von 0,4-1,8 m/s und die dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern haben eine Erregungsleitungsgeschwindigkeit von 12-33 m/s (Vallbo et al. 1979). Die C-Fasern sind z.T. polymodal und leiten thermische, mechanische und chemische Reize weiter (Meyer et al. 2006). Die Nozizeptoren der schneller leitenden A $\delta$ -Fasern kann man wiederum in die A $\delta$ -Mechanorezeptoren, die besonders empfindlich auf mechanische Reize reagieren, und die polymodalen A $\delta$ -Nozizeptoren, die z. T. hitzeempfindlicher sind, unterteilen (Meyer et al. 2006). Im **Rückenmark** (Laminae I, II, teilweise auch V des Hinterhorns) wird die nozizeptive Information vom ersten Neuron auf ein zweites Neuron synaptisch übertragen (Meyr u. Steinberg 2008, siehe Abbildung 1). Die Neurotransmitter, die von den primären nozizeptiven Afferenzen ausgeschüttet werden, sind Glutamat und Substanz P (Coderre u. Melzack 1992; Snider u. McMahon 1998). Die nozizeptive Information wird an dieser Stelle mittels exzitatorischer und inhibitorischer Interneurone moduliert (Willis u. Coggeshall 2004). Der typische Neurotransmitter der exzitatorischen Interneurone ist Glutamat, die inhibitorischen Interneurone verwenden meist Gamma-Amino-Buttersäure oder Glycin (Zeilhofer 2005).

### 1.2.2. Das zentrale Nervensystem

Ein Teil dieser zweiten Neurone ziehen vom Rückenmark zusammen mit nozizeptiven Fasern aus tieferen Regionen (im Tractus spinothalamicus) über die Pons und das Mittelhirn bis zum lateralen **Thalamus** (Treede 2002, siehe Abbildung 1). Der laterale Thalamus ist somatotop nach Körperaufbau gegliedert und trägt zur Weiterleitung sensorisch-diskriminativer Information zum Kortex bei. Ein anderer Teil der Projektionsneurone zieht dagegen vom Rückenmark zum periaquäduktalen Grau oder zur rostralen ventromedialen Medulla (Tracey u. Mantyh 2007; Behbehani 1995). Vom lateralen Thalamus zieht schließlich das dritte Neuron zum primären und sekundären **somatomotorischen Kortex** (siehe Abbildung 1), der wie der laterale Thalamus somatotop gegliedert ist. Hier findet die endgültige **sensorisch-diskriminative Analyse** statt und es kommt zur bewussten Schmerzwahrnehmung (Treede 2002). Zusätzlich laufen auch Bahnen vom medialen Thalamus zur Inselrinde, zum vorderen Gyrus

cinguli und zur Amygdala. Sie sind nur diffus bestimmten Körperregionen zugeordnet und tragen zur **affektiv-motivationalen Schmerzverarbeitung** bei (Klossika et al. 2006).

Neben den aufsteigenden Schmerzbahnen gibt es auch absteigende schmerzmodulatorische Systeme (siehe Abbildung 1). Die Fasern, die vom präfrontalen Kortex, Corpus amygdaloideum, Hypothalamus und periaquäduktalen Grau über die rostrale ventromediale Medulla und den Locus coeruleus oder die Nuclei raphes zum Rückenmark absteigen, dienen zur absteigenden **Schmerzmodulation**, die sowohl hemmend als auch fazilitierend sein kann (Tracey u. Mantyh 2007). Die Neurotransmitter dieser absteigenden Schmerzmodulationssysteme sind Noradrenalin oder Serotonin. Schmerzsignale können durch diese deszendierenden schmerzmodulierenden Bahnen sowohl tonisch gedämpft, als auch (z.B. bei körperlicher Anstrengung, Stress, Angst oder gleichzeitigem starkem Schmerz) phasisch gehemmt werden (Basbaum u. Fields 1978).

Die schmerzhemmenden Bahnen, die vom Nucleus Dorsalis Reticularis im Hinterhorn des Rückenmarks als dorsolateraler Funiculus ziehen, stellen ein negatives Feedback-System der Reizweiterleitung und Schmerzwahrnehmung dar (Moont et al. 2010). Die Modulation in diesen deszendierenden Bahnen eines nozizeptiven Reizes durch einen anderen nozizeptiven Reiz wird **heterotope noxische konditionierende Stimulation** (Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation, HNCS) genannt (Kosek u. Hansson 1997). David Yarnitsky bezeichnet den Effekt auch als „pain inhibits pain“ Paradigma (Yarnitsky 2010). Das Phänomen wurde erstmals im Tierversuch von Le Bars et al. (1979 I + II) beschrieben und DNIC (Diffuse Noxious Inhibitory Controls) genannt. In weiteren Studien beim Menschen wurde der Begriff DNIC in Analogie weiterverwendet oder durch HNCS (Kosek u. Hansson 1997; Lautenbacher et al. 2002; etc.) oder auch CPM (Conditioned Pain Modulation, Yarnitsky 2010) ersetzt.

### 1.2.3. Pathophysiologie des Schmerzes

Die **periphere Sensibilisierung** bezeichnet eine erhöhte Schmerzwahrnehmung der Nozizeptoren (z.B. nach einer Verbrennung, einer Entzündung oder einer Operationswunde). Die Aktivierbarkeitsschwelle der Nozizeptoren ist erniedrigt und es kommt zur Erregungssteigerung. Die periphere Sensibilisierung löst **primäre Hyperalgesie** aus, eine gesteigerte Schmerzempfindung an der gereizten Stelle (Raja et al. 1984; Zahn et al. 2002; Banik u. Brennan 2004; Pogatzki-Zahn et al. 2005).

Die **zentrale Sensibilisierung** findet dagegen auf Höhe des Rückenmarks und des Gehirns statt. Hier entsteht durch andauernde noxische Reize eine vermehrte Aktivität in den nozizeptiven Neuronen und eine erhöhte Schmerzwahrnehmung (Woolf u. Salters 2000). Die Sensibilisierung der zentralen nozizeptiven Neurone im Rückenmark (Treede u. Magerl 2000), im Hirnstamm und im Thalamus (Zambreanu et al. 2005) führt zu einer **sekundären Hyperalgesie**. Die Überempfindlichkeit gegenüber statischen und dynamischen mechanischen Reizen geht hierbei räumlich weit über die Verletzung (z.B. Operationswunde) hinaus (Handwerker 1999; Treede u. Magerl 2000).

### 1.3. Objektive Erfassung von Schmerzen

Zur objektiven Erfassung von Schmerzen werden in der Klinik meist Schmerzskaleten verwendet (Hjermstad et al. 2011). Hierzu zählt die **Numerische Rating Skala (NRS)**, bei der die Patienten ihre Schmerzintensität einem Zahlenwert beispielsweise zwischen 0 „kein Schmerz“ und 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“ angeben sollen (Downie et al. 1978). Mit Hilfe der **Verbalen Rating Skala (VRS)** ordnen die Patienten ihr Schmerzempfinden vorgegebenen Begriffen wie „unerträgliches Schmerz, starker Schmerz, mittelstarker Schmerz, mäßiger Schmerz, geringer Schmerz, kein Schmerz“ zu (Holdgate et al. 2003). Auf der **Visuellen Analogskala (VAS)** zeigen die Patienten ihre Schmerzen auf einer Linie mit den Endpunkten „kein Schmerz“ und „stärkster vorstellbarer Schmerz“ mittels eines analogen Schiebers an. Der Untersucher kann die Angabe auf der Rückseite auf einer Skala von 0 bis 10 ablesen (Downie et al. 1978).

#### 1.4. Postoperativer Schmerz

Operationen gehen immer auch mit einer Gewebeverletzung, welche Schmerzen hervorrufen kann, einher (Woo et al. 2004; Banik u. Brennan 2004; Pogatzki-Zahn et al. 2005). 5,7-25 % der Patienten geben nach operativen Eingriffen (gastroenterologisch, orthopädisch, kardiologisch, ophthalmologisch, plastisch, gynäkologisch und urologisch) innerhalb der ersten 24 Stunden starke Schmerzen (NRS-Wert  $> 7$  auf der NRS zwischen 0 und 10) an (Coley et al. 2002; Kalkman et al. 2003; Mattila et al. 2005; Mandal et al. 2005). Bei Brustoperationen werden die Schmerzen 24 Stunden nach der Operation zwischen 5 und 50 (auf der NRS von 0 bis 100) angegeben (Iohom et al. 2006; Fasslulaki et al. 2005).

Eine **adäquate intra- und postoperative Schmerztherapie** ist eine wesentliche Voraussetzung für eine komplikationslose Wundheilung, eine rasche Genesung und kann auch das postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko reduzieren (Beattie et al. 2001; Kehlet u. Wilmore 2002). Sie verbessert die Lebensqualität des Patienten und verkürzt die Behandlungsdauer (Taylor et al. 2012; Fortier et al. 1998). Nach der deutschen S3-Leitlinie (S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ 2009) und der australischen Leitlinie (Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine 2010) lässt sich die Behandlung postoperativer Schmerzen in systemische und regionalanästhetische Verfahren gliedern. Unter den analgetisch wirksamen Medikamenten werden Opioide und Nicht-Opioide unterschieden (Pogatzki-Zahn 2008). Opioide sind Analgetika, die an unterschiedlichen Kombinationen der  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren des ZNS wirken (Karow 2010). Nach welchem konkreten **Schema** die Patienten analgetisch behandelt werden, hängt von den internen Regelungen auf den Stationen ab. In vielen Kliniken ist ein **Akutschmerzdienst** etabliert, der aus pflegerischem und ärztlichem Personal besteht und 24 Stunden am Tag für die Behandlung von akuten Schmerzen zuständig ist. Die Etablierung eines Akutschmerzdienstes führt nachweislich zur Schmerzreduktion bei den Patienten (Rawal 2005; Stadler et al. 2004).



Speziell bei der Mamma-Operation aber auch anderen Operationen korreliert die akuten postoperativen Schmerzenintensität mit dem Auftreten **chronischer postoperativer Schmerzen** (Tasmuth et al. 1999; Callesen et al. 1999; Bisgaard et al. 2005; Kehlet et al. 2006; Yarnitzky et al. 2008; Katz u. Selters 2009). Chronische Schmerzen entwickeln sich abhängig von der Art der Operation bei bis zu 50 % der Patienten (Dimova u. Lautenbacher 2010) nach Mamma-Operationen bei 20-30 % (Jung et al. 2003; Tasmuth et al. 1996) auf. Möglicherweise spielt eine **Beeinträchtigung der endogenen Schmerzhemmsysteme**, z.B. der deszendierenden schmerzinhibierenden Bahnen, eine Rolle indem es zu vermehrten Schmerzen kommt und die Entwicklung einer zentralen Sensibilisierung begünstigen wird (Edwards 2005; Daenen et al. 2012). Um chronischen postoperativen Schmerzen vorzubeugen ist es daher von großer Bedeutung akute postoperative Schmerzen zu verstehen, weiter zu erforschen und möglichst gute und individuell angepasste Behandlungskonzepte zu entwickeln (Lavand'homme 2011).

### 1.5. Individuelle Unterschiede in der Schmerzempfindung

Schon vor Jahrzehnten wurde der Schmerz als ein **individuell empfundenenes, multidimensionales und multifaktorielles Geschehen** beschrieben (Melzack u. Wall 1965). Wall schreibt sogar, dass die Weise, wie wir mit Schmerz umgehen, ein Ausdruck unserer Individualität sei (Wall 1999). Auch jüngere Studien zeigen, dass die Schmerzempfindung individuell sehr variabel sein kann (Salomons et al. 2007; Diatchenko et al. 2005). Sie ist subjektiv und abhängig vom Allgemeinzustand, dem Geschlecht und sozialen Faktoren (Leal et al. 2005). Psychologische Tests zeigen, dass auch Ängste, Depressionen und Neigungen zur Katastrophisierung Einfluss auf das Schmerzempfinden nehmen (Granot u. Ferber 2005; Bair et al. 2003; Palvin et al. 2005). Auch in experimentellen Schmerzempfindlichkeitsmessungen (siehe 1.6.) zeigen sich individuelle Unterschiede (Fillingim 2005; Dionne et al. 2005).

## 1.6. Experimentelle Schmerzmessung beim Menschen

Experimentelle Schmerzempfindlichkeitstests werden zur Erfassung individueller Unterschiede des Schmerzempfindens und deren möglicher Konsequenzen eingesetzt (Janal et al. 1994). Gegenüber der Bewertung von klinischen Schmerzen auf einer Schmerzskala hat die Verwendung experimenteller Schmerzmessung den Vorteil, dass der auslösende Reiz standardisiert werden kann. Die Probanden geben die **Schmerzschwelle** an, also die Reizstärke, die sie als gerade schmerzhaft empfinden (beispielsweise in Pan et al. 2006), oder bewerten die **Schmerzintensität** mit Hilfe der numerischen Schmerzskalen (beispielsweise in Rudin et al. 2008). In früheren Studien wurden auch **Schmerztoleranzschwellen** (Bisgaard et al. 2001; Hsu et al. 2005) gemessen. Als noxische Reize werden Hitze-, Kälte-, Ischämie-, elektrische und mechanische Reize verwendet (Rudin et al. 2008; Bisgaard et al. 2001; Janal et al. 1994; Weissman-Fogel et al. 2009). Es wurde gezeigt, dass die Schmerzempfindlichkeit zwischen den verschiedenen Reizmodalitäten nicht zwangsläufig mit den anderen korreliert (Janal et al. 1994). Um die modalitätsspezifische Schmerzempfindlichkeit eines Probanden einstufen zu können ist es daher nötig, Schmerztests mit mehreren Reizmodalitäten durchzuführen (Dyck et al. 1993).

Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelte ein standardisiertes psychophysiologisches Verfahren zur Diagnostik neuropathischer Schmerzen, die **Quantitative Sensorische Testung** (QST, Baron u. Tölle 2009). So können mit kalibrierten thermischen und mechanischen Reizen und verschiedenen Arten der Reizdarbietung der Funktionszustand aller primär-afferenten Fasersysteme erfasst werden (Baron et Tölle 2009). Es werden 13 verschiedene Tests durchgeführt, bei denen verschiedene Eigenschaften des Temperaturempfindens, der Wahrnehmung und Sensitivität von Berührung und Schmerz sowie diverse Schmerzschwellen ermittelt werden (Rolke et al. 2006a; Rolke et al. 2006b). In QST-Laboren ist es mithilfe von Normwerten möglich Aussagen über sensorische Dysfunktionen eines Patienten zu machen (<http://www.neuropathischer-schmerz.de>, zuletzt eingesehen am 30.06.2013). Zur Vorhersage postoperativer oder anderer klinischer Schmerzen wird diese Methode bisher nicht verwendet.

### 1.7. Bisherige Erkenntnisse zur Prädiktion postoperativer Schmerzen

In bisherigen Forschungsarbeiten wurden neben den Risikofaktoren Ausmaß an vorbestehenden Schmerzen und psychologischen Faktoren (Lauterbacher et al. 2009; Granot u. Ferber 2005; Katz u. Seltzer 2009) verschiedene **experimentelle Schmerzempfindlichkeitstests zur Prädiktion des postoperativen Schmerzes** erprobt. Im Folgenden erscheint eine Auflistung von Studien, die einerseits einen Zusammenhang zwischen einer präoperativen experimentellen Messung und den postoperativen Schmerzen zeigen und andererseits Studien, in denen der Zusammenhang nicht gezeigt werden könnte (siehe Tabelle 1). Die Recherche erfolgte über PubMed mit den MeSH Begriffen im Titel „prediction, postoperative pain“. Die Arbeiten wurden untersucht auf präoperative experimentelle Messungen. Tests mit elektrischen Reizen wurden mit Ausnahme von Wider-Smith 2010 außen vor gelassen. Aus Übersichtsarbeiten (Werner et al. 2010; Raja u. Jensen 2010; Granot 2009) wurden die Referenz-Arbeiten ausgewählt.

Literatur-stelle	Art der Operation	n	Experimentelle Schmerzmessung	Angabe zum postoperativen Schmerz <sup>1</sup>	Korrelation zwischen exp. Messung und postop. Schmerz <sup>2</sup>
Aasvang 2010 <sup>3</sup>	Herniotomie	464	Überschwellige Hitzereize Leiste <sup>4</sup>	Schmerz (nach 6 Monaten)	OR = 1,05**
			Überschwellige Hitzereize Arm <sup>5</sup>		n.s.
			Hitzeschmerzschwelle Leiste/Arm		n.s.
Rudin 2008	Laparoskopische Tubenligatur	59	Überschwellige Hitzereize <sup>6</sup>	Ruheschmerz	r = 0,396**
				Belastungsschmerz	r = 0,478***
Granot 2003	Sectio	58	Überschwellige Hitzereize <sup>7</sup>	Ruheschmerz	r = 0,616***
				Belastungsschmerz	r = 0,577***
			Hitzeschmerzschwelle	Ruheschmerz	n.s.
				Belastungsschmerz	n.s.
Pan 2006	Sectio	34	Überschwellige Hitzereize	Ruheschmerz	n.s.
				Belastungsschmerz	n.s.
			Hitzeschmerzschwelle	Ruheschmerz	r = -0,036**
				Belastungsschmerz	r = -0,42**
Landau 2010	Sectio	75	Zeitliche Summation Druckreize <sup>8</sup>	Wundhyperalgesie <sup>9</sup>	r = 0,429**
			HNCS-Effekt <sup>10</sup>	Wundhyperalgesie	r = 0,429**
Strulov 2007	Sectio	45	Überschwellige Hitzereize <sup>11</sup>	Ruheschmerz	r = 0,167**

			Hitzeschmerzschwelle		n.s.
Hsu 2005	Hysterektomie und Myomektomie	40	Druckschmerztoleranz <sup>12</sup>	Ruheschmerz	r = -0,52***
			Druckschmerzschwelle		n.s.
Werner 2004	Kniearthroskopie	20	Hitzeverbrennung <sup>13</sup>	Ruheschmerz	r = 0,60**
				Belastungsschmerz	r = 0,65**
			Druckschmerzschwelle	Ruhe-/ Belastungsschmerz	n.s.
			Hitzeschmerzschwelle		n.s.
			Überschwelliger Hitzereiz		n.s.
Überschwelliger Druckreiz	n.s.				
Bisgaard 2001	Lap. Cholezystektomie	138	Kälteschmerzempfindlichkeit <sup>14</sup>	Durchschnittlicher Tagesschmerz	r = 0,3**
Pedersen 2013	Nephrolithomie	44	Druckschmerzschwelle	Ruheschmerz	n.s.
Nikolajsen 2000	Beinamputation	60	Druckschmerzschwelle	Ruheschmerz (nach 7 Tagen)	r = -0,36*
				Phantomschmerz (nach 7 Tagen)	r = -0,36*
				Ruheschmerz (nach 6 Monaten)	n.s.
				Phantomschmerz (nach 6 Monaten)	n.s.
Wilder-Smith 2010	Laparotomie	20	HNCS-Effekt (Druckstimulation) <sup>15</sup>	Ruheschmerz	n.s.
				Belastungsschmerz	n.s.
				Schmerz (nach 6 Monaten)	n.s.
			HNCS-Effekt (elektrische Stimulation)	Ruheschmerz	F = 6,9*
				Belastungsschmerz	F = 6,5*
				Ruheschmerz (nach 6 Monaten)	r = -0,68*
Belastungsschmerz (nach 6 Monaten)	r = -6,3*				
Weissman-Fogel 2009	Thorakotomie	84	Zeitliche Summation Druckreize <sup>16</sup>	Ruheschmerz	n.s.
				Belastungsschmerz	r = 0,289**
			Zeitliche Summation Hitze reiz <sup>17</sup>	Ruheschmerz	n.s.
				Belastungsschmerz	n.s.
			Überschwelliger Druckreiz <sup>18</sup>	Ruheschmerz	r = 0,232*
				Belastungsschmerz	r = 0,238*
			Überschwelliger Hitze reiz	Ruheschmerz	n.s.
				Belastungsschmerz	n.s.
Hitzeschmerzschwelle	Ruheschmerz	r = -0,242*			
	Belastungsschmerz	n.s.			
Yarnitsky 2008	Thorakotomie	62	HNCS-Effekt <sup>10</sup>	Schmerz <sup>19</sup> (nach 6 Monaten)	r = 0,368**
				Akuter Schmerz <sup>20</sup>	n.s.
			Überschwelliger Hitze reiz	Aktuer Schmerz	n.s.
			Schmerzschwelle	Aktuer Schmerz	n.s.

**Tabelle 1: Literaturübersicht über die Prädiktion postoperativer Schmerzen durch experimentelle Schmerzempfindlichkeitsmessung.** <sup>1</sup> Die Angaben des postoperativen

Schmerzes beziehen sich, wenn keine Zeitangabe angegeben ist, auf die Schmerzen 24 Stunden nach der Operation.<sup>2</sup> Angegeben ist jeweils ein Korrelationsparameter (OR = Odds ratio,  $r$  = Korrelationskoeffizient,  $F$  = F-Wert) und die Signifikanz (\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von  $p < 0,05$  (2-seitig) signifikant, \*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von  $p < 0,01$  (2-seitig) signifikant, \*\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von  $p < 0,001$  (2-seitig) signifikant), oder der Verweis, dass keine Korrelation gezeigt werden konnte (n.s. = nicht signifikant ( $p \geq 0,5$ )).<sup>3</sup> Zur besseren Übersicht sind nur die Erstautoren der Studien aufgeführt.<sup>4</sup> Die überschwelligen Hitzereize bei 47 °C für 5 Sekunden an der Leiste bzw.<sup>5</sup> am Arm appliziert.<sup>6</sup> Die überschwelligen Hitzereize wurden bei 44 – 48 °C für 60 Sekunden appliziert.<sup>7</sup> Die überschwelligen Hitzereize wurden bei 48 °C für 1 Sekunde appliziert. Granot fand in ihrer Arbeit auch Korrelationen zwischen überschwelligen Hitzereizen bei 44, 45, 46 und 47 °C, die allerdings niedriger als bei 48 °C ausfallen (Granot et al. 2003).<sup>8</sup> Die Druckreize wurden mit 180 g schweren von Frey Filamenten appliziert.<sup>9</sup> Es wurde eine Hyperalgesie in Wundnähe mittels Pinpricks 48 Stunden nach der Operation ermittelt.<sup>10</sup> Der HNCS-Effekt wurde mit einer Thermode (Hitzereiz als Testreiz) und einem Warmwasserbad (konditionierendem Reiz) ermittelt.<sup>11</sup> Es wurde ein Hitzereiz von 46 °C für 60 Sekunden appliziert.<sup>12</sup> Die Druckschmerztoleranzgrenze wurde mit einem Druckalgometer erhoben.<sup>13</sup> Es wurde ein Hitzereiz von 47 °C für 7 Minuten appliziert.<sup>14</sup> Die Kälteschmerzempfindlichkeit wurde mit einem Eiswasserbad ermittelt.<sup>15</sup> Der HNCS-Effekt wurde mit einem Druckalgometer bzw. einem computergesteuerten elektrischen Reiz (Testreiz) und einem Eiswasserbad (konditionierendem Reiz) ermittelt.<sup>16</sup> Die Druckreize wurden in einer 10er-Serie und<sup>18</sup> als Einzelreiz mit einem 225 g schweren von Frey Filament appliziert.<sup>17</sup> Die Hitzereize wurden in einer 15er-Serie bei 40 °C appliziert.<sup>19</sup> Es wurde bei einer Nachuntersuchung der mittlere Schmerz der vergangenen Woche erfragt.<sup>20</sup> Der akute Schmerz wurde als Mittelwert aus den Ruhe- und Belastungsschmerzen vom 2. und 5. postoperativen Tag errechnet.

Die Studienübersicht zeigt, dass es bisher keine einheitlichen Ergebnisse gibt. Während in manchen Studien ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen präoperativ durchgeführter Tests und den postoperativen Schmerzen aufgezeigt werden (beispielsweise überschwellige Hitzereize in Granot et al. 2003), besteht in anderen Studien bei den gleichen oder ähnlichen Tests keine Korrelation mit den postoperativen Schmerzen (beispielsweise überschwellige Hitzereize in Pan et al. 2006). Die Prädiktion postoperativer Schmerzen mittels präoperativer experimenteller Schmerzempfindlichkeitsmessung scheint immer noch „so unsicher wie die Wettervorhersage“ zu sein (Raja u. Jensen 2010).

### 1.8. Fragestellung der Studie

Mit Hilfe eines umfangreichen Test-Sets soll der Frage nachgegangen werden, ob die Prädiktion akuter postoperativer Schmerzen mittels einer präoperativen Schmerzempfindlichkeitsmessung möglich ist. Es wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen präoperativ experimentell ermittelten Schmerzempfindlichkeitsparametern und akuten postoperativen Schmerzen nach einer Brustoperation, die von den Patientinnen auf einer NRS angegeben werden, besteht. Außerdem wird die Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung (quantifiziert durch die HNCS) als Prädiktor für akute postoperative Schmerzen getestet.

### 1.9. Ziel der Studie

Ziel der Studie ist es zu prüfen, ob und welche präoperativ erhobenen QST-Parameter mit der Schmerzintensität nach Operationen an der Brust assoziiert sind. Es soll eine Grundlage für die klinische Umsetzung geschaffen werden, damit Risikopatienten für starke postoperative Schmerzen präoperativ identifiziert werden können, und ihnen besondere Therapiestrategien (z.B. kombinierte Analgetikagabe oder schon präoperativ beginnende Schmerztherapie) angeboten werden können.

### 1.10. Durchführung der Studie

Die Studie wird von der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Neurologie und dem Brustzentrum der Universitätsklinik Münster durchgeführt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe genehmigt.

## 2. Methode

### 2.1. Versuchsteilnehmer

Für die Untersuchung wurden Patientinnen mit einer bevorstehenden Brustoperation ausgewählt. Die postoperativen Schmerzen dieser Patientengruppe lassen sich gut vergleichen, da die Patienten selten an vorbestehenden Schmerzen leiden und die Operationstechnik nur in geringem Maß variiert.

Es nahmen 80 Patientinnen im Zeitraum von Juli 2010 bis Januar 2012 an der Studie teil. Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über das Brustzentrum der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Münster. In die Studie wurden Frauen ab 18 Jahren eingeschlossen, die an der Brust im Rahmen einer ein- oder beidseitigen weiten segmentalen Resektion oder Mastektomie ohne oder mit Axillardissektion operiert wurden (siehe Tabelle 2, S. 31). Die Indikation zur Operation umfasste maligne Erkrankungen und Präkanzerosen, sowie kosmetische Gründe (siehe Tabelle 2).

Ausgeschlossen wurden schwangere Frauen, stillende Mütter, psychisch Erkrankte, neurologisch Erkrankte, Nichtdeutschsprachige, Patientinnen, die in den letzten 3 Tagen Analgetika zu sich genommen hatten, und Frauen, die innerhalb der letzten 3 Monate im gleichen Operationsgebiet operiert wurden.

Nach Absprache mit der behandelnden Ärztin im Brustzentrum wurden die Patientinnen ca. 2 Tage vor der stationären Aufnahme telefonisch oder direkt am Aufnahmetag persönlich mithilfe einer Patienteninformationsbroschüre (siehe Anlage) über die Studie informiert und gefragt, ob sie daran teilnehmen wollten. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis und wurde nicht vergütet.

### 2.2. Überblick über den Ablauf der Studie

An der Studie interessierte Patientinnen wurden am Tag vor der Operation über die Studie aufgeklärt (Abbildung 2). Sie wurden über das Ziel der Studie, den gesamten Ablauf und ihre persönlichen Rechte informiert. Vor Einschluss in die Studie wurde das

schriftliche Einverständnis eingeholt (siehe Anhang). In die Studie eingeschlossene Patientinnen füllten im Laufe des präoperativen Tages das etwa 20-minütige Fragebogen-Set aus (siehe 2.3.) und nahmen an der etwa 60-minütigen Schmerzempfindlichkeitsmessung teil (siehe 2.4.). Am ersten und zweiten postoperativen Tag wurde die Patientinnen auf Station nach der Schmerzintensität im Operationsgebiet und ihrer Analgetikaeinnahme befragt (siehe 2.5.). Letztere wurde mit den Informationen aus der Krankenakte abgeglichen.



**Abbildung 2: Ablauf der Studie.** Die Patientinnen wurden am präoperativen Tag über die Studie aufgeklärt, sie füllten die Fragebögen aus und nahmen an der Schmerzempfindlichkeitsmessung teil. Am ersten postoperativen Tag wurden die Patientinnen zu ihren postoperativen Schmerzen und ihrer Analgetikaeinnahme am Operationstag und am ersten postoperativen Tag befragt. Am zweiten postoperativen Tag wurden die Patientinnen zu ihren postoperativen Schmerzen und ihrer Analgetikaeinnahme am zweiten postoperativen Tag befragt.

Bei sechs Patientinnen lagen zwischen dem Tag, an dem die präoperativen Teile der Studie (Aufklärung, Fragebögen, Schmerzempfindlichkeitsmessung) durchgeführt wurden, und dem Operationstag zwei bis fünf Tage. Gründe dafür waren beispielsweise kurzfristig erweiterte Diagnostik, bevor die Operation durchgeführt werden konnte.



### 2.3. Präoperative Fragebögen

Zur Erhebung des individuellen Umgangs mit Schmerzen und der Stimmung und Erwartung bezüglich der bevorstehenden Operation, beantworteten die Patientinnen am präoperativen Tag ein etwa 20-minütiges Fragebogen-Set, welches aus mehreren Teilen besteht (jeweils die deutsche Version der Pain Catastrophing Scale, der Beck's Depression Inventory und der State-Trait Anxiety Inventory).

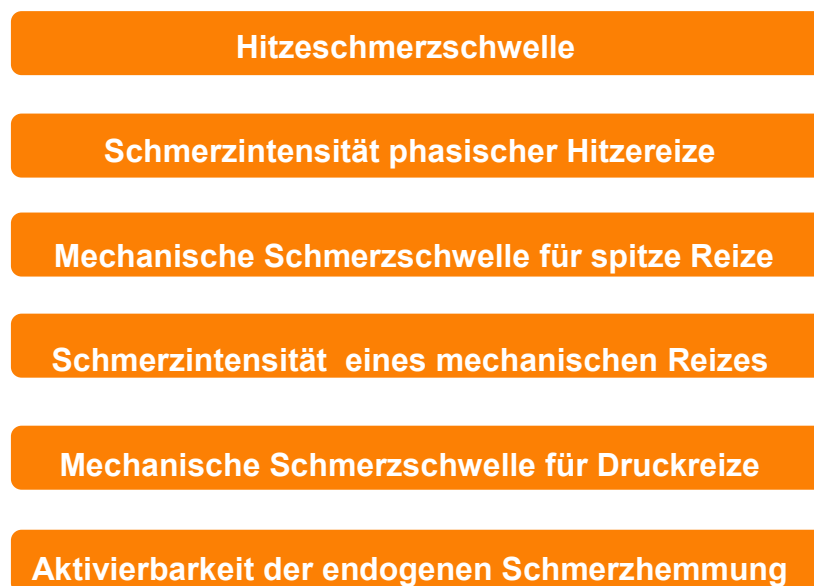
Bei der deutschen Übersetzung (Meyer et al. 2008) der **Pain Catastrophing Scale** (Sullivan et al. 1995) handelt es sich um einen validierten Fragebogen, der erörtert in welchem Maß man bei alltäglichen Schmerzen wie beispielsweise Kopf-, Zahn- oder Gelenkschmerzen zu katastrophisierenden Gedanken neigt (siehe Anhang). Der Fragebogen umfasst insgesamt 13 Fragen, bei denen maximal 52 Punkte erreicht werden. Der Mittelwert für gesunde Frauen liegt bei 19,5 Punkten mit der Standardabweichung von 8,5 Punkten (Sullivan et al. 1995).

Zur Beurteilung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik wurde die deutsche Version des **Beck's Depression Inventory** (Beck et al. 1961) eingesetzt, auf dem in 21 Themengebieten häufige depressive Symptome wie Versagen, Unzufriedenheit und Schuldgefühle erfragt werden. Es kann ein maximaler Summenwert von 63 Punkten erreicht werden, wobei nach Beck ab 10 Punkten von einer milden depressiven Auffälligkeit, ab 19 Punkten von einer mittelschweren Depression und ab 30 Punkten von einer schweren Depression ausgegangen wird (Beck et al. 1961).

Bei der deutschen Version des **State-Trait Anxiety Inventory** (Spielberger 1983; Laux et al. 1981) handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung von aktueller und habitueller Angst. Im so genannten „STAI State“ (Messung der Zustandsangst) soll zu 20 Kurzsätzen angegeben werden, wie sehr diese *in ihrem augenblicklichen Gefühlszustand* auf einen zutreffen. Zu 20 weiteren Kurzsätzen, dem so genannten „STAI Trait“ (Messung der Eigenschaftsangst), wird erfragt inwiefern diese *allgemein* auf einen zutreffen. Die Mittelwerte für gesunde Frauen liegen bei  $37,01 \pm 9,95$  (Zustandsangst) und  $38,08 \pm 10,29$  (Eigenschaftsangst, Laux et al. 1981).

## 2.4. Experimentelle Schmerzempfindlichkeitsmessung

Die experimentelle Schmerzempfindlichkeitsmessung wurde in einem Versuchsraum der Klinik für Anästhesiologie durchgeführt und dauerte circa eine Stunde. Es wurden Tests zur Messung der Schmerzempfindlichkeit ausgewählt, die schon in früheren Forschungsarbeiten einen Zusammenhang mit postoperativen Schmerzen zeigten. Dazu wurde ein Programm zur Erfassung von Schmerzschwellen und Schmerzintensitäten verschiedener Reizmodalitäten (Hitze, Kälte, Nadelreize, Druck) zusammengestellt (siehe Abbildung 3). Die einzelnen Tests werden im Folgenden erläutert.



**Abbildung 3: Ablauf der Schmerzempfindlichkeitsmessung**, die aus den hier aufgeführten Testteilen besteht.

### 2.4.1. Hitzeschmerzschwelle

Die Messung der Hitzeschmerzschwelle wurde mit dem Thermal Sensory Analyzer (TSA, Medoc, Ramat Yishai, Israel) durchgeführt. Mit dem Gerät können über eine Thermode computergesteuert definierte thermische Reize appliziert werden. Dies ermöglicht die funktionelle Beurteilung der schmerz- und temperaturleitenden C- und

A-Delta-Nervenfasern. Das TSA-Gerät wird weltweit zur Funktionsdiagnostik bei neurologischen und Schmerzzerkrankungen wie der Fibromyalgie, der diabetischen Neuropathie und Radikulopathien eingesetzt.



**Abbildung 4: Messung der Hitzeschmerzschwelle mit dem Thermal Sensory Analyzer (TSA).** Die abgebildete Versuchsperson hat der Verwendung der Bilder in dieser Arbeit ausdrücklich zugestimmt.

Die Messung der Hitzeschmerzschwelle (auch Heat Detection Threshold, HDT genannt) ist dem QST-Protokoll (Quantitative Sensorische Testung, siehe S.9) entnommen (Rolke et al. 2006b), das in Münster im Rahmen des DFNS (Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerz) durchgeführt wird. Die Thermode des TSA hat eine 9 cm<sup>2</sup> große Kontaktfläche. Sie wurde der Patientin auf die Innenseite ihres rechten Unterarmes aufgelegt und mit einem Klettband fixiert (Abbildung 4). Computergesteuert wurde Hitze mit einer Ausgangstemperatur von 32 °C, ansteigend mit einer Geschwindigkeit von 1,5 °C/s, bis zu einem Temperaturmaximum von 50 °C appliziert. Die Patientin wurde über den Testvorgang genau unterrichtet. Um die

Schmerzschwelle, also die Temperatur, die als gerade schmerzhaft empfunden wird, zu ermitteln, wurde die Patientin dazu aufgefordert in dem Moment die Stopp-Taste einer Computermaus zu drücken, wenn der Übergang von warm oder heiß zu schmerzhaft erreicht war. Sobald die Taste gedrückt wurde, fiel die Temperatur wieder auf den Ausgangswert zurück. Das Verfahren wurde viermal wiederholt. Bei der Berechnung der Hitzeschmerzschwelle wurde der erste Wert als Testwert verworfen. Aus den weiteren drei Temperaturen wurde der Mittelwert berechnet.

#### 2.4.2. Schmerzintensität phasischer Hitzereize

Zur Anwendung der phasischen Hitzereize wurde erneut das TSA-Gerät (siehe oben) verwendet. Die Thermode wurde dazu am rechten und anschließend am linken Oberarm der Patientin an der Innenseite platziert (Abbildung 5).

Die Patientin wurde instruiert, dass sie die Schmerzintensität der applizierten Hitzereize auf einer Numerischen Rating Skala (NRS) zwischen 0 und 100 bewerten sollte. 0 steht für „nicht schmerzhaft“ und 100 steht für „den stärksten vorstellbaren Schmerz“. Es wurde sichergestellt, dass die Messung (beispielsweise bei einem zu unangenehm empfundenen Hitzereiz) durch ein einfaches Signal an den Testleiter abgebrochen werden konnte.

Der Ausgangswert betrug 32 °C. Die Temperatur stieg mit einer Geschwindigkeit von 8 °C/min auf die Zieltemperaturen von 45, 46 und 47 °C, die für 7 Sekunden anhielten. Von dort aus fiel sie wieder auf den Ausgangswert zurück und die Patientin wurde gefragt, wie schmerzhaft sie den Hitzereiz empfand. Die Thermode wurde nach einem applizierten Reiz am Oberarm jeweils etwas verschoben, damit die Messung nicht durch Adaptation oder Sensibilisierung verfälscht wurde (Pan et al. 2006; Ruscheweyh et al. 2009). Am rechten Arm erfolgten die Temperaturen in aufsteigender Reihenfolge. Am linken Arm wurde die Reihenfolge randomisiert und zuerst ein Reiz mit der Stärke 46, dann 47 und zuletzt 45 °C appliziert.

Wenn eine Patientin einen Reiz nicht tolerierte, wurde die Applikation des Reizes sofort unterbrochen und die Bewertung höherer Temperaturen nicht mehr getestet. Wenn eine Patientin bereits den 45 °C-Reiz mit über 65 auf der NRS bewertete, wurden zusätzlich Reize mit 43 und 44 °C appliziert. Wenn eine Patientin den 47 °C-Reiz mit weniger als 55 auf der NRS bewertete, wurden zusätzlich Reize mit 48 und 49 °C appliziert (Granot et al. 2008).

Ziel dieses Versuchsteils ist es, erstens ein Maß für die Hitzeschmerzempfindlichkeit der Patientinnen zu ermitteln und zweitens die Temperatur zu finden, die auf der NRS mit 55-65 bewertet wurde. Diese Temperatur wurde später bei der Messung der „Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung“ (siehe 2.4.6.) verwendet (Granot et al. 2008).



**Abbildung 5: Bewertung phasischer Hitzereize mit dem TSA.**

#### 2.4.3. Mechanische Schmerzschwelle für spitze Reize

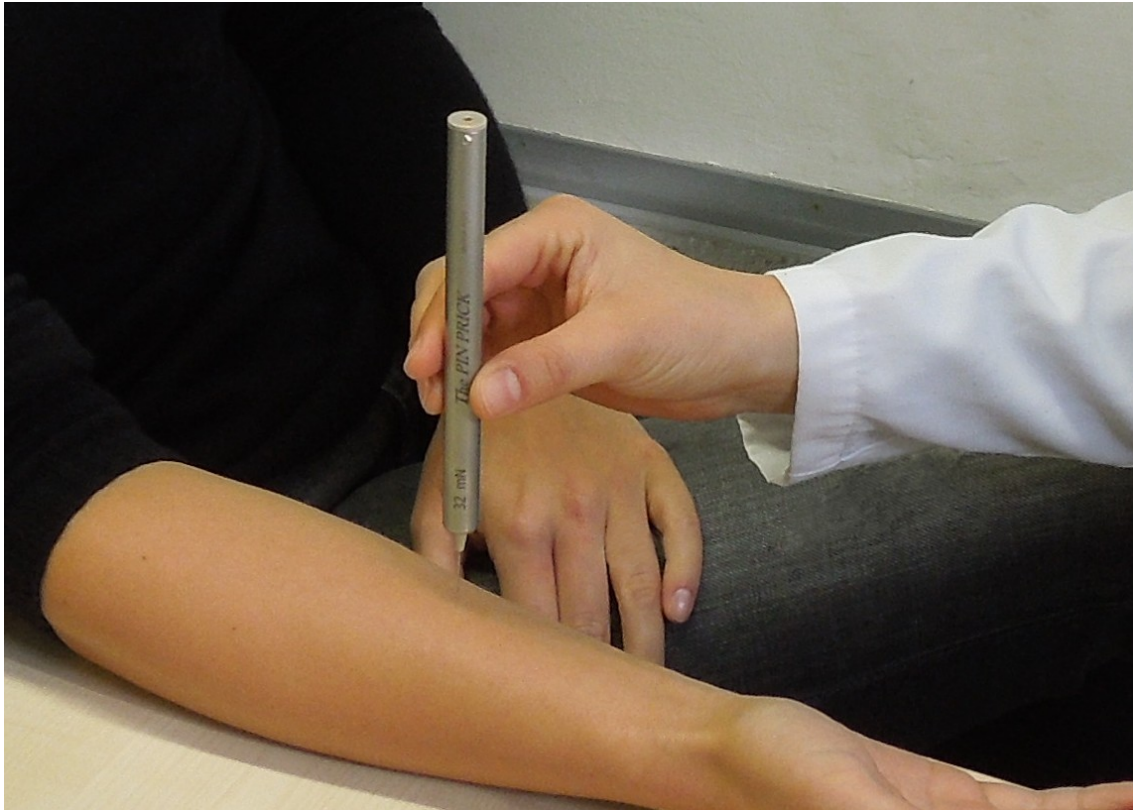
Diese mechanischen Schmerzschwellen wurden mit Hilfe der „Pinprick Punctate Probes“ ermittelt. Das Set besteht aus sieben stumpfen Nadelreizstimulatoren. Sie haben die Gewichtskraft von 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN. Die Kontaktfläche, mit der sie auf die Haut aufgesetzt wurden, beträgt 0,2 mm Durchmesser. Der Proband kann bei sachgerechter Handhabung nicht verletzt werden. Das Aufsetzen der Metallstifte erfolgt in einer flüssigen Bewegung, die ca. 1 Sekunde dauert.

Die Messung erfolgte am rechten Unterarm der Patientin (Abbildung 6). Sie wurde dazu aufgefordert während des Tests nicht auf ihren Arm zu sehen. Sie sollte jeweils nach einem Reiz angeben, ob dieser für sie als schmerzhaft empfunden wurde (sich wie ein „Pieksen“ anfühlte) oder als nicht schmerzhaft empfunden wurde (im Sinne einer Berührung).

Es wurde mit dem Nadelreiz von 8 mN begonnen und so lange in steigender Reihenfolge fortgefahren, bis die Patientin einen Reiz mit „schmerzhaft“ bzw. „pieksend“ bewertete. Die Gewichtskraft dieses Reizes wurde in das Test-Protokoll eingetragen. Danach wurde der nächstleichtere Stimulator aufgesetzt und in absteigender Reihenfolge so lange fortgefahren, bis die Patientin den Reiz mit „nicht schmerzhaft“ bzw. „berührend“ bewertete. Dieser niedrigste Wert wurde ins Test-Protokoll aufgenommen und es wurde mit aufsteigenden Reizen weitergemessen. Wenn die Patientin auch den höchsten Reiz von 512 mN nicht mit „schmerzhaft“ bewertete, wurde ein Höchstwert von 1024 mN eingetragen und mit der Reizapplikation in absteigender Reihenfolge fortgefahren. Ähnlich wurde, wenn die Patientin schon das Aufsetzen von 8 mN als „schmerzhaft“ bewertete, 0 mN ins Test-Protokoll eingetragen und der Test mit aufsteigenden Reizstimuli fortgesetzt.

Dies wurde solange durchgeführt, bis insgesamt fünf höhere als „schmerzhaft“ empfundene Werte und fünf niedrige als „nicht schmerzhaft“ empfundene Werte festgestellt wurden. Diese Werte stellen Wendepunkte dar und lassen durch Berechnung

des geometrischen Mittelwertes auf die mechanische Schmerzschwelle schließen (Rolke et al. 2006b).



**Abbildung 6: Ermittlung der mechanische Schmerzschwelle mit Pinprick Punctate Probes.**

#### 2.4.4. Schmerzintensitätsbewertung eines mechanischen Reizes

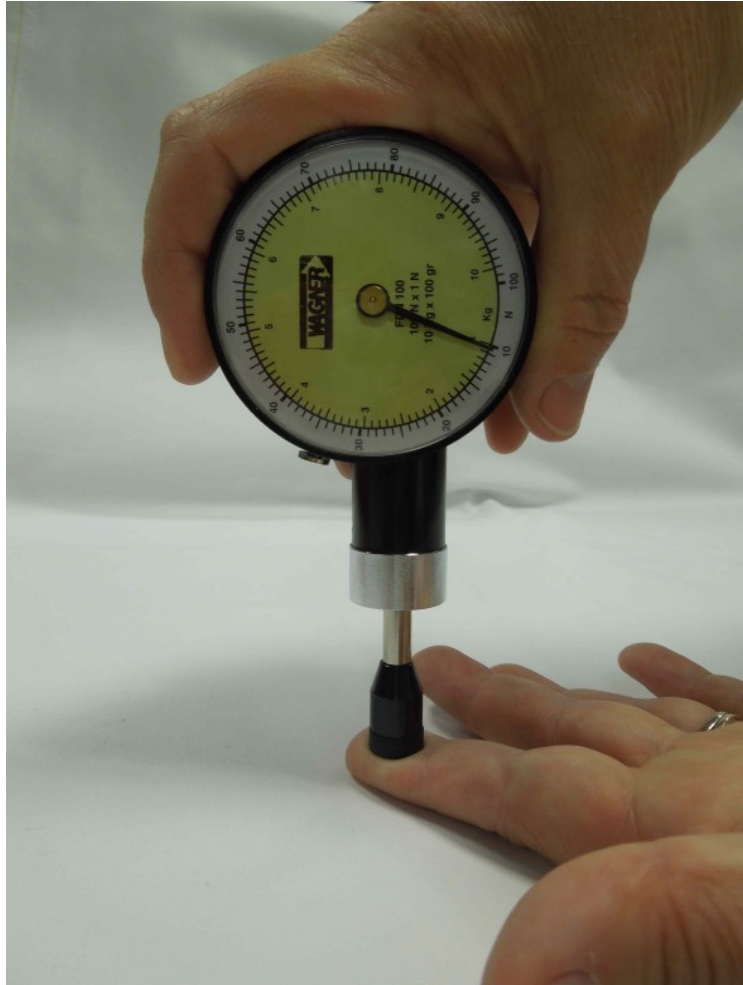
Bei dieser Testung wurden erneut die Nadelreizstimulatoren (Pinpricks) aus dem vorhergehenden Test verwendet. Hier wurden nur die Pinpricks mit der Kraft von 256 und 512 mN eingesetzt. Die Patientin wurde aufgefordert dieses Mal die Reize nicht nur zwischen „schmerzhaft“ und „nicht schmerzhaft“ zu kategorisieren, sondern die Reize nach ihrer Schmerzintensität zu bewerten. Dazu sollte sie die NRS von 0 bis 100 verwenden (0 = nicht schmerzhaft, 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Es wurde ein Reiz von 256 mN auf dem rechten Unterarm appliziert und die Patientin sollte diesen bewerten. Dann wurde mit dem gleichen Stimulus eine Serie von 10 Applikationen mit einer Frequenz von 1 Hz auf einem Hautareal von 1 cm<sup>2</sup> aufgetragen. Die Patientin

sollte die Serie beurteilen. Im zweiten Schritt sollte die Applikation eines Reizes von 512 mN bewertet werden. Eine Serie mit 512 mN, die ursprünglich geplant war, wurde nicht durchgeführt, da diese in der Vorbereitung der Studie zu unangenehm erschien. Die beschriebenen drei Messungen wurden insgesamt drei Mal an einer jeweils etwas anderen Stelle des rechten volaren Unterarms durchgeführt (Rolke et al. 2006b). Aus dem Mittelwert der Schmerzintensitätsbewertungen der drei Pinprickserien bei 256 mN und dem Mittelwert der Schmerzintensitätsbewertungen der drei Pinprickeinzelreize bei 256 mN wurde der Quotient berechnet. Dieser entspricht der so genannten „Windup-Ratio“, welche ein Maß für die Schmerzintensitätsverstärkung bei wiederholtem Reiz ist (Price et al. 1994; Vierck et al. 1997).

#### 2.4.5. Mechanische Schmerzschwelle für Druckreize

Zur Messung der Druckschmerzschwelle wurde ein handbetriebenes Druckalgometer (Wagner Instruments, Greenwich, USA) verwendet. Das Druckalgometer besteht aus einer 1 cm<sup>2</sup> großen stumpfen Auflagefläche und einer Anzeigescheibe, auf der abgelesen werden kann, wie viel Druck manuell aufgebracht wurde (maximal 20 kg/cm<sup>2</sup>). Sobald der Druck verringert wird, bleibt der Zeiger stehen, sodass der Maximaldruck abgelesen werden kann. Der Zeiger lässt sich durch ein Knöpfchen an der Seite des Druckalgometers wieder auf 0 kg/cm<sup>2</sup> stellen.





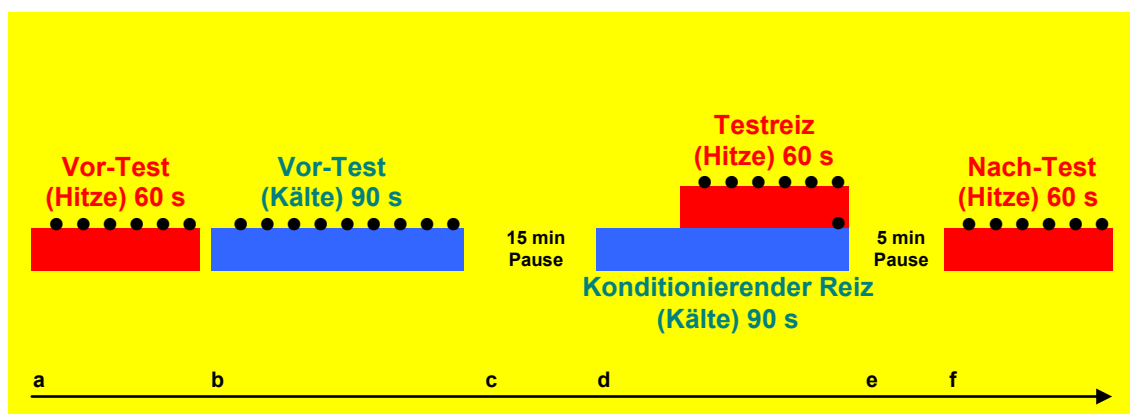
**Abbildung 7: Messung der Druckschmerzschwelle mit dem Druckalgometer am Zeigefinger.**

Die Patientinnen wurden aufgefordert ihren rechten Zeigefinger mit dem Fingernagel nach unten flach auf den Tisch zu legen. Das Druckalgometer wurde senkrecht mittig auf das Fingerendglied aufgesetzt, und gleichmäßig mit einer Geschwindigkeit von ca.  $0,5 \text{ kg/cm}^2\text{s}$  nach unten gedrückt (Abbildung 7). Die Patientinnen sollten in dem Moment „Stopp“ sagen, wenn das Druckgefühl in Schmerz überging. Die Bestimmung der Druckschmerzschwelle wurde sowohl am rechten als auch am linken Zeigefinger zwei Mal durchgeführt. Die Werte wurden jeweils ins Test-Protokoll eingetragen.

Die Messung der Druckschmerzschwelle mit dem Druckalgometer wurde in dieser Form bereits in vorigen Studien (Rolke et al. 2006b; Ruscheweyh et al. 2009) angewandt und entspricht der Pressure Pain Threshold (PPT) des QST-Protokolls (Rolke et al. 2006b).

#### 2.4.6. Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung durch heterotope noxische konditionierende Stimulation (heterotopic noxious conditioning stimulation, HNCS)

Mit der HNCS (entsprechend der DNIC, siehe S. 5) wurde die Beeinflussung der durch einen Testreiz (ein Hitzereiz) ausgelösten Schmerzempfindung durch einen gleichzeitig applizierten konditionierenden noxischen Reiz (ein Kältereiz) ermittelt (siehe Abbildung 8). Die Testung erfolgte in mehreren Schritten, die im Folgenden erläutert werden. Jeder dieser Teile wurde abgebrochen, wenn die Patientin einen Reiz als subjektiv unerträglich empfand oder auf der NRS zwischen 0 und 100 mit mindestens 80 bewertete. Dadurch fehlende Bewertungen wurden durch 80 ersetzt.



**Abbildung 8: Schematische Darstellung des HNCS-Tests.** Den Patientinnen wurde zunächst der *Hitzereiz als Vor-Test* mit einer Thermode am linken Unterarm appliziert und die Schmerzintensität alle 10 Sekunden auf der NRS (= Numerische Rating Skala) bewertet (a). Des Weiteren wurde an der rechten Hand ein *Vor-Test* durchgeführt, um die geeignete Temperatur für den noxischen *konditionierenden Reiz* (Kaltwasserreiz) zu bestimmen (b). Die gewählte Temperatur wurde über 90 Sekunden appliziert und die Schmerzintensität wurde alle 10 Sekunden bewertet. Nach einer 15-minütigen Pause (c) wurde der *konditionierende Reiz* für eine Dauer von 90 Sekunden appliziert (d). 30 Sekunden nach Beginn des konditionierenden Reizes wurde der *Testreiz* appliziert. Nach weiteren 5 Minuten Pause (e) wurde der *Hitzereiz als Nach-Test* wiederholt (f). Zu den mit (•) markierten Zeitpunkten wurden die Patientinnen nach der Schmerzintensität [0-100] befragt. Die einzelnen Testsschritte werden im Text (a-f) erläutert. Der HNCS-Effekt beschreibt das Phänomen der Veränderung der Schmerzintensität des Test-Reizes *während* des konditionierenden Reizes im Vergleich zur Schmerzintensität des Testreizes *vor* und *nach* dem konditionierenden Reiz.

- a. Die Schmerzintensität eines phasischen Hitzereizes von 60 Sekunden wurde bewertet. Der Hitzereiz wurde mit dem TSA (siehe oben) auf der Innenseite des linken Unterarms appliziert. Die Patientin sollte diesen Testreiz alle 10 Sekunden auf der NRS von 0 bis 100 bewerten (0 = nicht schmerzhaft, 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Die Thermodentemperatur wurde abhängig von der Bewertung der 7 Sekunden andauernden Hitzereize (siehe oben) festgelegt. Es wurde die Temperatur ausgesucht, die die Patientin mit einer Schmerzintensität von 55-65 auf der NRS bewertet hatte. Wenn die Patientin in diesem Test höhere oder niedrigere NRS-Werte angab, wurde der Testteil erneut mit einer niedrigeren bzw. höheren Temperatur durchgeführt. Diese erhobenen Ausgangswerte werden späteren mit den Bewertungen der Schmerzintensität des gleichen Hitzestimulus (Testreiz) bei gleichzeitiger Applikation eines Kältereizes (konditionierender noxischer Reiz) verglichen (Testteil d).
- b. Der folgende Testteil dient zur Festlegung des Kältestimulus, dem konditionierenden noxischen Reiz. Er besteht aus einem 12 °C kalten Wasserbad, in das die Patientin ihre rechte Hand mit der Innenhandfläche nach oben und die Finger leicht gespreizt für 90 Sekunden legen sollte. Die Patientin wurde aufgefordert alle 10 Sekunden die Schmerzintensität zu bewerten. Für den Fall, dass die Patientin nach 30 Sekunden die Schmerzintensität noch nicht mit mindestens 30 auf der NRS zwischen 0 und 100 bewertete, wurde der Testteil abgebrochen und mit 2 °C kälterem Wasser neu begonnen. Hierzu standen kühlschrankgekühltes Wasser, Eiswürfel und ein Thermometer bereit. Die minimale Temperatur durfte 5 °C betragen, um Erfrierungen zu vermeiden. Wenn die Patientinnen die anfänglichen 12 °C als unerträglich empfanden, wurde entsprechend wärmeres Wasser hinzugefügt. Nach dem Testteil wurde die Hand aus dem Wasserbad genommen und mit einem bereitliegenden Handtuch abgetrocknet (Granot et al. 2008).
- c. Zur Retemperierung der rechten Hand der Patientin wurde eine 15-minütige Pause eingehalten.

- d. Nun wurde Teil a und b kombiniert und damit die Beeinflussung des Testreizes (Hitzereiz) durch den konditionierenden noxischen Reiz (Kältereiz) gemessen. Die Patientin legte die rechte Hand in das Wasserbad, dessen Wasser die in Teil b ermittelte Temperatur hatte. Die TSA-Thermode wurde am linken Unterarm an einer versetzten Stelle angebracht. 30 Sekunden nach Eintauchen der rechten Hand in das Wasserbad wurde begonnen den Hitzereiz zu applizieren. Die Patientin wurde dazu aufgefordert im 10 Sekundenabstand die Schmerzintensität des insgesamt 60 Sekunden anhaltenden Testreizes auf der NRS zwischen 0 und 100 zu bewerten. Auch die Schmerzintensität durch den Kältereiz sollte als Kontrolle zum Ausgangswert nach insgesamt 90 Sekunden auf der NRS zwischen 0 und 100 bewertet werden.
- e. Es wurden 5 Minuten Pause eingehalten.
- f. Zur Kontrolle, ob die Schmerzintensität des Testreizes (Hitzereiz) ohne konditionierenden noxischen Reiz (Kältestimulus) nach der 5-minütigen Pause wieder wie der Ausgangsstimulus in Teil a bewertet wurde, wurde die TSA-Thermode an einem etwas versetzten Platz am linken Unterarm aufgesetzt und über 60 Sekunden der Hitzereiz aus Teil a appliziert. Die Patientin wurde nach jeweils 10 Sekunden aufgefordert den Schmerzreiz auf der NRS zwischen 0 und 100 zu bewerten.

#### 2.4.7. Anamnese zu chronischen Schmerzen

Die Patientinnen wurden in einem strukturierten Interview zu ihren vorbestehenden Schmerzen befragt. Hierbei wurde anhand eines Erhebungsbogens zur Schmerzvorgeschichte (siehe Anhang) dokumentiert, an welchen Schmerzen die Patientinnen aktuell litten, seit wann die Schmerzen bestünden, wie häufig sie auftraten und wie stark die Schmerzen waren.

## 2.5. Erhebung präoperativer, operativer und postoperativer Parameter

Auf einem „Anästhesiologischen Fragebogen“ (siehe Anhang) wurden mithilfe der Patientenakte auf Station und durch persönliches Nachfragen bei der Patientin verschiedene anästhesiologische Parameter erhoben und dokumentiert. Zu den präoperativ erhobenen Parametern gehörten Größe, Gewicht, Alter, Herkunft, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Vorerkrankungen, Vormedikationen, Bekanntsein einer Hypertonie, aktueller Blutdruckwert, Herzinfarkte in der Vorgeschichte, Vorhandensein von belastungsabhängigen Schmerzen im Brustkorb, Symptomatik eines Raynaud-Phänomens und vorherige Operationen. Die Erhebung dieser Daten diente zur Sicherheit der Patientinnen. Die Patientinnen sollten bei Herzinfarkt in der Vorgeschichte, Voroperation am Herzen oder anderer ungünstiger Konstellation bezüglich eines Herzinfarkttrisikos von der Studie ausgeschlossen werden, da der Kaltwassertest (siehe 2.4.6.b) bei den genannten Risikofaktoren einen Herzinfarkt hätte provozieren können. Da keine der Patientinnen von den genannten Risiken betroffen war, wurde keine aufgrund dieser Daten von der Studie ausgeschlossen.

Zur Operation wurden die Operationsart, Datum und Operationsbeginn, Operationsschweregrad (Klassifikation nach der Invasivität des operativen Eingriffs) und ASA (Klassifikation der American Society of Anesthesiologists zum körperlichen Zustand eines Patienten), Narkoseart und -dauer, Opioid und Opioidmenge und intraoperative Besonderheiten festgehalten.

Nach der Operation wurden die eingenommenen Analgetika über drei Tage aus der Pflegeakte entnommen und mit Bestätigung durch die Patientin dokumentiert. Am Operationstag, am ersten postoperativen Tag und am zweiten postoperativen Tag wurden die Patientinnen nach ihren Schmerzen im Operationsbereich befragt. Sie wurden aufgefordert die aktuelle Schmerzintensität auf der NRS von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= stärkster vorstellbarer Schmerz) in Ruhe, unter Belastung (z.B. bei Heben des Arms) und den Tagesmaximalschmerz anzugeben. Auch die Zufriedenheit mit der Schmerztherapie gaben die Patientinnen auf einer Skala von 0 (= ausgezeichnet) und 10 (= maximal unzufrieden) für den ersten und zweiten postoperativen Tag an.

## 2.6. Verwendete Programme und Methoden zur Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics® Version 19.0 für Windows. Die Darstellung der erhobenen Werte erfolgt im Text und in den Tabellen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Die Abbildungen wurden teils mit Microsoft Excel® 2010, teils mit IBM SPSS Statistics® Version 19.0 erstellt. In den Abbildungen sind die Werte als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler dargestellt.

Ein  $p < 0,05$  (2-seitig) wurde dabei als signifikant (\*), ein  $p < 0,01$  (2-seitig) als hoch signifikant (\*\*) und ein  $p < 0,001$  (2-seitig) als höchst signifikant (\*\*\*) angesehen. Die einzelnen Charakteristika der Stichprobe und die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung wurden in **Mittelwerten  $\pm$  Standardabweichung oder Prozentwerten** dargestellt (siehe 3.1. und 3.2.). Zu den postoperativen Schmerzen wurde zusätzlich der **Median** berechnet (siehe 3.3.1. und 3.3.2.). Der Zusammenhang zwischen zwei Variablen, wie dem Alter und den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung (siehe 3.2.5.), dem Alter und den postoperativen Schmerzen (siehe 3.3.4.), den Ergebnissen der experimentellen Schmerzempfindlichkeitsmessung und den postoperativen Schmerzen in der gesamten Stichprobe (siehe 3.4.1.) und in homogenen Untergruppen (siehe 3.4.3.), wurde mithilfe der **Korrelation nach Pearson** getestet. Die Unterschiede zwischen Patientinnen mit chronischen Schmerzen gegenüber ohne chronischen Schmerzen bezüglich der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung wurden mit **t-Tests nach Student** getestet (siehe 3.2.6.). Die Beziehung zwischen der postoperativen Analgetikaeinnahme (eingeteilt in vier Klassen) und den postoperativen Schmerzen wurde in einer **univariaten Varianzanalyse (ANOVA) ohne Messwiederholungen** getestet (siehe 3.3.5.). Die Beziehung zwischen der Operationsindikation und der experimentellen Schmerzmessung wurde in einer **univariaten Varianzanalyse (ANOVA) ohne Messwiederholungen** getestet (siehe 3.2.6.). Zur Darstellung des Verlaufes der Schmerzintensität während des HNCS-Versuchs (siehe 3.2.4.) und des Verlaufes der postoperativen Schmerzen (siehe 3.3.3.) wurde eine **Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen mit mehreren Innersubjektfaktoren** durchgeführt. Die statistische Auswertung zur Feststellung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Invasivität des operativen Eingriffs und der

Intensität der postoperativen Schmerzen erfolgte in Form einer **Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung, unter Berücksichtigung eines Innersubjektfaktors** (Tag [OP-Tag, 1. postoperativer Tag, 2. postoperativer Tag]) **und eines Zwischensubjektfaktors** (Invasivität [einseitige segmentale Resektion ohne Lymphknoten, einseitige Mastektomie ohne Lymphknoten, bilaterale Operation ohne Lymphknoten]) (siehe 3.3.6.). Dargestellt wurde der Zusammenhang daraufhin mithilfe einer nachgeordneten **univariaten Varianzanalyse (ANOVA)** (siehe 3.3.6.). Zur Korrektur bei multiplen Testungen wurde der posthoc-Test nach Bonferroni eingesetzt. Zur Testung der Unabhängigkeit des Schmerzintensitätsscores und des HNCS-Effekts als Prädiktoren des postoperativen Schmerzes wurde eine **lineare Regressionsanalyse** verwendet (siehe 3.4.1.).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Beschreibung der Stichprobe

Die wichtigsten Charakteristika der Stichprobe (n = 80) wurden in Tabelle 2 aufgeführt.

		n	Mittelwert ± Standardabweichung oder % der Gesamtstichprobe
Alter [Jahre] <sup>1</sup>		80	56,54 ± 12,47
Operationsindikation <sup>2</sup>	Kein Tumor	6	7,5 %
	Präkanzerose	11	13,8 %
	Mammakarzinom	63	78,8 %
Operativer Eingriff <sup>3</sup>	Einseitige segmentale Resektion	54	67,5 %
	ohne Lymphknotenektomie	52	
	mit Lymphknotenektomie	2	
	Einseitige Mastektomie	12	15 %
	ohne Lymphknotenektomie	10	
	mit Lymphknotenektomie	2	
Beidseitige Operation	14	17,5 %	
ohne Lymphknotenektomie	11		
mit Lymphknotenektomie	3		
Herkunft <sup>4</sup>	Deutschland	77	96,25 %
	Spanien	1	1,25 %
	Polen	1	1,25 %
	Eritrea	1	1,25 %
Blutdruck [mmHg] <sup>5</sup>	Systolisch	80	125,49 ± 16,74
	Diastolisch	80	69,87 ± 10,10
Chronische Schmerzen <sup>6</sup>	Nein	66	82,5 %
	ja	14	17,5 %
Psychologische Kofaktoren <sup>7</sup>	PCS (total) [0-52]	76	17,68 ± 11,54
	BDI [0-63]	74	7,80 ± 6,34
	STAI Zustandsangst [20-80]	71	48,54 ± 12,44
	STAI Eigenschaftsangst [20-80]	71	39,93 ± 9,72



**Tabelle 2: Beschreibung der Stichprobe.** <sup>1</sup> Das Alter der Patientinnen lag zwischen 18 und 86 Jahren. <sup>2</sup> Die Operationsindikationen unterteilen sich in drei Untergruppen nämlich Patientinnen ohne einen Tumor, die aufgrund einer Makromastie oder aufgrund ihres Wunsches einer angleichenden Reduktion nach Mammakarzinom der kontralateralen Brust operiert wurden, Patientinnen mit einer Präkanzerose in der Brust und Patientinnen mit einem Mammakarzinom. <sup>3</sup> Der operative Eingriff wurde je nach Befund in verschiedener Form durchgeführt: brusterhaltend als einseitige segmentale Resektion; einseitige Mastektomie oder beidseitige Operation. Je nach Dignität und Befund des Wächterlymphknotens im Schnellschnitt wurde zusätzlich eine Lymphknotenektomie durchgeführt. <sup>4</sup> Der größte Anteil der Frauen kam aus Deutschland. <sup>5</sup> Der Blutdruck wurde erhoben, um zu prüfen, ob dieser im Normalbereich lag, da erhöhter Blutdruck mit niedrigerer Schmerzwahrnehmung einher geht (Duschek et al. 2007). <sup>6</sup> Nach den Kriterien von Breivik et al. 2006 (Schmerzen in einer Körperregion, mindesten sechs Monate, Schmerzintensität mindestens 5 auf der NRS von 0 bis 10, an mindesten 15 Tagen im Monat) litt ein Teil der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation unter chronischen Schmerzen, d.h. Schmerzen die seit mindestens 6 Monaten an mindestens 15 Tagen im Monat vorhanden waren und mit einer Schmerzintensität von mindestens 5 auf einer Skala zwischen 0 und 10 bewertet wurden. Dabei handelte es sich um Gelenkschmerzen (n = 9), Rückenschmerzen (n = 5), Schmerzen im Gastrointestinaltrakt (n = 2), Kopfschmerzen (n = 1) und Beinschmerzen (n = 1). Fünf Patientinnen litten an chronischen Schmerzen in zwei Regionen. <sup>7</sup> Auch die psychologischen Kofaktoren wurden erhoben, um den mentalen Zustand der Patientinnen zur Zeit der experimentellen Schmerzmessung zu eruieren.

### 3.2. Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung

Präoperativ wurde eine ausführliche experimentelle Schmerzmessung durchgeführt. Es wurden Schmerzschwellen (Hitzeschmerzschwelle, Pinprickschmerzschwelle, Druckschmerzschwelle) erhoben. Außerdem sollten die Patientinnen Schmerzintensitäten (Hitzereize, Pinprickreize) auf einer Skala von 0 bis 100 bewerten. Darüber hinaus wurde als Maß für die zeitliche Summation die Pinprick-Windup-Ratio gemessen sowie als Maß für die Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung ein Versuch mit heterotoper noxischer konditionierender Stimulation (HNCS) durchgeführt.

### 3.2.1. Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung

Die Ergebnisse der ersten drei Unterpunkte der experimentellen Schmerzmessung (Schmerzschwellen, Schmerzintensitätsbewertungen, Windup) sind in Tabelle 3 dargestellt; die Ergebnisse der HNCS werden in Abschnitt 3.2.4. beschrieben.

	Experimentelle Schmerzmessung	n	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Schmerzschwellen	Hitzeschmerzschwelle [°C]	80	46,97 $\pm$ 3,17
	Pinprickschmerzschwelle [mN]	80	120,54 $\pm$ 130,58
	Druckschmerzschwelle [kg/cm <sup>2</sup> ]	77	5,12 $\pm$ 1,60
Schmerzintensität	Hitzereiz 45 °C für 7 s [0-100]	80	43,12 $\pm$ 22,21
	Hitzereiz 46 °C für 7 s [0-100]	80	50,61 $\pm$ 23,43
	Hitzereiz 47 °C für 7 s [0-100]	80	61,98 $\pm$ 22,96
	Pinprick 256 mN [0-100]	80	22,29 $\pm$ 18,53
	Pinprick 512 mN [0-100]	80	29,57 $\pm$ 22,34
Windup	Pinprick-Windup-Ratio 256 mN	77	2,21 $\pm$ 1,61

**Tabelle 3: Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung.** Die Tests wurden mit allen Patientinnen präoperativ durchgeführt (n = 80). In der Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Tests aufgeführt. Bei drei Patientinnen wurde die Druckschmerzschwelle nicht erhoben, da das Gerät nicht zur Verfügung stand. Die Bewertung der Hitzereize von 43, 44, 48 und 49 °C (siehe 2.4.2.) wurde nicht ausgewertet, da hier die Teilnehmeranzahl zu gering war. Die fehlenden Werte bei der Windup-Ratio (Quotient aus der Schmerzintensitätsbewertung von Pinprickserien und Pinprickeinzelreizen) beruht darauf, dass hier drei Patientinnen 0 für die Pinprickeinzelreize angaben, so dass sich kein Quotient berechnen lässt.

### 3.2.2. Berechnung der experimentellen Schmerzscores

Aus den Ergebnissen der Schmerztests für die Schmerzschwellen und die Schmerzintensität (Tabelle 3) wurden zwei Scores berechnet, der Schmerz-Schwellen-Score und der Schmerz-Intensitäts-Score. Sie stellen über mehrere Schmerzmodalitäten

kombinierte Maße für die individuelle Schmerzschwelle und die individuelle Schmerzintensitätsbewertung dar. Die Verwendung solcher Scores erlaubt es, mehrere Schmerzmodalitäten in die Auswertung einfließen zu lassen und gleichzeitig die bei multiplen Testungen notwendig werdende statistische Korrektur niedrig zu halten.

Zur Berechnung des experimentellen Schmerz-Schwellen-Scores wurden zunächst die gemessenen Pinprickschmerzschwellen logarithmiert, da diese sich stark rechts schief verteilten. Anschließend wurde der Mittelwert aus den jeweiligen standardisierten Z-Werten der Hitzeschmerzschwelle, der logarithmierten Pinprickschmerzschwelle und der Druckschmerzschwelle errechnet.

Die experimentellen Schmerz-Intensitäts-Scores wurden ähnlich berechnet. Zunächst wurden wiederum die Schmerzbewertungen der Pinprickreize logarithmiert. Dann wurde der Mittelwert aus den jeweiligen standardisierten Z-Werten der Schmerzbewertungen der Hitzereize bei 45, 46 und 47 °C und den logarithmierten Schmerzbewertungen der Pinprickreize bei 256 und 512 mN errechnet.

### 3.2.3. Berechnung der Pinprick-Windup-Ratio

Die Windup-Ratio wurde aus dem Quotient des Mittelwerts der Schmerzintensitätsbewertungen der drei Pinprickserien bei 256 mN und des Mittelwerts der Schmerzintensitätsbewertungen der drei Pinprickeinzelreize bei 256 mN berechnet. N beträgt nur 77, da 3 Patientinnen die Pinprickeinzelreize mit 0 bewerteten und sich daher kein Quotient berechnen lässt.

### 3.2.4. Ergebnisse der HNCS

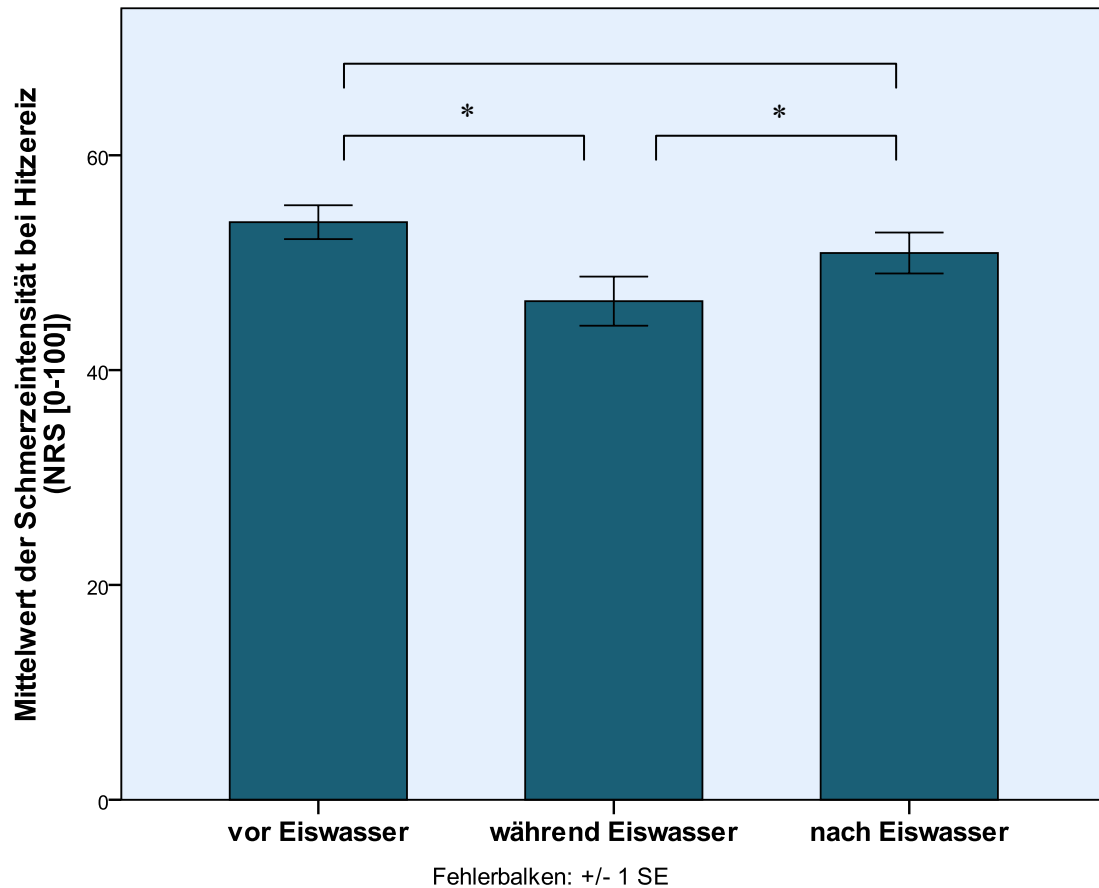
In der vorliegenden Studie wurde getestet, ob die durch einen Testreiz (60 Sekunden dauernder Hitzeschmerzreiz) am linken Unterarm ausgelöste Schmerzempfindung durch gleichzeitige Anwendung eines heterotopen noxischen konditionierenden Reizes (Kältereiz an der rechten Hand) verändert wird (Abbildung 8). Der Testreiz wurde

individuell adaptiert, indem in einem Vortest die Temperatur ermittelt wurde, die eine Schmerzintensitätsbewertung durch die Patientin von etwa 60 auf der Skala von 0 bis 100 erreicht ( $46,1 \pm 1,3$  °C). Der noxische konditionierende Reiz bestand daraus, dass die rechte Hand bis zum Handgelenk in kaltes Wasser getaucht wurde. Für das kalte Wasser wurde eine Temperatur gewählt, die nach 30 Sekunden mit einer Schmerzintensität mindestens 30 auf der Skala zwischen 0 und 100 bewertet wurde und für eine Dauer von 90 Sekunden ertragen wurde ( $11,5 \pm 3,5$  °C).

Der 60 Sekunden dauernde Hitzeschmerzreiz wurde vor, während und 5 Minuten nach dem Eintauchen der anderen Hand in kaltes Wasser bewertet. Die Schmerzintensitätsbewertung erfolgte in Intervallen von 10 Sekunden. Der daraus errechnete Mittelwert betrug vor Anwendung des Kaltwasserreizes  $53,77 \pm 14,01$  auf der NRS, während Anwendung des Kaltwasserreizes  $46,46 \pm 20,32$  auf der NRS und fünf Minuten nach Ende des Kaltwasserreizes  $50,90 \pm 16,95$  auf der NRS (Abbildung 9).

Bei einer Patientin wurde die Pausenzeit während des HNCS-Versuchs nicht korrekt eingehalten, daher beträgt die Fallzahl des HNCS-Versuchs nur 79. Um statistisch einen Unterschied zwischen den angegebenen Schmerzintensitäten des Testreizes *vor*, *während* und *nach* dem konditionierenden Reiz zu prüfen, wurde eine ANOVA durchgeführt. Eine ANOVA mit Messwiederholung (Innersubjektfaktor: Zeit [*vor*, *während*, *nach* Kaltwasserreiz]) zeigte einen signifikanten Effekt ( $F[1,80] = 11,57$ ,  $p < 0,001$ ) auf die Schmerzintensität des Testreizes.

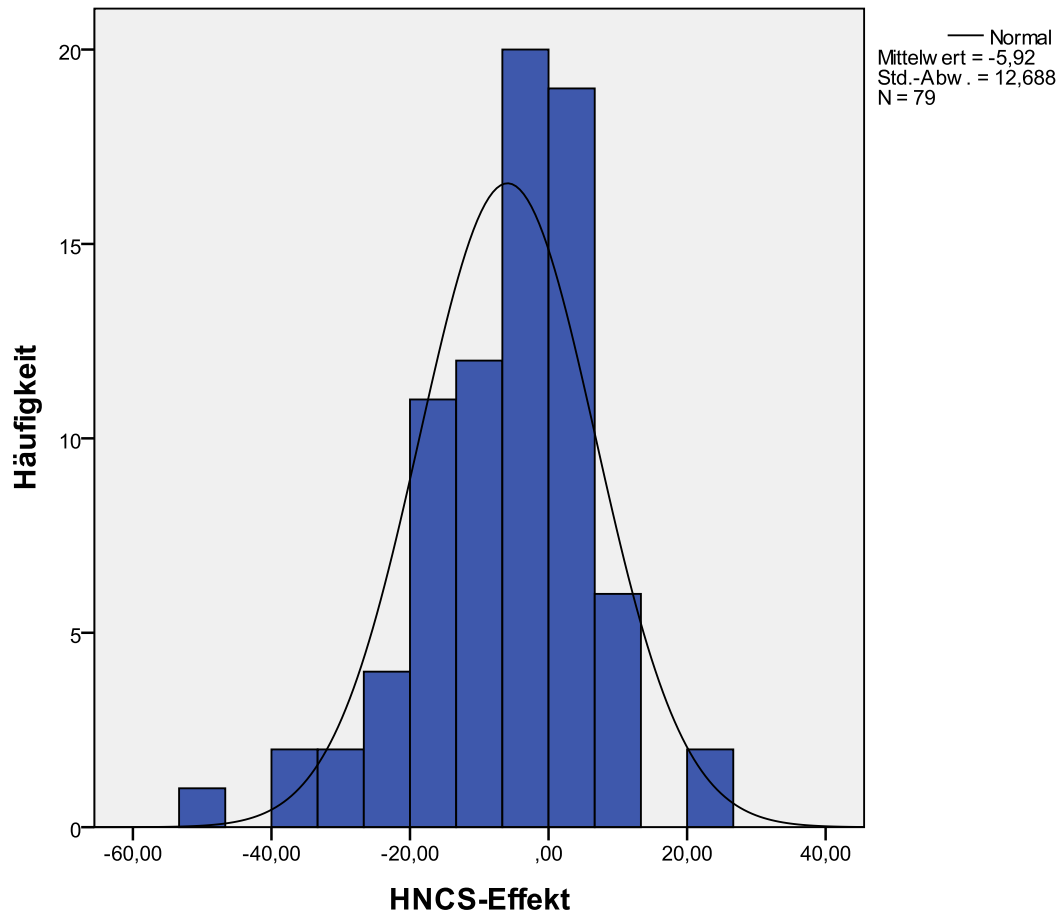
In den posthoc-Tests (Bonferroni) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Hitzeschmerzbewertung *vor* und *während* des Kaltwasserreizes ( $p < 0,05$ ) und zwischen der Hitzeschmerzbewertung *während* und *nach* Kaltwasser ( $p < 0,05$ ), aber nicht zwischen der Hitzeschmerzbewertung *vor* und *nach* Kaltwasser (n.s.). Obwohl die Hitzeschmerzbewertungen *vor* und *nach* Kaltwasser nicht signifikant unterschiedlich waren, war die Bewertung nach Kaltwasser gegenüber der vor Kaltwasser etwas reduziert.



**Abbildung 9: Balkendiagramm zu Schmerzbewertungen beim HNCS-Test.** Die Balken stehen für die Mittelwerte der Schmerzbewertungen des Hitzeereizes *vor*, *während* und *nach* Kaltwasser. Die Fehlerbalken stellen den Standardfehler des Mittelwerts (SE, standard error) dar.  
\*  $p < 0,05$  (2-seitig) im posthoc-Test (Bonferroni).

Dies könnte auf einen zum Zeitpunkt der „nach“-Messung noch andauernden Effekt der HNCS auf die Hitzeschmerzbewertung hindeuten. Alternativ könnte es sich aber auch um eine HNCS-unabhängige Habituation handeln. Wir entschlossen uns daher, den HNCS-Effekt zu quantifizieren als: NRS-Wert des Testreizes *während* Kaltwasser minus Mittelwert der NRS-Werte der Testreize *vor* und *nach* Kaltwasser. Der mittlere HNCS-Effekt beträgt hiernach  $-5,92 \pm 12,69$  Punkte auf der NRS.

Im folgenden Histogramm (Abbildung 10) ist die Verteilung des HNCS-Effekts abgebildet.



**Abbildung 10: Verteilung des HNCS-Effekts.** Der HNCS-Effekt ist gleichmäßig glockenförmig verteilt. Das Minimum und Maximum liegt bei -49,83 und 24,17. Ein negativer Wert beschreibt eine Reduktion der Schmerzhaftigkeit des Testreizes während HNCS.

Die Größe des HNCS-Effekts korrelierte nicht mit der Temperatur des Kaltwasserbades ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,07$ ). Die Patientinnen bewerteten auch die Schmerzhaftigkeit des Kaltwassers (siehe Abbildung 8), einmal während des Vorversuchs zur Feststellung der geeigneten Wassertemperatur (Bewertung des Kaltwassers alle 10 Sekunden während des 90 Sekunden dauernden Eintauchens, Gesamtmittelwert:  $49,30 \pm 14,98$ ) und einmal unmittelbar nach Ende des Hitzeschmerzreizes während der Kaltwasserapplikation ( $46,99 \pm 17,60$ ). Keine der beiden Schmerzbewertungen des Kaltwassers korrelierte signifikant mit dem HNCS-Effekt (vor:  $r = 0,02$ ,  $p = 0,85$ ; nach:  $r = 0,20$ ,  $p = 0,08$ ).

### 3.2.5. Korrelationen der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung mit dem Alter

Die Altersspanne der Patientinnen lag zwischen 18 und 86 Jahren. Um Zusammenhänge zwischen Alter und der experimentellen Schmerzmessung zu prüfen, wurde eine bivariate Korrelation des Alters mit den Parametern der experimentellen Schmerzmessung durchgeführt (Tabelle 4). Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge.

	Alter	
	Korrelationskoeffizient nach Pearson	n
Schmerz-Schwellen-Score	0,12	80
Schmerz-Intensitäts-Score	-0,06	80
Windup-Ratio	0,13	77
HNCS-Effekt	0,17	79

**Tabelle 4: Korrelation der experimentellen Schmerzmessung mit dem Alter.** Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Alter der Patientinnen und den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung (Schmerz-Schwellen-Score, Schmerz-Intensitäts-Score, Windup-Ratio, HNCS-Effekt).

### 3.2.6. Gruppenunterschiede der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung nach Operationsindikation und vorbestehenden chronischen Schmerzen

In der vorliegenden Studie wurde bei den meisten Patientinnen die Brustoperation wegen eines Mammakarzinoms vorgenommen. Bei einem Teil der Patientinnen war die Indikation aber eine Präkanzerose oder die Operation fand aus nicht-maligner Indikation statt (Tabelle 2). Um mögliche Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei der experimentellen Schmerzmessung zu erkennen wurden die Werte für den Schmerz-Schwellen-Score, den Schmerz-Intensitäts-Score, die Windup-Ratio und den HNCS-Effekt in Tabelle 5 aufgelistet.

	Kein Tumor (n = 6)	Präkanzerose (n = 11)	Mammakarzinom (n = 63)
Schmerz-Schwellen-Score	-0,40 ± 0,56	-0,13 ± 0,78	0,32 ± 0,65
Schmerz-Intensitäts-Score	0,16 ± 0,61	-0,17 ± 0,92	0,02 ± 0,81
Windup-Ratio	2,75 ± 2,21	2,21 ± 0,85	2,16 ± 1,65
HNCS-Effekt	-2,92 ± 12,87	-3,09 ± 18,74	-6,71 ± 11,48

**Tabelle 5: Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung gegliedert nach Operationsindikation.**

Da sich geringe Unterschiede zwischen den Werten zeigten, wurde der Einfluss der Operationsindikation auf die Ergebnisse der präoperativen experimentellen Schmerzmessung in einer ANOVA getestet. In der univariaten ANOVA (Zwischensubjektfaktor: Operationsindikation, 3 Stufen) fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, weder für die Schmerz-Schwellen-Scores ( $F[2,77] = 1,189$ , n.s.) noch für die Schmerz-Intensitäts-Scores ( $F[2,77] = 0,141$ , n.s.), noch für die Windup-Ratio ( $F[2,74] = 0,359$ , n.s.) oder den HNCS-Effekt ( $F[2,76] = 0,503$ , n.s.).

Des Weiteren habe ich getestet, ob vorbestehende chronische Schmerzen einen Einfluss auf die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung haben. Auch hier sind die Testwerte relativ ähnlich (siehe Tabelle 6).

	Keine vorbestehenden chronischen Schmerzen (n = 66)	Vorbestehen chronischer Schmerzen (n = 14)
Schmerz-Schwellen-Score	-0,02 ± 0,69	-0,05 ± 0,56
Schmerz-Intensitäts-Score	-0,02 ± 0,82	0,10 ± 0,78
Windup-Ratio	2,20 ± 1,58	2,27 ± 1,80
HNCS-Effekt	-0,614 ± 13,02	-4,87 ± 11,39

**Tabelle 6: Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung gegliedert nach Vorbestehen chronischer Schmerzen.**



Dazu wurden ungepaarte T-Tests verwendet. Ob die Patientinnen an chronischen Schmerzen litten oder nicht, stand in keinem Zusammenhang mit dem experimentellen Schmerz-Schwellen-Score (keine chronischen Schmerzen  $-0,02 \pm 0,69$ , chronische Schmerzen  $-0,05 \pm 0,56$ ,  $T[78] = 2,28$ , n.s.) oder dem experimentellen Schmerz-Intensitäts-Score (keine chronischen Schmerzen  $-0,02 \pm 0,82$ , chronische Schmerzen  $0,10 \pm 0,78$ ,  $T[78] = 0,10$ , n.s.). Auch in der Windup-Ratio (keine chronischen Schmerzen  $2,20 \pm 1,58$ , chronische Schmerzen  $2,27 \pm 1,80$ ,  $T[75] = 0,01$ , n.s.) und dem HNCS-Effekt (keine chronischen Schmerzen  $-6,14 \pm 13,02$ , chronische Schmerzen  $-4,87 \pm 11,39$ ,  $T[77] = 0,18$ , n.s.) fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

### 3.3. Postoperative Schmerzen

#### 3.3.1. Mittelwerte und Standardabweichungen der postoperativen Schmerzen

Nach der Operation wurden die Patientinnen am OP-Tag, am ersten postoperativen Tag und am zweiten postoperativen Tag nach ihren Schmerzen im Operationsgebiet befragt. Sie wurden gebeten den Schmerz in Ruhe, bei Belastung und den Maximalschmerz auf einer Skala zwischen 0 und 10 anzugeben (Tabelle 7, Abbildung 11).

		Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Median
OP-Tag	Ruhschmerz [0-10]	3,18 $\pm$ 2,85	3,00
	Belastungsschmerz [0-10]	4,87 $\pm$ 2,68	5,00
	Maximalschmerz [0-10]	5,64 $\pm$ 2,75	6,00
Post-OP-Tag 1	Ruhschmerz [0-10]	1,28 $\pm$ 1,65	0,25
	Belastungsschmerz [0-10]	3,23 $\pm$ 2,56	3,00
	Maximalschmerz [0-10]	4,21 $\pm$ 2,90	4,00
Post-OP-Tag 2	Ruhschmerz [0-10]	1,09 $\pm$ 1,59	0,00
	Belastungsschmerz [0-10]	2,30 $\pm$ 2,32	2,00
	Maximalschmerz [0-10]	3,90 $\pm$ 2,86	3,50

**Tabelle 7: Ergebnisse der Erhebung der postoperativen Schmerzen.** Die Patientinnen (n = 80) wurden am Tag der Operation und am ersten und zweiten postoperativen Tag zu ihren Schmerzen im Operationsgebiet befragt, die sie auf einer Skala von 0 bis 10 angaben.

### 3.3.2. Berechnung von Tagesmittelwerten und Tagesmedianen

Zur besseren Übersicht bei der Auswertung der postoperativen Schmerzen und ihrer Beziehungen zu den präoperativ erhobenen Parametern wurde aus den Werten für Ruhe-, Belastungs- und Maximal-Schmerz jeweils ein Mittelwert für den Schmerz am OP-Tag ( $4,56 \pm 2,56$ ), am ersten postoperativen Tag ( $2,90 \pm 2,13$ ) und am zweiten postoperativen Tag ( $2,45 \pm 2,00$ ) errechnet. Entsprechend wurden die Mediane für den OP-Tag (4,87), den ersten postoperativen Tag (3,23) und den zweiten postoperativen Tag (2,29) errechnet.

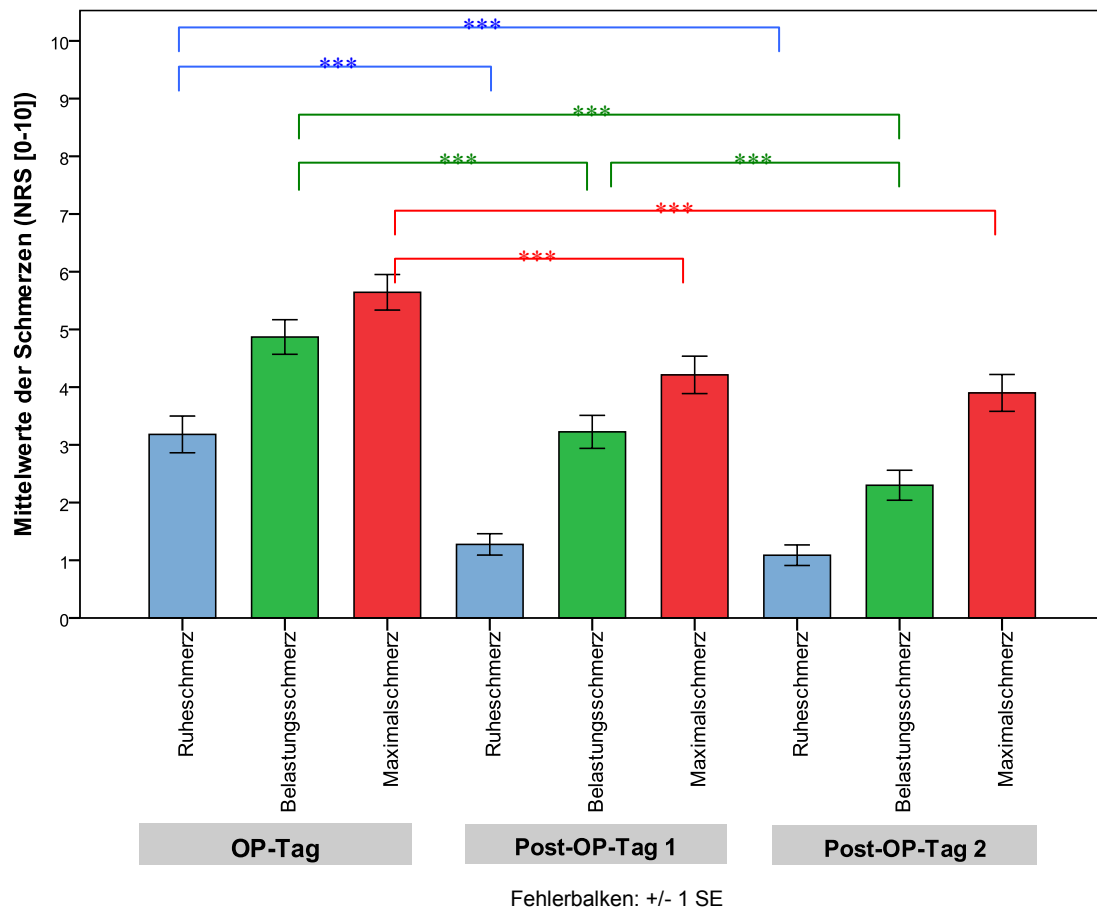
### 3.3.3. Verlauf der postoperativen Schmerzen

Die postoperativen Schmerzen der Patientinnen nahmen in den ersten drei Tagen nach der Operation stetig ab. Dies zeigt sich sowohl an den einzelnen Bewertungen für Ruhe-, Belastungs- und Maximalschmerz (Abbildung 11) als auch an den Mittelwerten der Schmerzen (Abbildung 12).

Die übergeordnete ANOVA mit Messwiederholung (Innersubjektfaktoren: Tag [OP-Tag, Post-OP-Tag 1 und Post-OP-Tag 2] und Schmerzmaß [Ruhe-, Belastungs- und Maximalschmerz] zeigte einen signifikanten Haupteffekt von Tag ( $F[1,78] = 49,55$ ,  $p < 0,001$ , posthoc: OP-Tag und Post-OP-Tag 1  $p < 0,001$ , OP-Tag und Post-OP-Tag 2  $p < 0,001$ , Post-OP-Tag 1 und Post-OP-Tag 2  $p < 0,001$ ) und von Schmerzmaß ( $F[1,66] = 169,36$ ,  $p < 0,001$ , posthoc: Ruhe- und Belastungsschmerz  $p < 0,001$ , Ruhe- und Maximalschmerz  $p < 0,001$ , Belastungs- und Maximalschmerz  $p < 0,001$ ).

Der Verlauf der einzelnen Bewertungen in Ruhe-, Belastungs- und Maximalschmerz an den drei Tagen wurden in ANOVAs mit Messwiederholungen (Innersubjektfaktor: Tag [OP-Tag, Post-OP-Tag 1, Post-OP-Tag 2]) getestet. Für den Ruheschmerz ( $F[1,37] = 41,03$ ,  $p < 0,001$ , posthoc: OP-Tag und erster postoperativer Tag  $p < 0,001$ , OP-Tag und zweiter postoperativer Tag  $p < 0,001$ , erster und zweiter postoperativer Tag n.s.), für den Belastungsschmerz ( $F[1,86] = 49,37$ ,  $p < 0,001$ , posthoc: OP-Tag und erster postoperativer Tag  $p < 0,001$ , OP-Tag und zweiter postoperativer Tag  $p < 0,001$ , erster

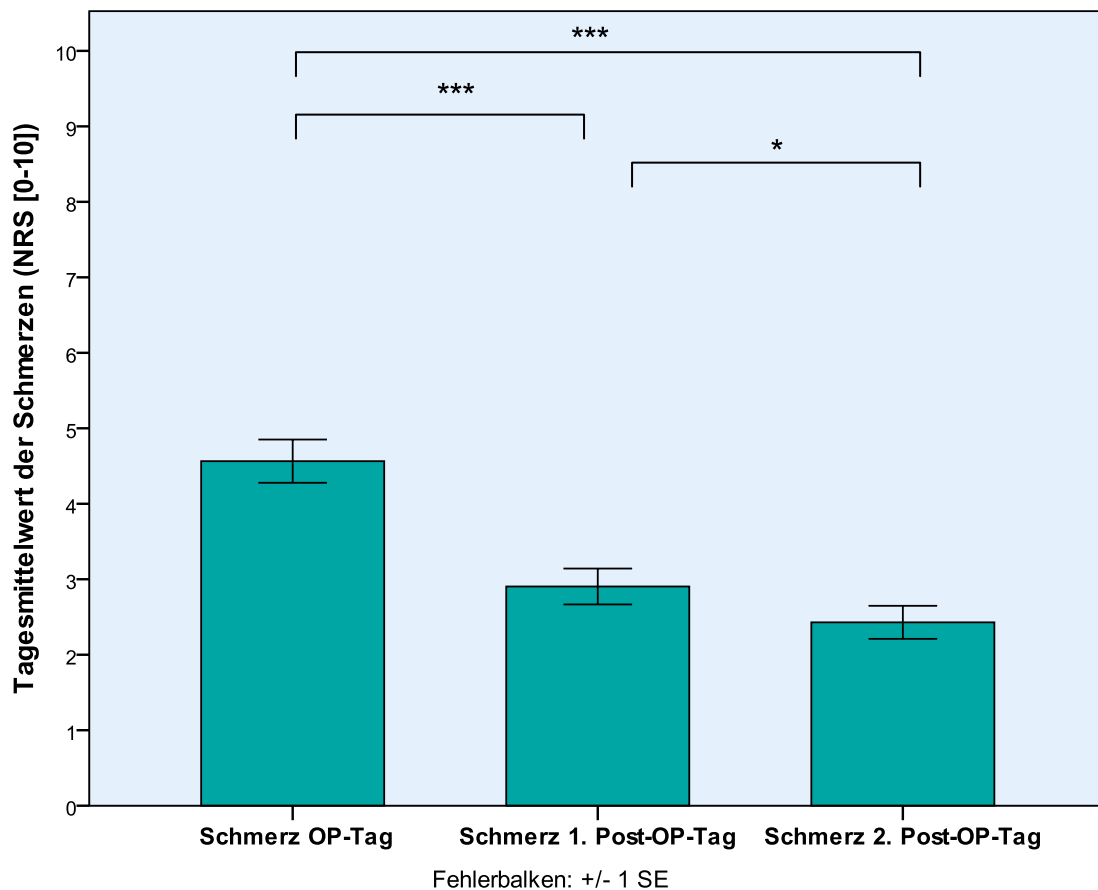
und zweiter postoperativer Tag  $p < 0,001$ ] und auch für den Maximalschmerz ( $F[1,88] = 17,32$ ,  $p < 0,001$ , posthoc: OP-Tag und erster postoperativer Tag  $p < 0,001$ , OP-Tag und zweiter postoperativer Tag  $p < 0,001$ , erster und zweiter postoperativer Tag n.s.) zeigte sich ein signifikanter Effekt.



**Abbildung 11: Verlauf der postoperativen Schmerzen in Einzelwerten.** Im Diagramm sind die Mittelwerte der einzelnen postoperativen Schmerzangaben der Patientinnen am Operationstag und am ersten und zweiten postoperativen Tag gezeigt. Die blauen Balken stehen für den angegebenen Ruhschmerz, die grünen Balken für den Belastungsschmerz (z.B. beim Heben des Armes) und die roten Balken für den Maximalschmerz. \*\*\*,  $p < 0,001$  (posthoc-Test nach Bonferroni).

Der Verlauf der Mittelwerte der postoperativen Schmerzen wurde am OP-Tag und den ersten beiden postoperativen Tage ebenso in einer ANOVA mit Messwiederholung getestet (Innersubjektfaktor: Zeit [OP-Tag, Post-OP-Tag 1, Post-OP-Tag 2]) und zeigte

einen signifikanten Effekt ( $F[1,78] = 49,55$ ,  $p < 0,001$ , posthoc: Schmerz am OP-Tag und am Post-OP-Tag 1  $p < 0,001$ , Schmerz am Post-OP-Tag 1 und 2  $p < 0,05$ , Schmerz am OP-Tag und am Post-OP-Tag 2  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 12: Verlauf der postoperativen Schmerzen in Tagesmittelwerten.** Die Balken stellen die Tagesmittelwerte der Schmerzen am Operationstag und am ersten und zweiten postoperativen Tag dar, die die Patientinnen auf der NRS von 0 bis 10 angaben. \*. Die Messwerte unterscheiden sich im posthoc-Test nach Bonferroni auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant voneinander. \*\*\*. Die Messwerte unterscheiden sich im posthoc-Test nach Bonferroni auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig) signifikant voneinander.

### 3.3.4. Korrelationen zwischen postoperativen Schmerzen und Alter

In unserer Studie korrelierte der Schmerz am OP-Tag nicht mit dem Alter ( $r = -0,10$ ,  $p = 0,359$ ). Am ersten und zweiten postoperativen Tag zeigten sich dagegen signifikante Korrelationen (beide  $r = -0,36$ ,  $p < 0,01$ ).

### 3.3.5. Postoperative Analgetikaeinnahme und deren Verhältnis zu postoperativen Schmerzen

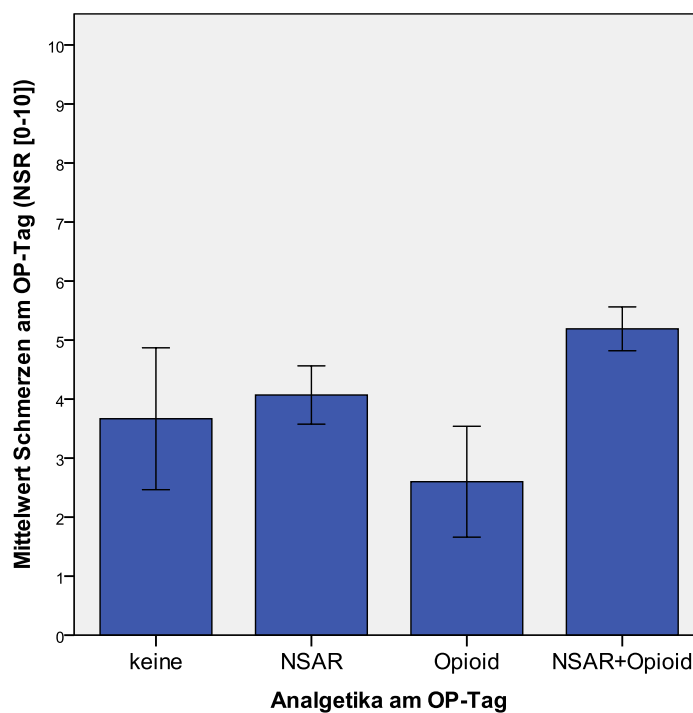
Die Patientinnen erhielten nach ärztlicher Einschätzung und individuellem Bedarf postoperativ NSAR (Nicht-Steroidale Antirheumatika: Paracetamol *Benuron*®, Ibuprofen *Iburatiopharm*®, Metamizol *Novalgin*®) und/oder Opioide (Piritramid *Dipidolor*®, Hydromorphon *Palladon*®, Oxycodon und Naloxon *Targin retard*®).

	OP-Tag		Post-OP-Tag 1		Post-OP-Tag 2	
	n	Prozent [%]	n	Prozent [%]	n	Prozent [%]
Keine	3	3,8	10	12,5	6	7,5
Nur NSAR	29	36,3	60	75,0	61	76,3
Nur Opioid	5	6,3	0	0,0	0	0,0
NSAR + Opioid	43	53,8	10	12,5	13	16,3

**Tabelle 8: Postoperative Analgetikaeinnahme.** In der Tabelle ist dargestellt, wie viele Patientinnen (und welchen Prozentsatz sie in der Gesamtgruppe ausmachen) am Operationstag, am ersten postoperativen Tag und am zweiten postoperativen Tag keine Analgetika, NSAR (=Nicht-Steroidale Antirheumatika), Opioide oder NSAR und Opioide zu sich nahmen.

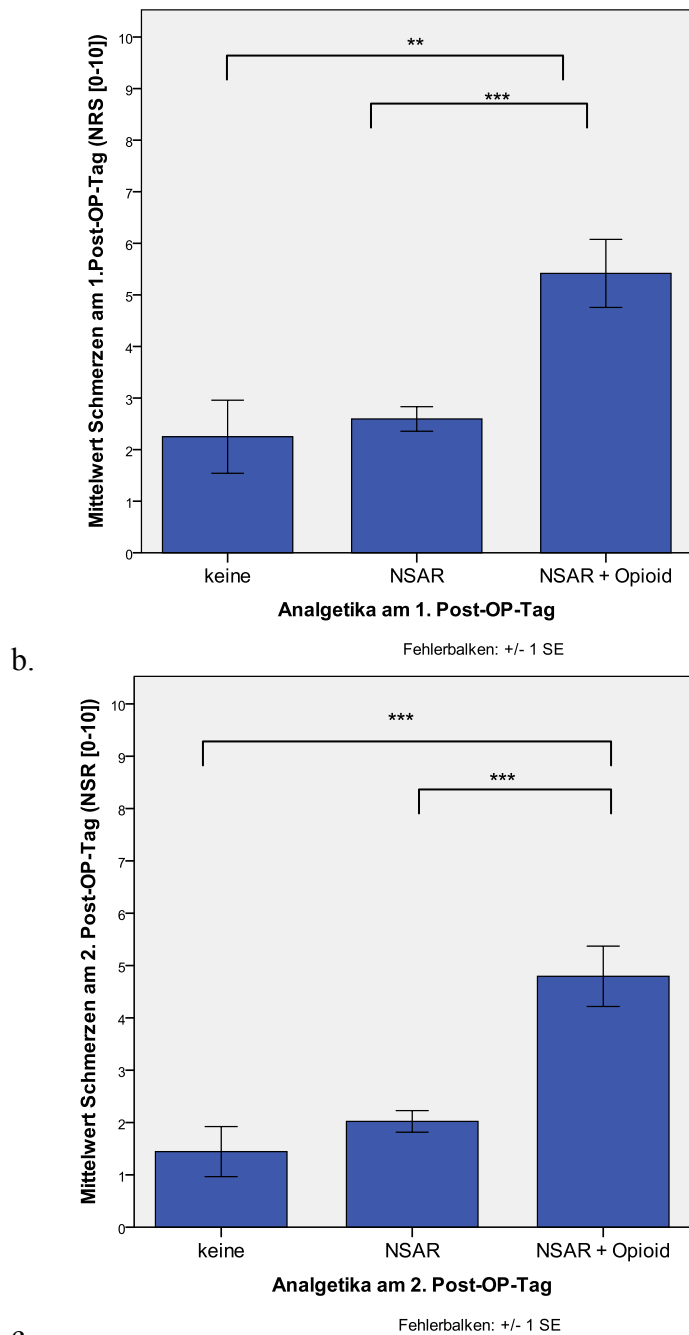
Um die Beziehung zwischen Analgetikaeinnahme und postoperativen Schmerzen zu prüfen, wurde für die Analgetikaeinnahme eine Klassifikation erstellt. Keine Analgetikaeinnahme entsprach dem Wert 0, Einnahme von NSAR dem Wert 1, Einnahme von Opioiden dem Wert 2 und Einnahme von NSAR und Opioiden dem Wert 3. Anschließend wurde mit einer ANOVA tageweise der Zusammenhang zwischen der postoperativen Analgetikaeinnahme und den postoperativen Schmerzen getestet. In der

univariaten ANOVA zeigte sich kein signifikanter Effekt zwischen der klassifizierten Analgetikaeinnahme am OP-Tag und den postoperativen Schmerzen am OP-Tag ( $F[3] = 2,45$ , n.s.). Die Analgetikaeinnahme am ersten postoperativen Tag zeigte dagegen einen signifikanten Zusammenhang mit den Schmerzen am ersten postoperativen Tag ( $F[2] = 9,91$ ,  $p < 0,001$ , posthoc: keine Analgetika und NSAR n.s., keine Analgetika und NSAR + Opioid  $p < 0,01$ , NSAR und NSAR + Opioid  $p < 0,001$ ), und ein ähnlicher Zusammenhang fand sich auch am zweiten postoperativen Tag ( $F[2] = 15,95$ ,  $p < 0,001$ , posthoc: keine Analgetika und NSAR n.s., keine Analgetika und NSAR + Opioid  $p < 0,001$ , NSAR und NSAR + Opioid  $p < 0,001$ ). Zusammengefasst waren an beiden Tagen die Schmerzen am höchsten in der Gruppe, die eine Kombination aus NSAR und Opioiden einnahm (Abbildung 13).



Fehlerbalken: +/- 1 SE

a.



c.

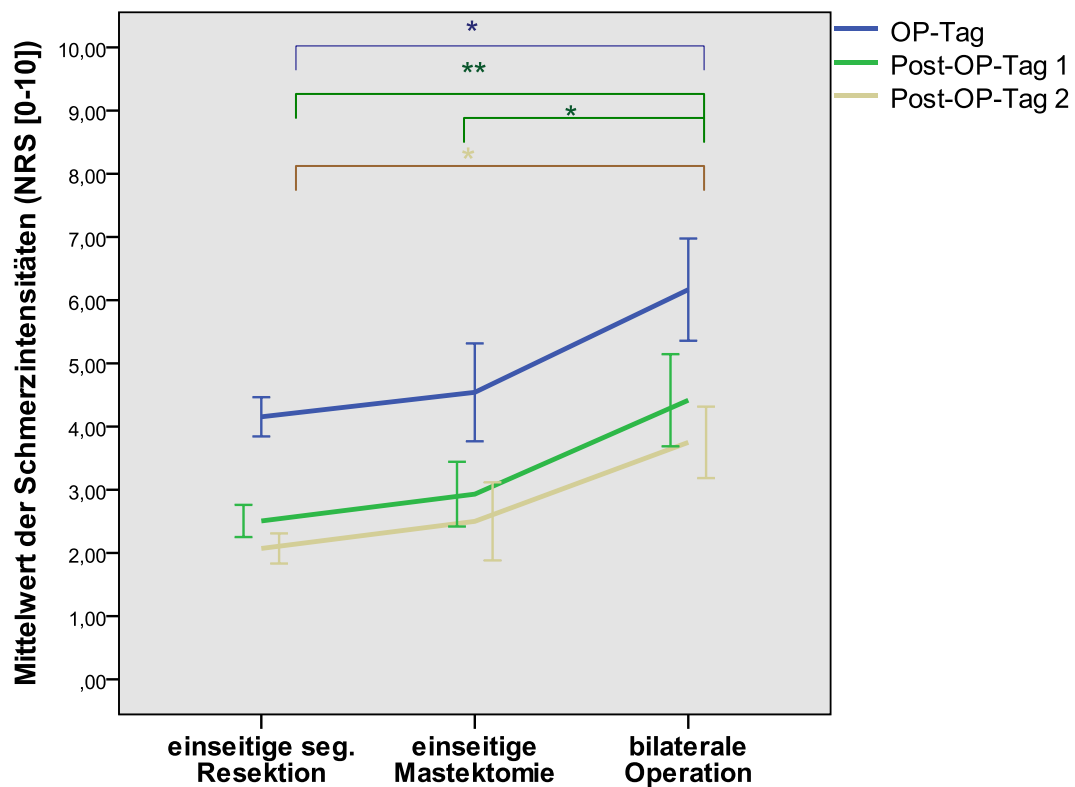
**Abbildung 13: Verhältnis postoperativer Analgetikaeinnahme und postoperativer Schmerzen.** Die ANOVA der postoperativen Schmerzen über die klassifizierte Analgetikaeinnahme wird für den (a) Operationstag ( $F[3] = 2,45$ , n.s.), den (b) ersten postoperativen Tag ( $F[2] = 9,91$ ,  $p < 0,001$ ) und den (c) zweiten postoperativen ( $F[2] = 15,95$ ,  $p < 0,001$ ) dargestellt. Am ersten und zweiten postoperativen Tag wurden von keiner Patientin ausschließlich Opiode eingenommen (siehe Tabelle 8). \*\*. Im posthoc-Test nach Bonferroni besteht eine Signifikanz auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig). \*\*\*. Im posthoc-Test nach Bonferroni besteht eine Signifikanz auf dem Niveau von 0,001 (2-seitig).

### 3.3.6. Gruppenunterschiede der postoperativen Schmerzen nach Invasivität

Die Patientinnen waren unterschiedlichen invasiven Eingriffen ausgesetzt (Tabelle 2). Ich habe hier getestet, ob die Invasivität des Eingriffs einen Einfluss auf den postoperativen Schmerz hat. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Gruppen mit Lymphknotenresektion wurden hier nur drei Gruppen berücksichtigt: Patientinnen, die eine einseitige segmentale Resektion ohne Lymphknotenentfernung erhielten ( $n = 52$ ), Patientinnen, die eine einseitige Mastektomie ohne Lymphknotenentfernung erhielten ( $n = 10$ ), und Patientinnen, die sich einer beidseitigen Operation (segmentale Resektion oder Mastektomie) ohne Lymphknotenentfernung unterzogen ( $n = 11$ ). Für die statistische Auswertung wurde eine ANOVA mit Messwiederholung verwendet (Innersubjektfaktor: Tag [OP-Tag, 1. postoperativer Tag, 2. postoperativer Tag], Zwischensubjektfaktor: Invasivität [einseitige segmentale Resektion ohne Lymphknoten, einseitige Mastektomie ohne Lymphknoten, bilaterale OP ohne Lymphknoten]). Es fand sich ein signifikanter Effekt der Invasivität auf den postoperativen Schmerz ( $F[2] = 9,21$ ,  $p < 0,001$ ).

Zur Darstellung des Effekts unterschiedlich invasiver Eingriffe auf die postoperativen Schmerzen an den drei untersuchten Tagen wurden einfaktorielle ANOVAs durchgeführt (Abbildung 14). Es zeigten sich signifikante Unterschiede im postoperativen Schmerz am OP-Tag ( $F[2,70] = 4,73$ ,  $p < 0,05$ , posthoc: zwischen einseitiger segmentaler Resektion und bilateraler Operation  $p < 0,05$ , einseitiger Mastektomie und bilateraler Operation n.s., einseitiger segmentaler Resektion und einseitiger Mastektomie n.s.), am ersten postoperativen Tag ( $F[2,70] = 8,58$ ,  $p < 0,0001$ , posthoc: zwischen einseitiger segmentaler Resektion und bilateraler Operation  $p < 0,01$ , zwischen einseitiger Mastektomie und bilateraler Operation  $p < 0,05$ , einseitiger segmentaler Resektion und Mastektomie n.s.) und auch am zweiten postoperativen Tag ( $F[2,70] = 7,45$ ,  $p < 0,05$ , posthoc: zwischen einseitiger segmentaler Resektion und bilateraler Operation  $p < 0,05$ , einseitiger Mastektomie und bilateraler Operation n.s., einseitiger segmentaler Resektion und einseitiger Mastektomie n.s.).





Fehlerbalken: +/- 1 SE

**Abbildung 14: Liniendiagramm - postoperative Schmerzen bei unterschiedlich invasiven Eingriffen.** Im Liniendiagramm sind die Mittelwerte der postoperativen Schmerzen am Operationstag, dem ersten postoperativen Tag und dem zweiten postoperativen Tag auf der NRS 0 – 10 in den Untergruppen der Invasivität (einseitige segmentale Reduktion, einseitige Mastektomie, bilaterale Operation jeweils ohne Lymphknotenentfernungen) dargestellt. \*. Die Messwerte unterscheiden sich im posthoc-Test nach Bonferroni auf dem Niveau von  $p < 0,05$  (2-seitig). \*\*. Die Messwerte unterscheiden sich im posthoc-Test nach Bonferroni auf dem Niveau von  $p < 0,01$  (2-seitig).

### 3.4. Vorhersage des postoperativen Schmerzes durch die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung

#### 3.4.1. Korrelationen der Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung mit den postoperativen Schmerzen

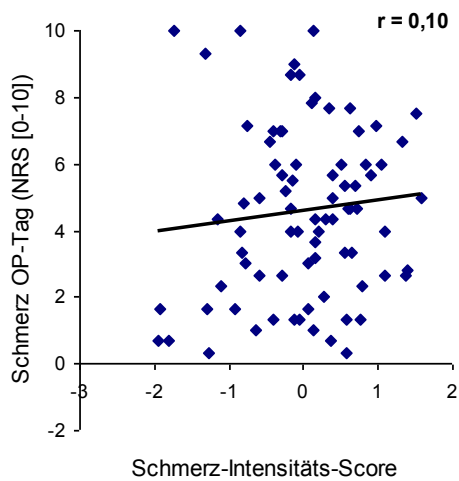
Ob sich die postoperativen Schmerzen in den ersten drei Tagen aufgrund der präoperativen experimentellen Schmerzmessung vorhersagen lassen, wurde mithilfe von bivariaten Korrelationen zwischen den Schmerz-Scores, der Windup-Ratio und dem HNCS-Effekt mit den postoperativen Schmerzen (Tabelle 9) geprüft.

	n	Korrelation nach Pearson		
		Mittelwert Schmerz am OP-Tag	Mittelwert Schmerz am Post-OP-Tag 1	Mittelwert Schmerz am Post-OP-Tag 2
Schmerz-Schwellen-Score	80	0,04	-0,10	-0,14
Schmerz-Intensitäts-Score	80	0,10	0,24*	0,14
Windup-Ratio	77	-0,01	-0,07	-0,12
HNCS-Effekt	79	0,31**	0,23*	0,14

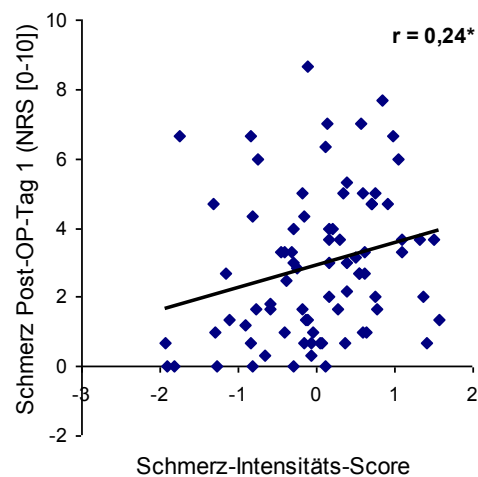
**Tabelle 9: Korrelationen der experimentellen Schmerzparameter mit postoperativen Schmerzen.** Die Tagesmittelwerte der postoperativen Schmerzen am Operationstag, am ersten postoperativen Tag und am zweiten postoperativen Tag (NRS 0-10) wurden mit den Parametern der experimentellen Schmerzmessung (Schmerz-Schwellen-Score, Schmerz-Intensitäts-Score, Windup-Ratio, HNCS-Effekt) korreliert. \*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. \* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Da der Schmerz am ersten postoperativen Tag sowohl durch den Schmerzintensitätsscore als auch durch den HNCS-Effekt vorhergesagt wurde, habe ich eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um zu testen, ob beide Variablen unabhängig voneinander signifikant zur Prädiktion des Schmerzes beitragen. Die Lineare Regressionsanalyse mit Schmerz am ersten postoperativen Tag als abhängige

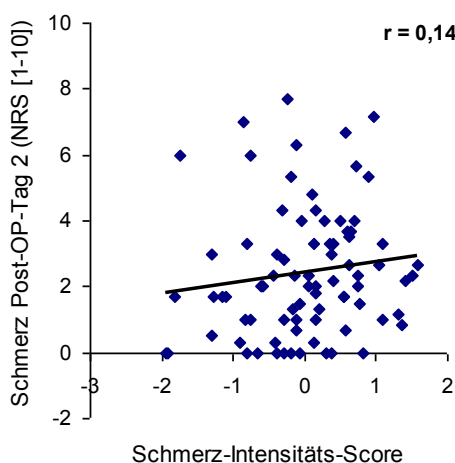
Variable und Schmerz-Intensitäts-Score sowie HNCS-Effekt als unabhängige Variablen zeigte bei Verwendung der Schrittweise-Einschluss-Methode (Kriterien: Einschluss bei  $p < 0,05$ , Ausschluss bei  $p > 0,1$ ), dass nur der Schmerz-Intensitäts-Score die postoperativen Schmerzen am ersten postoperativen Tag auf signifikantem Niveau vorhersagte ( $\beta = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ,  $r^2 = 0,061$ ). Allerdings verfehlte der HNCS-Effekt die Signifikanz nur knapp ( $\beta = 0,20$ ,  $p = 0,072$ ) und beide Variablen zusammen erreichten ein  $r^2$  von 0,101, entsprechend einer Varianzaufklärung von 10,1 %.



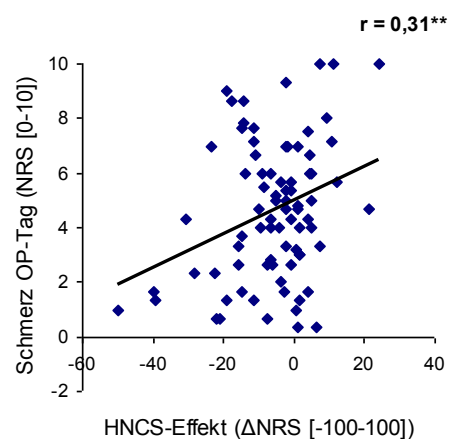
a.



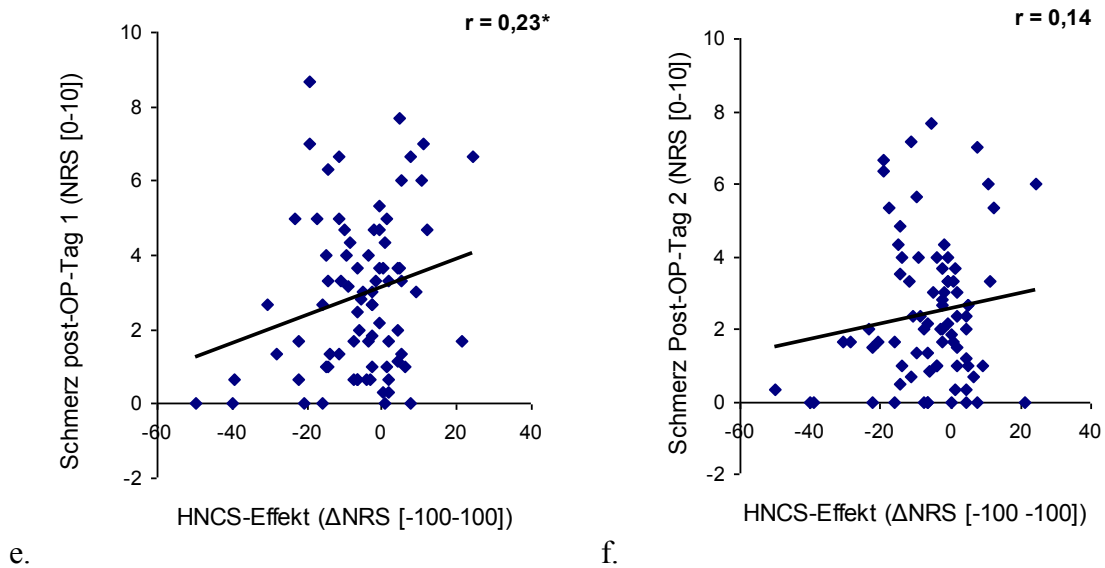
b.



c.



d.



**Abbildung 15 a-f: Korrelationen des Schmerz-Intensitäts-Scores und des HNCS-Effekts mit den postoperativen Schmerzen.** Die Punktstreudiagramme bilden die Korrelationen des Schmerz-Intensitäts-Scores mit dem Schmerz am (a) OP-Tag, (b) ersten postoperativen Tag und (c) zweiten postoperativen Tag ab. Die weiteren Diagramme zeigen die Korrelation zwischen dem HNCS-Effekt und dem Schmerz am (d) OP-Tag, (e) ersten postoperativen Tag und (f) zweiten postoperativen Tag. Der postoperative Schmerz wurde auf einer NRS von 0 bis 10 gemessen, die Bewertung der Testreize in den HNCS-Versuchen erfolgte dagegen auf einer NRS von 0 bis 100.

In Tabelle 10 finden sich die Korrelationen der einzelnen experimentellen Schmerztests, die als Schmerz-Scores zusammengefasst worden waren (siehe 3.3.2.), mit den postoperativen Schmerzen.

	n	Korrelation nach Pearson		
		Mittelwert Schmerz am OP-Tag	Mittelwert Schmerz am Post-OP-Tag 1	Mittelwert Schmerz am Post-OP-Tag 2
Hitzeschmerzschwelle	80	-0,07	-0,12	-0,11
Pinprickschmerzschwelle	80	-0,01	-0,15	-0,08
Druckschmerzschwelle	77	0,14	-0,04	-0,07
Hitzereiz 45 °C für 7 s	80	0,14	0,24*	0,09
Hitzereiz 46 °C für 7 s	80	0,17	0,25*	0,12
Hitzereiz 47 °C für 7 s	80	0,23*	0,29**	0,20
Pinprickreiz 256 mN	80	-0,04	0,19	0,16
Pinprickreiz 512 mN	79	-0,09	0,17	0,19

**Tabelle 10: Korrelation einzelner Unterwerte der experimentellen Schmerzmessung mit postoperativen Schmerzen.** Die Tagesmittelwerte am Operationstag, am ersten postoperativen Tag und am zweiten postoperativen Tag wurden mit den einzelnen Parametern der experimentellen Schmerztests (Hitzeschmerzschwelle, Pinprickschmerzschwelle, Druckschmerzschwelle, Hitzereize bei 45, 46 und 47 °C, Pinprickreiz bei 256 und 512 mN) korreliert. \* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. \*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

#### 3.4.2. Korrelation einzelner Werte der postoperativen Schmerzen mit einzelnen Parametern der Schmerzmessung

Die höchste Korrelation zwischen den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung und den postoperativen Schmerzen findet sich am ersten postoperativen Tag (Tabelle 10). Um mögliche Zusammenhänge genauer zu untersuchen, wurden alle einzelnen Schmerztests, die eine signifikante Korrelation mit dem Tagesmittelwert des Schmerzes am ersten postoperativen Tag gezeigt hatten

(Tabelle 10), sowie der HNCS-Effekt, der ebenfalls mit dem Schmerz am ersten postoperativen Tag korrelierte (Tabelle 9) mit den einzelnen Schmerzangaben (Ruhe-, Belastungs- und Maximalschmerz) in einer bivariaten Korrelation getestet (Tabelle 11). Die höchsten Korrelationen zeigen sich für den Belastungsschmerz.

	n	Korrelation nach Pearson		
		Post-OP-Tag 1		
		Ruhschmerz	Belastungsschmerz	Maximalschmerz
Hitzereiz 45 °C für 7 s	80	0,17	0,24*	0,22
Hitzereiz 46 °C für 7 s	80	0,20	0,26*	0,21
Hitzereiz 47 °C für 7 s	80	0,24*	0,30**	0,24*
HNCS-Effekt	79	0,05	0,26*	0,24*

**Tabelle 11: Korrelation einzelner Tests der Schmerzmessung mit Ruhe-, Belastungs- und Maximalschmerz des ersten postoperativen Tages.** Es wurden die bisher mit dem Tagesmittelwertschmerz am ersten postoperativen Tag korrelierenden Schmerztests (Hitzereiz bei 45, 46 und 47 °C und HNCS-Effekt) erneut mit den einzeln erfragten postoperativen Schmerzen (Ruhe-, Belastungs- und Maximalschmerz) korreliert. \* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. \*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

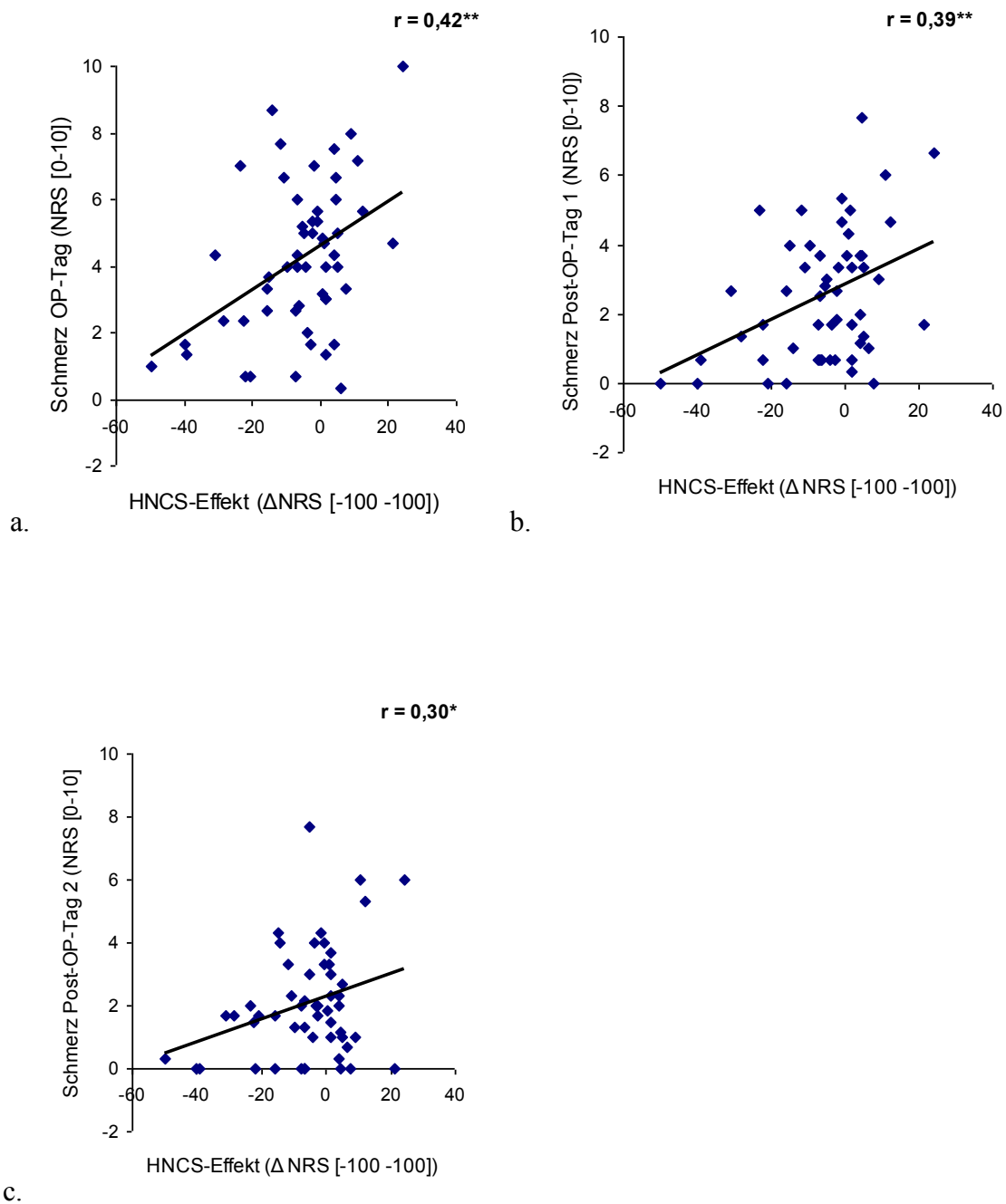
### 3.4.3. Explorative Analyse: Korrelation experimenteller Schmerzparameter mit postoperativem Schmerz in homogenerer Untergruppe

Die Gesamtgruppe zeigte sich bezüglich der Invasivität des Eingriffs als inhomogen, und die Invasivität des Eingriffs hatte einen Effekt auf die postoperativen Schmerzen (siehe 3.3.6.). Um die Korrelation zwischen experimentellen Schmerzparametern und dem postoperativen Schmerz noch genauer zu untersuchen, wurde eine homogenere Untergruppe gebildet. Die meisten Patientinnen wurden operativ durch eine einseitige segmentale Resektion ohne Lymphknoten therapiert (n = 52, Tabelle 2). Die Korrelationen zwischen dem HNCS-Effekt und den postoperativen Schmerzen in dieser

Untergruppe stellen sich noch deutlicher dar als in der Gesamtgruppe (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 12).

	n	Korrelation nach Pearson		
		Mittelwert Schmerz am OP-Tag	Mittelwert Schmerz am Post-OP-Tag 1	Mittelwert Schmerz am Post-OP-Tag 2
Schmerz-Schwellen-Score	54	0,02	-0,10	-0,21
Schmerz-Intensitäts-Score	54	0,18	0,25	0,06
Windup	52	-0,04	-0,13	-0,20
HNCS-Effekt	53	0,42**	0,39**	0,30*

**Tabelle 12: Korrelation der experimentellen Schmerzmessung mit den postoperativen Schmerzen bei Patientinnen mit einseitiger segmentaler Resektion.** In dieser Tabelle wird die Korrelation der Tagesmittelwerte der postoperativen Schmerzen mit den Parametern der experimentellen Schmerzmessung in der Untergruppe der Patientinnen, die operativ durch eine einseitige segmentale Resektion behandelt wurden, gezeigt. \* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. \*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.



**Abbildung 16 a-c: Korrelation des HNCS-Effekts mit postoperativen Schmerzen bei Patientinnen mit einseitiger segmentaler Resektion.** Die Punktreudiagramme bilden die Korrelationen des HNCS-Effekts mit den Tagesmittelwerten der postoperativen Schmerzen (a) am Operationstag, (b) am ersten postoperativen Tag und (c) am zweiten postoperativen Tag in der Untergruppe „einseitige segmentale Resektion“ als operativer Eingriff ab.



Eine explorative Korrelation der experimentellen Schmerzparameter mit den postoperativen Schmerzen in der Untergruppe ‚Mammakarzinom‘ wurde nicht durchgeführt, da sich in dem Allgemeinen Linearen Modell keine Korrelation zwischen OP-Indikation und postoperativen Schmerzen zeigte.

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wird ein Zusammenhang zwischen präoperativ erhobenen Werten einer Schmerzempfindlichkeitsmessung und akuten postoperativen Schmerzen nach einer Brustoperation gezeigt. Sowohl die präoperativ ermittelten Bewertungen der Hitzeintensitätsreize, als auch der multimodale Schmerz-Intensitäts-Score, als auch der HNCS-Effekt korrelieren mit den postoperativen Schmerzen am ersten postoperativen Tag. Speziell die Intensitätsbewertung für Hitzereize von 45, 46 und 47 °C und der HNCS-Effekt eignen sich als praktikable Tests, um präoperativ schmerzempfindliche Patienten zu identifizieren und peri- bzw. postoperativ analgetisch intensiver zu therapieren.

### 4.1. Interpretation der Ergebnisse

Im ersten Teil der Diskussion werden die Daten der Stichprobe analysiert und die Ergebnisse der experimentellen Schmerzempfindlichkeitsmessung im Vergleich zu vorhergehenden Untersuchungen mit ähnlichen Testverfahren verglichen; dies ist notwendig um die präoperativ erhobenen Werte der sensorischen Funktion bei Patienten kurz vor einer Operation der Brust in unserer Untersuchung bei sonst weitgehend gesunden Frauen mit den hierzu publizierten Daten anderer Studien in einen Kontext zu setzen und mögliche Abweichungen im Hinblick auf die Situation der Patienten (z.B. Angst, depressive Verstimmung) zu identifizieren. Außerdem werden die erhobenen Werte der postoperativen Schmerzen mit früheren Arbeiten verglichen und mit den Ergebnissen der Analgetikaeinnahme und den Invasivität der Operation in Beziehung gesetzt, um den Verlauf der postoperativen Schmerzen bzw. Inhomogenitäten in der Gruppe zu erfassen.

Im zweiten Teil werden die Daten der Korrelationsergebnisse zwischen der präoperativen Schmerzempfindlichkeitsmessung und den akuten postoperativen Schmerzen diskutiert.

#### 4.1.1. Beleuchtung der einzelnen Testergebnisse

##### Die Stichprobe

An der vorliegenden Studie nahmen ausschließlich **Frauen** teil, da Männer wesentlich seltener an Brustkrebs erkranken (Goodman et al. 2006). Es wurde eine Patientengruppe mit einer **großen Altersspanne** zwischen 18 und 86 Jahren untersucht. Daher soll geprüft werden, ob die Ergebnisse der experimentellen Schmerzempfindlichkeitstests abhängig vom Alter variieren (siehe 3.2.5. und 3.3.4.).

Die **Herkunft der Patientinnen** wurde erhoben, um mögliche Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen bezüglich ihrer Schmerzempfindlichkeit zu prüfen. Die **Operationsindikation** und **operative Eingriffe** waren stark eingegrenzt. Diese Charakteristika wurden aufgelistet (siehe Tabelle 2), um an späterer Stelle mögliche Bias zu erkennen.

Der Mittelwert des **Blutdrucks** lag innerhalb der Stichprobe im normalen Bereich, der nach der Weltgesundheitsorganisation systolisch unter 140 mmHg und diastolisch unter 90 mmHg liegen soll (Whitworth et al. 2003).

Die Häufigkeit vorbestehender **chronischer Schmerzen** unter den Studienteilnehmerinnen (17,5 %) entsprach europäischen Durchschnittswerten in der Allgemeinbevölkerung (19 %, nach Breivik et al. 2006).

Die **psychologischen Kofaktoren** wurden mit Hilfe psychologischer Fragebögen erhoben (siehe 2.3. und Anhang). Die Auswertung der PCS-Werte dieser Stichprobe ( $17,68 \pm 11,54$  [0-52]) lagen nach Angaben der Originalpublikation im Normalbereich für Frauen ( $19,5 \pm 8,5$  [0-52], Sullivan et al. 1995). Auch beim BDI fanden sich im Mittel in der Stichprobe keine Auffälligkeiten ( $7,80 \pm 6,34$  [0-63]). Allerdings lagen 25,68 % der Patientinnen im BDI zwischen 11 und 17, was als Hinweis auf eine depressive Verstimmung interpretiert wird, und 6,76 % der Patientinnen über 18, was als klinisch relevante depressive Verstimmung interpretiert wird (Beck et al. 1961).

Beim STAI zeigten die Frauen, die an der Studie teilnahmen, bei der Eigenschaftsangst einen normal hohen Mittelwert ( $39,93 \pm 9,72$  [20-80]) im Vergleich zu den Normwerten ( $38,08 \pm 10,29$  [20-80], Laux et al. 1981). Die Zustandsangst im STAI war dagegen bei den Patientinnen erhöht ( $48,54 \pm 12,44$  [20-80] im Vergleich zu  $37,01 \pm 9,95$  [20-80]). Die Tatsache, dass die Patientinnen größtenteils eine Diagnose einer malignen Erkrankung hatten und kurz vor einer Operation standen, erklärt die erhöhten Werte. Die verwendeten Fragebögen wurden in vorhergehenden Studien auch schon zur Vorhersage von postoperativen Schmerzen herangezogen (Pavlin et al. 2005; Sullivan et al. 1995). Dies soll aber nicht Gegenstand dieser Arbeit sein. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patientinnen sich in einem psychologisch weitgehend gesunden Zustand befanden und daher für die Studie geeignet waren. Allein die erhöhten Werte bei der Zustandsangst im STAI müssen bei der Bewertung der Studienergebnisse im Hinblick auf den emotionalen Zustand der Studienteilnehmerinnen mitbeachtet werden.

#### Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung

Die einzelnen Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung (siehe 3.2.1.) werden im Folgenden mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Die **Hitzeschmerzschwelle** betrug bei den Studienteilnehmerinnen  $46,97 \pm 3,17$  °C. Dies entspricht ungefähr den Angaben aus der Literatur ( $45,39 \pm 3,6$  °C in Rolke et al. 2006a;  $45,60 \pm 1,59$  °C in Strulov et al. 2007;  $46,4 \pm 1,8$  °C in Ruscheweyh et al. 2009;  $48,0 \pm 3,1$  °C in Pan et al. 2006). Die **Pinprickschmerzschwelle** lag mit  $120,54 \pm 130,58$  mN auf ähnlicher Höhe wie in einer vorigen Studie ( $129,3 \pm 95,5$  mN in Rolke et al. 2006a), allerdings höher als Vergleichswerte einer anderen Arbeit ( $88 \pm 101$  mN in Ruscheweyh et al. 2009). Die mit dem Druckalgometer gemessene **Druckschmerzschwelle** betrug  $5,12 \pm 1,60$  kg/cm<sup>2</sup>. Auch dieser Wert entspricht den Testergebnissen voriger Studien ( $5,12 \pm 1,92$  kg/cm<sup>2</sup> in Rolke et al. 2006a;  $5,20$  kg/cm<sup>2</sup> (95 % Konfidenzintervall: 2,46–11,0 kg/cm<sup>2</sup>) in Rolke et al. 2005;  $6,4 \pm 2,0$  kg/cm<sup>2</sup> in Ruscheweyh et al. 2009). Der **Hitzereiz** von 45 °C für 7 Sekunden wurde auf der VAS zwischen 0 und 100 mit  $43,12 \pm 22,21$  bewertet, 46 °C wurden mit  $50,61 \pm 23,43$  und 47 °C wurden mit  $61,98 \pm 22,96$  bewertet. Ähnliche Tests wurden in anderen Studien schon durchgeführt. Probanden

bewerteten einen Hitzereiz mit der Dauer einer Sekunde und einer Temperatur von 45 °C mit  $26,5 \pm 20,8$  oder  $24,67 \pm 19,66$  [0-100], von 46 °C mit  $36,4 \pm 22,9$  oder  $41,98 \pm 22,76$  [0-100] und von 47 °C mit  $44,9 \pm 25,8$  oder  $56,67 \pm 22,05$  [0-100] (Granot et al. 2003; Strulov et al. 2007). Allerdings sind die Bewertungen des Hitzereizes mit den Testwerten der vorliegenden Studie nicht direkt vergleichbar, da eine andere Reizdauer verwendet wurde. In einer Studie mit jungen gesunden Probanden werden Hitzereize von 7 Sekunden bei 47 °C mit  $3,2 \pm 2,0$  [0-10] bewertet (Ruscheweyh et al. 2009). Unsere Daten zur Bewertung eines **Pinprickreizes** von 512 mN ( $29,57 \pm 22,34$  [0-100]) sind im Vergleich ( $1,5 \pm 1,4$  [0-10] in Ruscheweyh et al. 2009) hoch. Dies mag daran liegen, dass in dieser Studie im Gegensatz zu Ruscheweyh et al. 2009 nur Frauen teilnahmen, die generell schmerzempfindlicher sind als Männer (Racine et al. 2012; Fillingim u. Maixner 1995; Riley et al. 1998; Robinson et al. 2004; Sarlani u. Greenspan 2002). Insgesamt liegen die Testergebnisse der Schmerzschwellen und Schmerzintensitäten in einem ähnlichen Bereich, aber tendenziell etwas höher als die vorheriger Studien. In der vorliegenden Studie errechneten wir wie Ruscheweyh et al. 2009 aus den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung außerdem **Schmerz-Schwellen-Scores** und **Schmerz-Intensitäts-Scores** (siehe 3.3.2.), um die mehrere Parameter der experimentellen Schmerzmessung mit verschiedenen Schmerzmodalitäten zusammenzufassen.

Als Maß für das „Windup“ (die Schmerzintensitätsverstärkung bei wiederholter Reizung) wurde die **Pinprick-Windup-Ratio** aus dem Mittelwert der Bewertung der Pinprickserienreize und der Pinprickeinzelreize errechnet (siehe 3.2.3.). Diese betrug  $2,21 \pm 1,61$ , was wiederum den Werten aus der Literatur entspricht ( $2,67 \pm 1,94$  in Rolke et al. 2006a).

Im zweiten Teil der experimentellen Schmerzempfindlichkeitsmessung wurde, wie in Abschnitt 2.4.6. erläutert, der **HNCS-Effekt** getestet. Für die experimentelle Erfassung des HNCS-Effekts wurden schon viele verschiedene Verfahren verwendet (Pud et al. 2009). Da die Größe des HNCS-Effekts oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts nicht von der Reizintensität abhängig ist (Granot et al. 2008), setzten wir als Testreiz wie in anderen Studien beschrieben (Granot et al. 2008; Tuveson et al. 2006) keinen

temperaturdefinierten Hitzereiz, sondern einen an die individuelle Schmerzwahrnehmung angepassten Hitzereiz ein. Es wurde dem Beispiel von Granot et al. folgend die Temperatur als Testreiz gewählt, die die Patientin in den Vortests mit 60 auf der NRS von 0 bis 100 bewertet hatte. So wurde ein Testreiz mit einer Temperatur von  $46,1 \pm 1,3$  °C (vgl.  $46,2 \pm 0,3$  °C in Granot et al. 2008) für 60 Sekunden am linken Unterarm appliziert. Auch in anderen Studien wurde bei der experimentellen Darstellung des HNCS-Effekts für den Testreiz ein mit 60 auf der NRS von 0 bis 100 bewerteter Schmerzreiz (Yarnitsky et al. 2008; Landau et al. 2010) gewählt. Für den konditionierenden Reiz wurden in der Vergangenheit Reize verschiedener Modalitäten wie Kaltwasser, Warmwasser oder auch ischämische Reize (Granot et al. 2003; Yarnitsky et al. 2008, Tuveson et al. 2006) und Intensitäten oberhalb und unterhalb der Schmerzschwelle (Lautenbacher et al. 2002) gewählt. Da sich der größte HNCS-Effekt in einer Serie verschiedener Modalitäten und Intensitäten bei einem konditionierenden Reiz von einem 12 °C kalten Wasserbad zeigt (Granot et al. 2008), wurde diese Methode leicht modifiziert für unsere Studie gewählt. Wenn die Patientinnen nach 30 Sekunden die Schmerzintensität nicht mit mindestens 30 auf der NRS von 0 bis 100 bewerteten oder angaben, den Reiz nicht für 90 Sekunden ertragen zu können, wurde die Temperatur in Abständen von 2 °C angepasst. So wurde ein ertragbarer Reiz überhalb der Schmerzschwelle individuell eruiert. Die Temperatur des konditionierenden Reizes betrug im Mittel leicht erniedrigt zur Vergleichsstudie (Granot et al. 2008)  $11,3 \pm 3,5$  °C.

Die Schmerzintensitätsbewertung des Testreizes betrug *vor* dem konditionierenden Reiz  $53,77 \pm 14,01$  auf der NRS von 0 bis 100, *während* des konditionierenden Reizes  $46,46 \pm 20,32$  und *nach* dem konditionierenden Reiz  $50,90 \pm 16,95$  (siehe Abbildung 9). Dies entsprach einer **durchschnittlichen Schmerzabnahme während des konditionierenden Reizes von 11,2 %**. In der ANOVA zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Schmerzintensitätsbewertung *vor*, *während* und *nach* dem Kaltwasserreiz. Die Schmerzintensitäten des Testreizes *vor* gegenüber *während* bzw. *während* gegenüber *nach* dem Kaltwasser zeigten einen signifikanten Unterschied. Damit wurde der schon in früheren Studien (Pud et al. 2009) beschriebene HNCS-Effekt als schmerzmodulierender Mechanismus auch in der vorliegenden Stichprobe mit der

beschriebenen Methodik bestätigt. Der mittlere HNCS-Effekt wurde aus der Differenz zwischen dem NRS-Wert des Testreizes während Kaltwasser und dem Mittelwert der NRS-Werte der Testreize vor und nach dem konditionierenden Reiz gebildet. Der mittlere HNCS-Effekt liegt bei  $-5,92 \pm 12,69$  auf der NRS von -100 bis 100 (siehe Abbildung 10). Studien mit ähnlichen Voraussetzungen (Hitzereiz am Arm als Testreiz und Kaltwasserreiz an der kontralateralen Hand als konditionierender Reiz) zeigen meist etwas größere Ergebnisse für den HNCS-Effekt (10 % in Edwards et al. 2003; 16 % für Frauen in Granot et al. 2008; 29 % in Potvin et al. 2008; 37 % in Tousignant-Laflamme et al. 2008). In Studien mit anderen Testvarianten betrug die Schmerzreduktion zwischen 0 bis 100 % (Staud et al. 2003; Washington et al. 2000). Pud et al. fassten die veröffentlichten Ergebnisse zur Schmerzhemmung bis zum Jahr 2009 zusammen. Es wurde bei jungen gesunden Personen ein medianer HNCS-Effekt von 29 % gefunden (Pud et al. 2009). Beim Vergleich mit unseren Ergebnissen muss beachtet werden, dass in den dort zusammengefassten Studien meist keine erneute Applikation des alleinigen Testreizes nach Ende des konditionierenden Reizes durchgeführt wurde. Der HNCS-Effekt-Wert, der in der vorliegenden Studie ermittelt wurde, ist im Vergleich zu anderen Studien verhältnismäßig niedrig, liegt aber im Bereich der bisherigen Ergebnisse.

In der vorliegenden Studie korrelierte die **Temperatur des Wasserbades** nicht mit der Größe des HNCS-Effekts. Während sich in der Literatur in einigen Arbeiten ein Zusammenhang zwischen der Intensität des konditionierenden Reizes und der Höhe des HNCS-Effekts zeigt (Fujii et al. 2006), wird dieser Zusammenhang in anderen Arbeiten nicht gefunden (Baad-Hansen et al. 2005; Granot et al. 2008; Pud et al. 2005).

Bezüglich des **Alters** fanden sich in der vorliegenden Studie keine Korrelationen mit den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung (siehe 3.2.5.). In der Literatur gibt es dazu verschiedene Ergebnisse. Einerseits zeigen Personen mit höherem Alter eine höhere Schmerzempfindlichkeit bei zeitlich summierten Hitzereizen (Edwards et al. 2003), erhöhte Hitzeschmerzschwellen (Gibson u. Helme 2001) und eine geringere Aktivierbarkeit der endogenen Schmerz-inhibition (Edwards et al. 2003, Washington et al. 2000; Larivière et al. 2007). Es wird davon ausgegangen, dass Ältere die Fähigkeit

verlieren persistierende Schmerzen zu inhibieren (Washington et al. 2000) und vermehrt an Schmerzen leiden (Larivière et al. 2007). Andererseits wird keine Altersabhängigkeit bei der Schmerzbewertung von Kälte druckschmerz gezeigt (Bisgaard et al. 2001). Um eine valide Aussage über den Zusammenhang zwischen Alter und endogener Schmerzhemmung machen zu können, wäre es notwendig eine Gruppe mit höherer Personenanzahl zu testen.

Zwischen Patientinnen mit den drei verschiedenen **Indikationen zur Operation** (Mammakarzinom, Präkanzerose und andere Indikationen [kein Tumor]) fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung (siehe 3.2.6.). Daher können die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung von Patientinnen mit den verschiedenen Diagnosen zusammengefasst werden.

Auch das **Vorbestehen von chronische Schmerzen** hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse, allerdings zeigten Patientinnen mit chronischen Schmerzen höhere Werte für die Schmerzintensität und stärker negativen HNCS-Effekt als Patientinnen, die nicht an chronischen Schmerzen litten (siehe 3.2.6.). In bisherigen Studien zeigen sich Patienten mit chronischen Schmerzen schmerzempfindlicher als Patientinnen, die nicht an chronischen Schmerzen leiden (Giesecke et al. 2004). Auch die Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung zeigt sich bei Patienten mit chronischen Schmerzen erniedrigt (Edwards 2005). Eine mögliche Ursache dafür, dass dieser Effekt hier nicht auf signifikantem Niveau zu sehen ist, ist die geringe Anzahl von Patientinnen mit chronischen Schmerzen (16 von 80 Patientinnen). Eventuell wurde der Effekt der vorbestehenden Schmerzen auch durch psychologische Faktoren, z.B. im Hinblick auf die bevorstehende Operation, überlagert.

### Postoperative Schmerzen

Die Patientinnen wurden am ersten und zweiten Tag nach ihrer Operation auf der Station besucht und nach ihren postoperativen Schmerzen gefragt. Sie sollten die



Schmerzen auf einer NRS zwischen 0 und 10 (0 = gar kein Schmerz; 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen) angeben. Wir wählten diese Skala, da sie ein valides Instrument zur Ermittlung postoperativer Schmerzen ist (Eriksson et al. 2013). Zusätzlich wurde nach einem Tagesmaximalschmerzwert gefragt, der auch in früheren Studien zur Erfassung der postoperativen Schmerzen neben dem Ruhe- und dem Belastungsschmerz erfragt wurde (Pan et al. 2006). Die Mittelwerte der angegebenen Schmerzen sind in Tabelle 7 zu finden. Sie sind im Vergleich zu anderen Studien ähnlich hoch. In einer Studie wurde beispielsweise bei Patientinnen mit Brustkrebs, die sich einer Brustoperation unterzogen und mit ähnlicher analgetischen Medikation wie die Patientinnen der vorliegenden Studie versorgt wurden, ein mittlerer Ruhe- und Belastungsschmerz am Operationstag von ca. 16 und 45 [0-100], am ersten postoperativen Tag von ca. 6 und 30 [0-100] und am zweiten postoperativen Tag von ca. 3 und 25 [0-100] auf der NRS ermittelt (Iohom et al. 2006). In einer anderen Studie mit Mamma-Operation lagen die Schmerzen in Ruhe und Belastung am Operationstag bei ca. 12 und 30 [0-100], am ersten postoperativen Tag bei ca. 10 und 22 [0-100] und am zweiten postoperativen Tag bei ca. 7 und 20 [0-100] auf der NRS (Fassoulaki et al. 2005). Die Angaben sind Grafiken der jeweiligen Artikel entnommen und die Werte sind daher nur bedingt genau. Die postoperativen Schmerzen sind in der vorliegenden Studie ähnlich hoch bis leicht erhöht. Eventuell waren die Schmerzangaben in den beiden vorherigen Studien deshalb etwas niedriger, weil die beiden Studien darauf ausgerichtet waren, Schmerztherapien zu vergleichen, und die Teilnehmerinnen innerhalb der Studie schmerztherapeutisch intensiver versorgt wurden als im normalen Klinikalltag. Die S3 Leitlinie rät postoperative Schmerzen ab einem Schmerzniveau von 30 in Ruhe bzw. 50 bei Belastung (auf einer Schmerzskala 0 bis 100) medikamentös zu therapieren (S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ 2009, S. 28).

Um einzelnen Fällen mit besonders starken oder schwachen Schmerzen nicht fälschlicher Weise zu große Bedeutung zu geben, wurden zusätzlich zu den Mittelwerten die **Mediane** errechnet (Lange u. Bender 2007). Abgesehen vom Ruheschmerz am postoperativen Tag 1 und 2 lagen die Mediane immer innerhalb eines Bereichs von  $\pm 1,00$  NRS-Werten des errechneten Mittelwerts (siehe Tabelle 7). Am

ersten und zweiten postoperativen Tag lag der Median des Ruheschmerzes bei 0,25 und 0,00 [0-10], während der Mittelwert bei 1,28 und 1,09 [0-10] lag. Das lässt schließen, dass über die Hälfte der Patientinnen gar keine Schmerzen mehr verspürten und nur einzelne Patientinnen Schmerzen auch über 1 auf der NRS von 0 bis 10 hatten. Die **Tagesmittelwerte und Tagesmediane** lagen auch nicht mehr als 1 NRS-Wert [0-10] auseinander. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Tagesmittelwerte nicht stark von extremen Werten beeinflusst wurden (Lange u. Bender 2007).

Im Verlauf der drei Tage nahmen die postoperativen Schmerzen stetig ab. Die übergeordnete ANOVA mit Messwiederholung (siehe 3.3.3.) zeigte, dass die Schmerzen sich sowohl an den drei postoperativen Tagen (OP-Tag, Post-OP-Tag 1 und Post-OP-Tag 2) unterscheiden, als auch die Schmerzmaße untereinander (Ruhe, Belastungs- und Maximalschmerz) hochsignifikante Unterschiede zeigten (siehe Abbildung 11). Es scheint daher sinnvoll die Schmerzen mindestens täglich und in den verschiedenen Schmerzmaßen, speziell auch den Belastungsschmerz, zu erfragen, um sich ein differenziertes Bild des Verlaufes der postoperativen Schmerzen zu verschaffen. Auch die Tagesmittelwerte der postoperativen Schmerzen nahmen vom Operationstag über den ersten postoperativen Tag bis zum zweiten postoperativen Tag signifikant ab (siehe Abbildung 12) und können daher als sinnvolles zusammenfassendes Maß für die postoperativen Schmerzen verwendet werden. Dass die Schmerzen innerhalb der drei Tage nach der Operation abnahmen, war klinisch zu erwarten und sprach für die beginnende Heilung der Wunde.

In der vorliegenden Studie wurde eine **negative Korrelation zwischen postoperativen Schmerzen und Alter** an den beiden postoperativen Tagen gefunden (siehe 3.3.4.). Eine junge Person hatte demnach in Durchschnitt postoperativ höhere Schmerzen als eine ältere Person. In vielen bisherigen Arbeiten wurde der gleiche Effekt gefunden (Bisgaard et al 2001; Caumo et al. 2002; Poobalan et al. 2003; Aasvang u. Kehlet 2005; Janssen et al. 2008 und Aasvang et al. 2008). In einer anderen Studie zeigte sich dieser Zusammenhang allerdings nicht (Ure et al. 1994). Junges Alter wurde als Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer chronische Schmerzen gefunden (Schnabel u. Pogatzki-Zahn 2010). Außerdem wurde gezeigt, dass die Schmerzempfindlichkeit bei

alten Menschen höher als bei jüngeren ist (Gagliese u. Farrell 2005). Aus diesen Studien (Schnabel u. Pogatzki-Zahn 2010; Gagliese u. Farrell 2005) lässt sich schließen, dass die mögliche Vorhersage postoperativer Schmerzen und eine angepasste Schmerztherapie für alle Altersgruppen relevant sind.

Die **Analgetikaeinnahme** der Studienteilnehmerinnen wurde am Operationstag und den beiden postoperativen Tagen dokumentiert und in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Analgetikaversorgung wurde standardisiert durchgeführt (nach Pogatzki-Zahn 2008). Demnach bekamen die Patientinnen im Aufwachraum bei Schmerzen  $> 3$  (auf der Skala von 0 bis 10) 7,5 µg Dipidolor und auf Station standardmäßig 4 mal täglich ein Nicht-Opioid-Analgetikum (meist Ibuprofen 400 mg). Bei Bedarf wurde ihnen zusätzlich jeweils 500 mg Paracetamol, 1 g Metamizol, 4 mg Palladon oder 10/5 mg Targin retard verabreicht. Nach unserer Auswertung erhielt der größte Anteil der Patientinnen am Operationstag postoperativ ein Nicht-Opioid-Analgetikum und ein Opioid. Am ersten und zweiten postoperativen Tag erhielten die meisten Patientinnen nur noch ein Nicht-Opioid-Analgetikum. Die Analgetikaeinnahme geht vom Operationstag zum ersten postoperativen Tag erwartungsgemäß zurück. Interessant ist aber die Tatsache, dass der Analgetikakonsum am zweiten postoperativen Tag konstant bleibt, obwohl die postoperativen Schmerzen im Mittel weiter abnehmen. Das beruht wahrscheinlich auf der Empfehlung, die Schmerzmedikamente auch am Entlassungstag (in den meisten Fällen der zweite postoperative Tag) noch voll eingenommen werden sollen.

Das **Verhältnis der Analgetikaeinnahme zu postoperativen Schmerzen** ist in Abbildung 13 dargestellt. Am Operationstag fand sich kein Zusammenhang zwischen der Stärke der postoperativen Schmerzen und der Analgetikaeinnahme. Am ersten und zweiten postoperativen Tag korrelierte die Analgetikaeinnahme erwartungsgemäß mit den postoperativen Schmerzen. Patientinnen mit relativ geringen Schmerzen nahmen Nicht-Opioid-Analgetika ein oder nahmen diese, entgegen der ärztlichen Empfehlung, nicht ein. Die Patientinnen, die höhere Schmerzen beklagten, wurden zusätzlich mit einem Opioid versorgt. Die Variabilität der postoperativen Schmerzen unter den Patientinnen bestärkt die These der vorliegenden Studie, dass Patienten individuelle Unterschiede in der Schmerzempfindung haben und die Schmerzen bei einigen

Patientinnen bis jetzt noch nicht ausreichend behandelt werden. Die Möglichkeit einer Identifizierung dieser Patienten durch eine präoperative Vorhersage ihrer postoperativen Schmerzen wäre für sie ein Benefit.

In der Auswertung zeigte sich auch ein **signifikanter Effekt der Invasivität der Operation auf die postoperativen Schmerzen** (siehe 3.3.6.). Patientinnen mit einer bilateralen Operation hatten postoperative stärkere Schmerzen als Patientinnen mit einer einseitigen segmentalen Reduktion oder einer einseitigen Mastektomie. Die weiter ausgedehnte Gewebeverletzung und größere Wundfläche erklären die verstärkten Schmerzen bei einer beidseitigen Operation. Bei der Auswertung der Vorhersage der postoperativen Schmerzen durch die Ergebnisse der experimentellen Messung (3.4.3.) und deren Interpretation (4.1.4.) müssen daher die Zusammenhänge sowohl in der Gesamtgruppe als auch in Untergruppen mit gleicher Invasivität geprüft werden.

#### 4.1.2. Prädiktion des postoperativen Schmerzes durch die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung

In dieser Studie konnten mehrere Parameter der experimentellen Schmerzmessung als Prädiktoren für den akuten postoperativen Schmerz nach einer Brustoperation gezeigt werden. Es fand sich eine **Korrelation** ( $r = 0,31$ ) auf dem Niveau von  $p < 0,01$  **zwischen dem HNCS-Effekt und den Schmerzen am Operationstag** (siehe Tabelle 9; ein größerer, d.h. stärker negativer HNCS-Effekt war mit weniger starken postoperativen Schmerzen assoziiert). Außerdem zeigte sich eine **Korrelation** auf dem Niveau von  $p < 0,05$  sowohl **zwischen dem Schmerz-Intensitäts-Score als auch dem HNCS-Effekt und den Schmerzen am ersten postoperativen Tag** ( $r = 0,24$  und  $0,23$ ). Allerdings erwies sich bei der multiplen Regressionsanalyse nur der Schmerz-Intensitäts-Score als unabhängiger Prädiktor der Schmerzintensität am ersten postoperativen Tag, während der HNCS-Effekt die Signifikanz knapp verfehlte. Weder der Schmerz-Schwellen-Score, der Schmerz-Intensitäts-Score, die Windup-Ratio, noch der HNCS-Effekt konnten dagegen die Schmerzen des zweiten postoperativen Tages voraussagen. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass die Schmerzen am zweiten

postoperativen Tag schon weitgehend zurückgegangen waren, und nur noch wenig Varianz in den Daten vorhanden war.

In anderen Studien wurden Schmerzschwellen (Pan et al. 2006; Weissman-Fogel et al. 2009), Druckschmerztoleranzen (Hsu et al. 2005), Schmerzintensitätsbewertungen überschwelliger Reize (Rudin et al. 2008; Granot et al. 2003; Landau et al. 2010; Strulov et al. 2007; Weissman-Fogel et al. 2009; Werner et al. 2004; Bisgaard et al. 2001) und der HNCS-Effekt (Landau et al. 2010; Yarnitsky et al. 2008) als Prädiktoren postoperativer Schmerzen gefunden (siehe Tabelle 1).

Weder der **Schmerz-Schwellen-Score** noch die einzelnen Schmerzschwellen (Hitze-, Pinprick- und Druckschmerzschwelle) korrelierten mit den Mittelwerten der Schmerzen am Operationstag, am ersten und am zweiten postoperativen Tag (siehe Tabelle 9 und 10). Ein Schmerz-Schwellen-Score wurde unseres Wissens in der Literatur noch nicht für die Vorhersage von akuten postoperativen Schmerzen getestet. Zu den einzelnen Schmerzschwellen gibt es dagegen Daten. In einigen Studien korrelierte die **Hitzeschmerzschwelle** mit den postoperativen Schmerzen (Lautenbacher et al. 2009; Pan et al. 2006). In einer anderen Studie korrelierte die Hitzeschmerzschwelle mit den postoperativen Ruheschmerzen, aber nicht mit den postoperativen Schmerzen bei Belastung (Weissman-Fogel et al. 2009). In einer weiteren Studie war kein Zusammenhang zwischen der Hitzeschmerzschwelle und den postoperativen Schmerzen zu finden (Granot et al. 2003). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie entsprachen denen von Granot et al. (2003). Die **Pinprickschmerzschwelle** wurde als möglicher Prädiktor für postoperative Schmerzen noch in keiner Studie getestet. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass die Pinprickschmerzschwelle kein Prädiktor für akute postoperative Schmerzen ist. Die **Druckschmerzschwelle** zeigte sich wie in unserer Auswertung auch in der Arbeit von Hsu et al. nicht als Prädiktor postoperativer Schmerzen (Hsu et al. 2005). Allerdings fand er eine Korrelation zwischen der Druckschmerztoleranzgrenze und den postoperativen Schmerzen ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,002$ ).

In der vorliegenden Arbeit korrelierte die Schmerzintensität der **Hitzereize** zwischen 45 und 47 °C auf hochsignifikant mit den Schmerzen am ersten postoperativen Tag (siehe

Tabelle 10). Auch die Schmerzintensität bei 47 °C korrelierte signifikant mit den Schmerzen am Operationstag. Am zweiten postoperativen Tag wurden dagegen keine Korrelationen gefunden. In einer Arbeit finden sich keine Korrelation zwischen der Schmerzintensität, die durch Hitzereize hervorgerufen wird, und postoperativen Schmerzen (Strulov et al. 2007). In anderen Arbeiten wird eine solche Korrelation dagegen gefunden (Granot et al. 2003; Rudin et al. 2008). Granot et al. zeigen sogar, dass der Zusammenhang zwischen der Hitzereizbewertung und den postoperativen Schmerzen mit steigender Temperatur des Hitzereizes steigt (Granot et al. 2003). Dieser Zusammenhang ist auch in unseren Daten zu finden (siehe Tabelle 10). Bei den Schmerzintensitätsbewertungen der einzelnen **Pinprickreize** fand sich ein Zusammenhang mit den postoperativen Schmerzen, allerdings nicht auf signifikantem Niveau (siehe Tabelle 10). Dieser Zusammenhang wurde nach unserem Wissen bisher noch nicht untersucht. In Tabelle 1 wurden weitere Test aufgelistet, bei denen Patienten Reize nach ihrer Schmerzintensität bewerten sollten, die wir in dieser Studie nicht durchführten. So sagen beispielsweise die Schmerzintensitätsbewertungen von hochintensiven Hitzereizen (einer Applikation von 47 °C für 7 Minuten in Werner et al. 2004), zeitlicher Summation von Druckreizen (Weissman-Fogel et al. 2009; Landau et al. 2010) und dem Eiswassertest (Bisgaard et al. 2001) akute postoperative Schmerzen voraus. Der **Schmerz-Intensitäts-Score**, der aus den Schmerzintensitäten der Hitze- und Pinprickreize berechnet wurde (siehe 3.2.2.), korrelierten mit den Schmerzen am ersten postoperativen Tag (siehe Tabelle 9 und 10). In Abbildung 15 a-c ist die Verteilung der Schmerz-Intensitäts-Score-Werte und die Bewertungen der postoperativen Schmerzen grafisch dargestellt. In der bisherigen Literatur wurde bisher kein Schmerz-Intensitäts-Score für die Vorhersage von postoperativen Schmerzen verwendet. Allerdings fassten Edwards et al. in einem Review über experimentelle Schmerzverarbeitung zusammen, dass die Bewertungen der Schmerzstärke von überschwelligem Schmerzreizen verschiedener Modalitäten, die unseren Schmerz-Intensitäts-Score widerspiegeln, Vorhersagekraft für akute postoperative Schmerzen haben (Edwards et al. 2005). In der Studie von Fißmer et al. 2011 fand sich keine Korrelation zwischen der Schmerzintensität einer superfizialen Inzision und der Hitzehyperalgesie. Es wird daher vermutet, dass keine Korrelation zwischen der Aktivierbarkeit hitzesensibler Nozizeption und postoperativen akuten Ruheschmerzen

besteht (Fißmer et al. 2011). Da in dieser Arbeit, im Gegensatz zu der Schmerzintensität der Pinprickreize, allein die Werte der Schmerzintensität der Hitzereize mit den postoperativen Schmerzen eine Korrelation ergaben, scheint es nicht sinnvoll den Schmerz-Intensitäts-Score, sondern allein die Schmerzintensität der phasischen Hitzereize als Prädiktoren für postoperative Schmerzen einzusetzen.

Die **Windup-Ratio** stellt sich in dieser Studie nicht als signifikanter Prädiktor postoperativer Schmerzen dar (siehe Tabelle 9). Die Literatur ist hier uneindeutig. Einerseits finden sich Korrelationen einer 10er-Pinprickserie mit 180 g mit der postoperativen Hyperalgesie (Landau et al. 2010). Andererseits findet sich keine Korrelation zwischen der Schmerzintensität einer 10er-Pinprickserie mit 225 g und dem postoperativen Ruheschmerz, aber wiederum doch mit dem postoperativen Belastungsschmerz (Weissman-Fogel et al. 2009).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Schmerzschwellen die akuten postoperativen Schmerzen nach Mamma-Operationen nicht vorhersagen konnten, was sich im Wesentlichen auch in der Literatur für andere Eingriffe bestätigt. Die Schmerzintensitätsbewertung bei überschwelligem Schmerzreizen hatte dagegen einen eindeutigen Prädiktionscharakter für postoperative Schmerzen bei Mamma-Operationen, insbesondere wenn Hitzereize verwendet werden. Auch das bestätigt im Wesentlichen die Ergebnisse zum postoperativen Schmerz bei anderen Operationen. Auffallend ist, dass sich für den zweiten postoperativen Tag keine Korrelationen zwischen der Schmerzempfindlichkeitsmessung und den postoperativen Schmerzen fand. Das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die postoperativen Schmerzen am zweiten postoperativen Tag bereits weitgehend zurückgegangen sind (Mittelwert  $2,45 \pm 2,00$  auf der NRS von 0 bis 10) und viele Patienten bereits komplett schmerzfrei waren (Median 2,29 auf der NRS von 0 bis 10), so dass nicht mehr genügend Varianz in den Daten vorhanden war.

Neben dem Schmerz-Intensitäts-Score, der aus den Intensitätsbewertungen der Hitze- und Pinprickreize errechnet wurde, zeigte sich der Hitzereiz bei 47 °C in der vorliegenden Studie als bester Prädiktor. Daher schlagen wir vor sich in zukünftigen

Studien auf die Applikation eines solchen Hitzereizes beschränken. Nach Hastie et al. 2005 und Bhalang et al. 2005 korrelieren einzelne experimentelle Tests verschiedener Modalitäten allerdings nur gering untereinander. Um ein individuelles Schmerzempfindlichkeitsprofil zu erstellen sei es daher nötig mehrere Tests verschiedener Modalitäten zu kombinieren. Andererseits ist es im klinischen Alltag vermutlich nicht für jeden Patienten vor einer Operation umsetzbar sich einem derart umfangreichen Test-Set zu unterziehen. Eine Applikation mehrerer überschwelliger Hitzereize (von 45 bis 48 °C für 7 s) könnte für die Identifikation besonders schmerzempfindlicher Patienten ausreichen. Diese scheinen die Schmerzen am Operationstag und am ersten postoperativen Tag nach unserer Auswertung und nach Daten in der Literatur (Granot et al. 2003; Rudin et al. 2008) zuverlässig vorherzusagen und könnten im klinischen Alltag mit relativ niedrigem zeitlichem und technischem Aufwand zur Identifizierung besonders schmerzempfindlicher Patienten angewendet werden. Präoperativ als schmerzempfindlich identifizierte Patienten könnten schon präoperativ mit Opioiden behandelt werden oder peri- und postoperativ mit höheren Dosierungen versorgt werden. Somit könnte das Risiko für sie eine zentrale Sensibilisierung zu entwickeln gesenkt werden (Sandkühler u. Ruscheweyh 2005).

Der **HNCS-Effekt** ist ein experimentell gemessener Wert zur Quantifizierung der endogenen Schmerzmodulation, der meist als Maß für die Aktivierbarkeit der absteigenden Schmerzhemmung angesehen wird (Pud et al. 2009). Da der HNCS-Effekt bei verschiedenen Personen unterschiedlich stark ausgeprägt ist (Edwards et al. 2005), stellt sich die Frage, ob ein direkter Zusammenhang zwischen der HNCS-Effekt-Ausprägung und den individuell unterschiedlich stark auftretenden Schmerzen nach einer Operation besteht. Diesem Zusammenhang wurde bis jetzt noch in wenigen Studien nachgegangen. In der Arbeit von Yarnitsky et al. wurde der HNCS-Effekt nicht als Prädiktor akuter postoperativer Schmerzen ( $r = 0,15$ ;  $p = 0,25$ ) aber als Prädiktor chronischer postoperativer Schmerzen ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,003$ ) identifiziert. Allerdings nahmen nur 62 Patienten an der Studie teil und die Erhebung der chronischen Schmerzen wurde nicht zeitlich standardisiert, sondern wurden bei ärztlichen Nachkontrollen in der Klinik oder zu Hause erhoben (Yarnitsky et al. 2008). Auch Wilder-Smith et al. fanden einen Zusammenhang zwischen einem präoperativ



gemessenen niedrigen HNCS-Effekt und dem Auftreten von chronischen Schmerzen 6 Monate nach einer großen Bauchoperation. Aber auch in dieser Arbeit beschränkte sich die Teilnehmeranzahl auf nur 20 Patienten (**Wilder-Smith et al. 2010**). Landau et al. zeigten eine Korrelation zwischen dem HNCS-Effekt und akuter postoperativer Wundhyperalgesie ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,007$ ). Hier wurden die postoperativen Schmerzen in Ruhe und in Bewegung 12, 24 und 48 Stunden nach der Operation und die Wundhyperalgesie 48 Stunden nach der Operation erhoben, aber nur die Korrelation zwischen dem HNCS-Effekt und der Wundhyperalgesie ausgewertet (**Landau et al. 2010**). In einer weiteren Studie wurde bei 100 gesunden Teilnehmern eine nicht signifikante Korrelation zwischen dem experimentell ermittelten HNCS-Effekt und der Bewertung der Schmerzintensität eines starken Hitzereizes (Applikation von 47 °C für 7 Minuten), der einer Schmerzintensität eines akuten postoperativen Schmerzes nahe kommen soll, gezeigt ( $r = 0,01$ ,  $p = 0,39$ , **Ravn et al. 2012**). Die vier vorgestellten Studien haben einen Stellenwert in der Literatur, müssen aber im Hinblick auf die geringe Teilnehmerzahl, die Durchführung und ihre Aussagekraft kritisch betrachtet werden. Keine dieser Studien zeigte den direkten Zusammenhang zwischen dem HNCS-Effekt und akuten postoperativen Schmerzen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen einen Zusammenhang zwischen dem HNCS-Effekt und den Schmerzen am Operationstag und geringer auch am ersten postoperativen Tag; am zweiten postoperativen Tag lässt er sich nicht mehr nachweisen. Die Darstellung in Abbildung 15 d-f veranschaulicht die Beziehung. Die Tatsache, dass der HNCS-Effekt sich nur am Operationstag als unabhängiger signifikanter Prädiktor zeigt, mag daran liegen, dass die **endogene Schmerzmodulierung erst ab einer bestimmten Schmerzstärke** einsetzt. Am Operationstag lagen die Schmerzen durchschnittlich bei  $4,56 \pm 2,56$  auf der NRS von 0 bis 10. Am ersten postoperativen Tag betrugen sie nur noch  $2,90 \pm 2,13$  und am zweiten postoperativen Tag nur  $2,45 \pm 2,00$  auf der NRS von 0 bis 10. Wenn man davon ausgeht, dass die endogene Schmerzhemmung nur bei Schmerzen ab 3 auf der NRS von 0 bis 10 aktiviert wird, ließe sich erklären, warum am ersten und zweiten postoperativen Tag keine Korrelation zwischen dem HNCS-Effekt und den Schmerzen bestand. Diese Theorie lässt sich mit der Arbeit von Granot et al. verfestigen. Sie zeigten, dass der HNCS-Effekt nur bei konditionierenden Reizen, die mit  $> 30$  auf der NRS zwischen 0 und 100 bewertet wurden, ein signifikantes Niveau erreichte (Granot et al. 2008). Die

Schmerzintensität des konditionierenden Reizes (sofern sie oberhalb von 30 lag) korrelierte dagegen nicht mit dem HNCS-Effekt (Granot et al. 2008). Daraus lässt sich schließen, dass die endogene Schmerzhemmung kein zur Reizintensität proportionaler Mechanismus ist. Es kann vermutet werden, dass die endogene Schmerzmodulation nach einem „An-Aus-Prinzip“ aktiviert wird (vergleiche Mendell 2011). Auch andere Autoren beschrieben, dass der experimentell gemessene HNCS-Effekt von der Schmerzstärke des konditionierenden Reizes abhängt (Le Bars et al. 1992; Villanueva u. Le Bars 1995). Andererseits wird auch gezeigt, dass der HNCS-Effekt auch durch nicht-schmerzhaft Reize induzierbar war (Lautenbacher u. Rollman 1997; Lautenbacher et al. 2002). Hier wurden Hitzereize von 42 °C verwendet, die nahe der Schmerzschwelle liegen. Ein ähnliches Phänomen wurde von Bouhassira et al. beschrieben. Sie zeigten, dass der RIII Reflex von nicht-schmerzhafter viszeraler Stimulation inhibiert werden konnte (Bouhassira et al. 1994; Bouhassira et al. 1998). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass ein Reiz (brush task) den RIII-Reflex hemmen kann (Ruscheweyh et al. 2011). Ob der HNCS-Effekt tatsächlich nur akute postoperative Schmerzen > 30 auf der NRS von 0 bis 100 vorhersagen kann, sollte in einem weiteren Schritt überprüft werden.

Auf die Fragestellung dieser Studie hin, lässt sich sagen, dass der HNCS-Effekt sich als Prädiktor für die Schmerzen am Operationstag gezeigt hat. Hypothetisch lässt sich vermuten, dass der HNCS-Effekt die Schmerzen auch an weiteren postoperativen Tagen voraussagen hätte können, wenn diese höher gewesen wären. Da es aber ein Behandlungsziel ist, Ruheschmerzen unter 30 auf der NRS von 0 bis 100 zu halten, wäre er zur Identifizierung schmerzgefährdeter Personen ein in der Klinik anwendbarer Prädiktor.

Es wurde weiterhin untersucht, welche **Schmerzmaße** der postoperativen Schmerzen am stärksten vorhergesagt werden könnten. Dafür wurden die Hitzereize und der HNCS-Effekt mit ihrem Zusammenhang zum Schmerz am ersten postoperativen Tag genauer beleuchtet (siehe Tabelle 11). Es wurde gezeigt, dass der Ruheschmerz nur von dem Hitzereiz von 47 °C vorhergesagt werden konnte. Für den Belastungsschmerz zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit den Hitzereizen von 45 bis 47 °C und dem HNCS-Effekt. Der Maximalschmerz korrelierte mit dem Hitzereiz von 47 °C und

dem HNCS-Effekt. Ellen Poleshuck zeigte, dass bei Patientinnen mit Brustkrebs ein klinisch relevanter Schmerz, der als postoperativer Maximalschmerz  $\geq 5$  auf der NRS von 0 bis 10 definiert wurde, mit der Entwicklung chronischer Schmerzen korreliert (Poleshuck et al. 2006). Um chronische Schmerzen zu vermeiden, ist es daher von Bedeutung, starke postoperative Akutschmerzen medikamentös zu vermeiden und den Maximalschmerz unter 5 auf der NRS von 0 bis 10 zu halten. Auch unter diesem Gesichtspunkt zeigen sich der Hitzereiz von 47 °C und der HNCS-Effekt als gute Prädiktoren für den postoperativen Schmerz.

Da die Invasivität des operativen Eingriffs Einfluss auf die postoperativen Schmerzen hatte (siehe 3.3.6.), wurde die größte **homogene Untergruppe**, die Patientinnen mit einer einseitigen segmentalen Resektion ohne Lymphknotenresektion, bezüglich der Vorhersage postoperativer Schmerzen durch Parameter der experimentellen Schmerzmessung erneut geprüft. Die Korrelation zwischen dem HNCS-Effekt und den postoperativen Schmerzen in dieser Untergruppe stellte sich noch deutlicher als in der Gesamtgruppe dar (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 12). Der Schmerz-Intensitäts-Score korrelierte in der Untergruppe dagegen nicht mit den postoperativen Schmerzen. Der HNCS-Effekt stellt sich somit insgesamt als zuverlässigster Prädiktor für akute postoperative Schmerzen heraus.

#### 4.2. Mögliche Fehlerquellen

Die vorliegende Arbeit steht wie jede experimentelle Studie in der Gefahr, von Störfaktoren beeinträchtigt zu sein. Ein wichtiger konfundierender Faktor ist sicherlich der Umstand, dass die Patientinnen am Tag vor der Operation, an dem auch die experimentelle Schmerzmessung stattfand, in einer deutlichen Belastungssituation befanden. Die Patientinnen verbrachten meist den ganzen Tag in der Klinik, um mit den Ärzten die Operation zu besprechen und Operationsvorbereitungen wie eine Blutentnahme, die Anfertigung eines Elektrokardiogrammes, das Maßnahmen für einen orthopädischen Büstenhalter und die Markierung des Sentinel Nodes zu treffen. Viele Patientinnen hatten einen weiten Anfahrtsweg und sollten am nächsten Morgen sehr

früh auf der Station erscheinen. Unter dieser aufwändigen Prozedur und der Diagnose eines malignen Tumors waren die Patientinnen oft angespannt. Dies zeigte sich auch in den erhöhten Werten für die Zustandsangst im STAI (siehe 4.1.1.). In dieser Studie fanden sich Korrelation im T-Test zwischen der Zustandsangst und der präoperativ gemessene Hitzeschwelle ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,018$ ), nicht aber mit den anderen Parametern der Schmerzempfindlichkeitsmessung, und den postoperativen Schmerzen am zweiten postoperativen Tag ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,049$ ), nicht aber am Operationstag und am ersten postoperativen Tag. Zusammenhänge zwischen der Zustandsangst und Ergebnissen einer Schmerzempfindlichkeitsmessung bzw. postoperativen Schmerzen wurden auch schon in früheren Studien gezeigt (Starr et al. 2010, Vaughn et al. 2007, Kil et al. 2012). Wir wählten den präoperativen Tag für die Schmerzempfindlichkeitsmessung, weil die Patientinnen sich an diesem Tag ohnehin in der Klinik befanden, und ein kurzer Abstand zwischen experimenteller Schmerzmessung und Operation prinzipiell von Vorteil für die Vorhersage postoperativer Schmerzen sein sollte. Ein gesonderter Termin wäre durch die kurze Zeit zwischen der Diagnosestellung und der Operation schwierig geworden und hätte einen Selektionsbias mit sich gebracht. Die Zustandsangst muss daher als Kofaktor bei der Prädiktion postoperativer Schmerzen durch eine präoperative Schmerzempfindlichkeitsmessung beachtet werden.

Die Patientengruppe hatte außerdem verschieden stark invasive operative Eingriffe, die auch Einfluss auf die Höhe der postoperativen Schmerzen nahm (siehe 3.3.6.). Der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der experimentellen Schmerzmessung und den postoperativen Schmerzen zeigte sich zwar auch in der homogenen Untergruppe (siehe 3.4.3.), allerdings betrug die Teilnehmeranzahl hier nur noch 54. Es wäre besser gewesen, ausschließlich Patientinnen mit einer segmentalen Resektion ohne Lymphknotenresektion in die Studie einzuschließen und eine Teilnehmerzahl von 80 anzustreben.

Die experimentelle Schmerzempfindlichkeitsmessung wurde unter standardisierten Voraussetzungen durchgeführt. Die Patientinnen waren über die Dauer der Tests von insgesamt ca. einer Stunde informiert. Sie waren aber durch die oben aufgezählten Prozeduren meist erschöpft. Viele Patientinnen schienen während des letzten Tests, des

HNCS-Tests, daher schon unruhig und unkonzentriert. Bei einem insgesamt kürzerer Test oder wenn die Messung vor den anderen Prozeduren stattgefunden hätte, hätten die Patientinnen sich besser auf die Tests konzentrieren können.

Ein weiteres Defizit in der Studiendurchführung fand sich in der Erhebung der postoperativen Schmerzen. Die postoperativen Schmerzen wurden nach einem systematischen Interview erhoben. Die Erhebung des Schmerzes am Operationstag erfolgte aber retrospektiv erst am folgenden Tag. Außerdem waren die Zeiten der Befragung innerhalb des ersten und zweiten postoperativen Tages aber nicht festgelegt. So wurden manche Patientinnen beispielsweise schon um 8 Uhr morgens und andere erst um 18 Uhr abends angetroffen. Die Werte des maximalen Tagesschmerzes könnten dadurch verfälscht sein.

Grenzen und Beschränkungen dieser Studie fallen im Bereich der Patientenselektion, der Voraussetzungen für die Durchführung der experimentellen Schmerzempfindlichkeitsmessung und der Erhebung der postoperativen Schmerzen auf und können Einfluss auf die Ergebnisse nehmen.

#### 4.3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Vorhersage akuter postoperativer Schmerzen durch eine präoperativ durchgeführte Schmerzempfindlichkeitsmessung geprüft. Dazu wurden 80 Frauen im Alter zwischen 18 und 86 Jahren rekrutiert, bei denen eine Brustoperation geplant war. Die Patientinnen hatten im Mittel einen normal hohen Blutdruck, litten nicht überdurchschnittlich an chronischen Schmerzen und befanden sich in einem psychologisch gesunden Zustand. Allein die Werte des STAI zur Zustandsangst waren in der Stichprobe erhöht, was sich durch die Diagnose (Tumor oder Präkanzerose in den meisten Fällen) oder durch die bevorstehende Operation erklären lässt.

Die am präoperativen Tag erhobenen Parameter der Schmerzempfindlichkeitsmessung zeigten sich im Vergleich zu bisherigen Studien normal bis leicht erhöht. Beim HNCS-Test zeigte sich unter dem konditionierenden Reiz eine Schmerzabnahme von 11,2 %. Dieser Wert ist vergleichsweise niedrig bis normal. Das Alter der Patientinnen, ihre Operationsindikation und das Vorhandensein von vorbestehenden chronischen Schmerzen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse.

Am Operationstag, am ersten postoperativen Tag und am zweiten postoperativen Tag wurde die jeweilige Schmerzintensität in Ruhe, bei Belastung und als Tagesmaximum auf einer Skala von 0 bis 10 erfragt. Die einzelnen Schmerzwerte unterschieden sich auf signifikantem Niveau und nahmen über die drei Tage stetig ab. Die postoperativen Schmerzen zeigten eine negative Korrelation zum Alter der Patienten. Die Analgetikaeinnahme korrelierte mit den Schmerzen am ersten und zweiten postoperativen Tag. Dies bestätigt die individuellen Unterschiede in der Schmerzempfindung und die Notwendigkeit einer individuellen Behandlung.

Die einzelnen Schmerzschwellen, die Windup-Ratio und die Bewertung der Schmerzintensität der Pinprickreize korrelierten nicht mit den postoperativen Schmerzen. Der Schmerz-Intensitäts-Score zeigte dagegen einen Zusammenhang mit den Schmerzen am ersten postoperativen Tag. Die Bewertungen der Hitzereize von 45, 46 und 47 °C für 7 Sekunden korrelierten mit den Schmerzen am ersten postoperativen Tag und die Bewertung des Hitzereizes von 47 °C für 7 Sekunden korrelierte auch mit den Schmerzen am Operationstag. Die fehlende Korrelation der Testparameter mit den Schmerzen am zweiten postoperativen Tag ist aus klinischer Sicht zu vernachlässigen, da die Patienten nur noch Schmerzen geringer Intensität hatten. Ziel der Studie dagegen ist es, Patienten mit voraussichtlich überdurchschnittlich starken postoperativen Schmerzen präoperativ zu identifizieren. Auch der experimentell ermittelte HNCS-Effekt sagte die Schmerzen am Operationstag und am ersten postoperativen Tag auf signifikantem Niveau voraus. Es kann vermutet werden, dass die HNCS nicht mit den Schmerzen des zweiten postoperativen Tages korreliert, da die absteigenden hemmenden Bahnen bei Schmerzen geringer Intensität nicht aktiviert werden. Auch hier hätte die Vorhersage der Schmerzen durch die geringe Schmerzstärke keine klinische

Bedeutung. Da die postoperativen Schmerzen innerhalb der Studienteilnehmerinnen abhängig von der Invasivität variierten, wurde eine homogene Untergruppe (einseitige segmentale Resektion ohne Lymphknotenresektion) getrennt untersucht. Auch in dieser Untergruppe fand sich der Zusammenhang zwischen dem HNCS-Effekt und den postoperativen Schmerzen.

Schlussfolgernd kann ein Test-Set mehrerer Modalitäten oder alleinige Schmerzintensitätsbewertung von 47 °C Auskunft über die individuelle Schmerzintensität nach einer Brustoperation geben. Patienten mit dem Risiko, starke akute postoperative Schmerzen zu entwickeln, können auf diese Weise vorzeitig identifiziert werden. Auch der HNCS-Effekt, der die Aktivierbarkeit absteigender schmerzhemmender Bahnen darstellt, kann postoperative akute Schmerzen vorhersagen. Die Kombination der Schmerzintensitätsbewertung eines Hitzereizes, die ohnehin als Vortest für den HNCS-Test benötigt wird, und dem HNCS-Test zeigt sich als praktikables Instrument, präoperativ schmerzempfindliche Patienten zu identifizieren, sie analgetisch intensiver zu behandeln und damit akuten postoperativen Schmerzen vorzubeugen und eine Chronifizierung der Schmerzen zu vermeiden.

#### 4.4. Ausblick in die Zukunft

Die Vorhersage postoperativer Schmerzen durch experimentelle Schmerzmessung ist bisher noch nicht in die klinische Routine übergegangen. Dies liegt u.a. daran, dass eine experimentelle Schmerzmessung einen hohen zeitlichen und personellen Aufwand beansprucht. Der HNCS-Effekt zeigte sich in dieser Studie als verlässlicher Prädiktor akuter postoperativer Schmerzen.

Daher sollte der HNCS-Test in weiteren Studien als Instrument zur Darstellung der individuellen Aktivierbarkeit der absteigenden schmerzhemmenden Bahnen untersucht werden, um eine möglichst in der Klinik praktikable standardisierte Methode zu entwickeln. Ziel wäre es, einen Schmerztest mit geringem Zeit-, Personen- und

Geräteaufwand zu entwickeln, der die Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung sensitiv vorhersagt.

Außerdem sollte die Vorhersagekraft des HNCS-Effekts bei weiteren Patientengruppen getestet werden. So sollte der HNCS-Test bei Patienten mit klinisch umfangreicheren Operationen durchgeführt werden, um die Vorhersage auch stärkerer postoperativer Schmerzen zu zeigen. Außerdem sollte die Vorhersagegrenze des HNCS-Effekts bei Schmerzen geringer Intensität geprüft werden.



## 5. Literaturverzeichnis

- Aasvang EK, Kehlet H (2005). Chronic postoperative pain: The case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaest* 95 (1): 69-76
- Aasvang EK, Hansen JB, Kehlet H (2008). Can preoperative electrical nociceptive stimulation predict acute pain after groin herniotomy? *J Pain* 9: 940-944
- Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB, Gmaehle B, Forman JL, Schwarz J, Bittner R, Kehlet H. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain (2010). *Anesthesiology* 112 (4): 957-969
- Aulbert E (1988). The psychological aspect of cancer pain. *Schmerz* 1988 2 (4): 198-204
- Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence, third edition (2010). National Health and Medical Research Council
- Baad-Hansen L, Poulsen HF, Jensen HM, Svensson P (2005). Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain* 116 (3): 359-365
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K (2003). Depression and pain comorbidity: A literature review. *Arch Intern Med* 163 (20): 2433-2445
- Baron R (2009). Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Ärzteblatt* (2): 2
- Baron R, Tölle TR (2009). Messen, was messbar ist. *Schmerz* 23 (1): 5-6

- Banik RK, Brennan TJ (2004). Spontaneous discharge and increased heat sensitivity of rat C-fiber nociceptors are present in vitro after plantar incision. *Pain* 112 (1-2): 204-213
- Basbaum AI, Fields HL (1978). Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Ann Neurol* 4 (5): 451-462
- Baumgärtner U (2010). Nozizeptives System. *Der Schmerz* 24 (2): 105-113
- Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede RD (2002). Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: Two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 96: 141-151
- Beattie WS, Badner NH, Choi P (2001). Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. *Anesth Analg* 93 (4): 853-858
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571
- Beecher H. Relationship of the significance of the wound to the pain experience (1956). *J Am Med Assoc* 161: 1609-1613
- Bhalang K, Sigurdsson A, Slade GD, Maixner W (2005). Assotiations among four modalities of experimental pain in women. *J Pain* 6 (9): 604-611
- Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H (2001). Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain* 90: 261-269
- Bisgaard T, Rosenberg J, Kehlet H (2005). From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: A prospective follow-up analysis. *Scand J Gastroenterol* 40: 1358-1364

- Bouhassira D, Chollet R, Coffin B, Lemann M, Le Bars D, Willer JC, Jian R (1994). Inhibition of a somatic nociceptive reflex by gastric distention in humans. *Gastroenterology* 107 (4): 985-992
- Bouhassira D, Sabate JM, Coffin B, Le Bars D, Willer JC, Jian R (1998). Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans. *Am J Physiol* 275: 410-417
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Europ J Pain* 10: 287-333
- Brooks J, Tracey I (2005). From nociception to pain perception: Imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat* 207 (1): 19-33
- Callesen T, Bech K, Kehlet H (1999). Prospective study of chronic pain after groin hernia repair. *Br J Surg* 86: 1528-1531
- Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Adamatti LC, Bandeira D, Ferreira MB (2002). Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 1265-1271
- Chapman CR, Gavrin J (1993). Suffering and its relationship to pain. *Journal of Palliativ Care* 9 (2): 5-13
- Coderre TJ, Melzack R (1992). The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 12: 3665-3670

- Coley KJ, Williams BA, DaPos SV, Chen C, Smith RB (2002). Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth* 14: 349-353
- Daenen L, Nijs J, Roussel N, Wouters K, Van Loo M, Cras P (2012). Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: An experimental study. *Clin Rheumatol* [Epub ahead of print]
- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS, Maixner W (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 14 (1): 135-143
- Dimova V, Lautenbacher S (2010). Chronische Schmerzen nach Operationen – Epidemiologie unter besonderer Berücksichtigung psychologischer Risikofaktoren. *Anae Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45 (7/08): 488-494
- Dionne RA, Bartoshuk L, Mogil J, Witter J (2005). Individual responder analyses for pain: Does one pain fit all? *Trends Pharmacol Sci* 26 (3): 125-30
- Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA (1978). Studies with pain rating scales. *Annals of the rheumatic diseases* 37: 378-381
- Duschek S, Mück I, Reyes Del Paso GA (2007). Relationship between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and pain experience in normotensive individuals. *Int J Psychophysiol* 65 (3): 193-200
- Dyck PJ, Zimmermann I, Gillen DA, Johnson D, Karnes JL, O'Brien PC (1993). Cool, warm, and heat-pain detection thresholds - testing methods and interferences about anatomic distribution of receptors. *Neurology* 43 (8): 1500-1508

- Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ (2003). Age-related differences in endogenous pain modulation: A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 101: 155-165
- Edwards RR, Sarlani E, Wesselmann U, Fillingim RB (2005). Quantitative assessment of experimental pain perception: Multiple domains of clinical relevance. *Pain* 114: 315-319
- Edwards RR (2005). Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neuro* 65: 437-443
- Eriksson K, Wikström L, Kindblad-Fridh M, Broström A (2013). Numeric rating scale when evaluating postoperative pain management and recovery. *J Clin Nurs*. 22 (5-6): 638-647
- Fardal Ø, McCulloch CA (2012). Impact of anxiety on pain perception associated with periodontal and implant surgery in a private practice. *J Periodontol* 83 (9): 1079-1085
- Fassoulaki A, Triga A, Melemni A, Sarantopoulos C (2005). Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 101 (5): 1427-1432
- Fillingim RB, Maixner W (1995). Gender differences in the response to noxious stimuli. *Pain Forum* 4 (4): 209-221
- Fillingim RB (2005). Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep* 7: 342-347
- Fißmer I, Klein T, Magerl W, Treede RD, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM (2011). Modality-specific somatosensory changes in human surrogate model of postoperative pain. *Anesthesiology* 115 (2): 387-397

- Fortier J, Chung F, Su J (1998). Unanticipated admission after ambulatory surgery – A prospective study. *Can J Anaesth* 45 (7): 612-619
- Fujii K, Motohashi K, Umino M (2006). Heterotopic ischemic pain attenuates somatosensory evoked potentials induced electrical tooth stimulation: Diffuse noxious inhibitory controls in the trigeminal nerve territory. *Eur J Pain* 10 (6): 495-504
- Gagliese L, Farrell MJ (2005). The neurobiology of aging, nociception and pain: An integration of animal and human experimental evidence. In: Gibson SJ, Weiner DK, eds. *Pain in Older Persons*. Seattle, WA: ISAP Press 25-44
- Gibson SJ, Helme RD (2001). Age-related differences in pain perception and report. *Clin Geriatr Med* 17 (3): 433-456
- Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ (2004). Evidence of augmented central pain progressing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 50 (2): 613-23
- Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR (2006). Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control* 17 (2): 127-136
- Goswami DC (2012). A reflective study of symptom management in terminal cancer. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 26 (3): 274-277
- Graefe KH, Werner KL, Bönisch H (2011). *Pharmakologie und Toxikologie Duale Reihe*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 216
- Granot M, Lowenstein L, Yarnitsky D, Tamir A, Zimmer EZ (2003). Postcesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. *Anesthesiology* 98: 1422-1426

- Granot M, Ferber SG (2005). The roles of pain catastrophizing and anxiety in the predication of postoperative pain intensity: A prospective study. *Clin J Pain* 21: 439-445
- Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud Y, Granovsky Y, Sprecher E, Yarnitsky D (2008). Determinantes of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain* 136 (1-2): 142-149
- Granot M (2009). Can we predict persistent postoperative pain by testing preoperative experimental pain? *Curr Opin Anaesthesiol.* 22 (3): 425-430
- Greffrath W (2006). Der Capsaicinrezeptor. *Schmerz* 20: 219-225
- Grichnik KP, Ferrante FM (1991). The difference between acute and chronic pain. *Mt Sinai J Med* 58 (3): 217-220
- Handwerker HO (1999). Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer, Berlin, S. 108
- Hastie BA, Riley III JL, Robinson ME, Glover T, Campbell CM, Staud R, Fillingim RB (2005). Cluster analysis of multiple experimental pain modalities. *Pain* 116 (3): 227-237
- Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, Fainsinger R, Aass N, Kaasa S, European Palliative Care Research Collaborative (ERCRC) (2011). Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: A systematic literature review. *J Pain Symptom Manage* 41 (6): 1073-1093

- Holdgate A, Asha S, Craig J, Thompson J (2003). Comparison of a verbal numeric rating scale with the visual analogue scale for the measurement of acute pain. *Emerg Med (Fremantle)* 15 (5-6): 411-416
- Hsu YW, Somma J, Hung YC, Tsai PS, Yang CH, Chen CC (2005). Predicting postoperative pain by preoperative pressure pain assessment. *Anesth* 103: 613-618
- Iohom G, Abdalla H, O'Brien J, Szarvas S, Larney V, Buckley E, Butler M, Shorten GD (2006). The associations between severity of early postoperative pain, chronic postsurgical pain and plasma concentration of stable nitric oxide products after breast surgery. *Anesth Analg* 103 (4): 995-1000
- IASP (1994): Classification of chronic pain, Second edition, "Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage" (pp 209-214); IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle
- Janal MN, Glusman M, Kuhl JP, Clark WC (1994). On the absence of correlation between responses to noxious heat, cold, electrical and ischemic stimulation. *Pain* 58: 403-411
- Janssen KJM, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonsel GJ, Moons KGM, Vergouwe Y (2008). The risk of severe postoperative pain: Modification and validation of a clinical prediction rule. *Intern Anesthesia Research Society* 107 (4): 1330-1339
- Julius D, Basbaum AI (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413: 203-210



- Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH (2003). Neuropathic pain following breast cancer surgery: Proposed classification and research update. *Pain* 104 (1-2): 1-13
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG (2003). Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 105 (3): 415-423
- Karow T, Lange-Roth R (2010). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Thomas Karow, Köln, S. 595-596
- Katz J, Seltzer Z (2009). Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 9: 723-744
- Kehlet H, Wilmore DW (2002). Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 183(6): 630-641
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ (2006). Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet* 367: 1618-1625
- Kil HK, Kim WO, Chung WY, Kim GH, Seo H, Hong JY (2012). Preoperative anxiety and pain sensitivity are independent predictors of propofol and sevoflurane requirements in general anaesthesia. *British Journal Anaest* 108 (1): 119-125
- Klossika I, Flor H, Kamping S, Bleichhardt G, Trautmann N, Treede RD, Bohus M, Schmahl C (2006). Emotional modulation of pain: A clinical perspective. *Pain* 124 (3): 264-268
- Kosek E, Hansson P (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 70: 45

- Landau R, Kraft JC, Flint LY, Carvalho B, Richebé P, Cardoso M, Lavand'homme P, Granot M, Yarnitsky D, Cahana A (2010). An experimental paradigm for the prediction of post-operative pain (PPOP). *J Vis Exp* 27 (35): 1671
- Lange S, Bender R (2007). Median oder Mittelwert? *Dtsche Med Wochenschr* 132 Suppl 1: e1-e2
- Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain* 23 (6): 506-510
- Lautenbacher S, Rollman GB (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 13 (3): 189-195
- Lautenbacher S, Roscher S, Strian F (2002). Inhibitory effects do not depend on the subjective experience of pain during heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS): A contribution to the psychophysics of pain inhibition. *Eur J Pain* 6: 365-374
- Lautenbacher S, Huber C, Kunz M, Parthum A, Weber P, Griessinger N, Sittl R (2009). Hypervigilance as predictor of postoperative acute pain: Its predictive potency compared with experimental pain sensitivity, cortisol reactivity, and affective state. *Clin J Pain* 25: 92-100
- Laux L, Glanzmann, Schaffner P, Spielberger CD (1981). *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung.* Beltz Test GmbH, Weinheim
- Lavand'homme P (2011). The procession from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 24 (5): 545-550

- Leal EN, Ribeiro JL, Oliveira MM, Roguette J (2005). Psychosocial aspects associated with pain perception in individuals undergoing coronary surgery. *Rev Port Cardiol* 24 (10): 1221-1231
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 6 (3): 283-304
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6 (3): 305-327
- Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC (1992). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter* 4: 55-65
- Mandal A, Imran D, McKinnell T, Rao GS. Unplanned admissions following ambulatory plastic surgery – a retrospective study (2005). *Ann R Coll Surg Engl* 87 (6): 466-468
- Mattila K, Toivonen J, Janhunen L, Posenberg PH, Hynynen M (2005). Postdischarge syndromes after ambulatory surgery: First-week incidence, intensity, and risk factors. *Anesth Analg* 101 (6): 1643-1650
- Melzack R, Wall P (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150 (3699): 971–979
- Mendell LM (2011). Computational functions of neurons and circuits signalling injury: Relationship to pain behaviour. *Proc Natl Acad Sci* 108 (3): 15596-15601
- Meyer K, Sprott H, Mannion AF (2008). Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res* 64: 469-478

- Meyer RA, Ringkamp M, Campell JN, Raja SN (2006). Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds.). Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5<sup>th</sup> ed., Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh 33-34
- Meyr AJ, Steinberg JS (2008). The physiology of the acute pain pathway. Clin Podiatr Med Surg 25 (3): 305-326
- Moont R, Pud D, Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D (2010). 'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain simply due to distraction? Pain 150 (1): 113-120
- Nicholson B (2006). Differential diagnosis: Nociceptive and neuropathic pain. Am J Manag Care 12 (9): 256-262
- Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS (2000). Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: A prospective study. Eur J Pain 4: 327-334
- Palvin DJ, Sullivan MJL, Freund PR, Roesen K (2005). Catastrophizing: A risk factor for postsurgical pain. Clin J Pain 21 (1): 83-90
- Pan PH, Coghill R, Houle TT, Seid MH, Lindel WM, Parker RL, Washburn SA, Harris L, Eisenach JC (2006). Multifactorial preoperative predictors for postcesarean section pain and analgesic requirement. Anesthesiology 104 (3): 417-425
- Pavlin DJ, Sullivan MJ, Freund PR, Roesen K (2005). Catastrophizing: A risk factor for postsurgical pain. Clin J Pain 21 (1): 83-90
- Pedersen KV, Olesen AE, Osther PJ, Arendt-Nielsen L, Drewes AM (2013). Prediction of postoperative pain after percutaneous nephrolithotomy: Can preoperative experimental pain assessment identify patients at risk? Urolithiasis 41 (2): 169-177

- Pogatzki-Zahn EM, Shimizu I, Caterina M, Raja SN (2005). Heat hyperalgesia after incision requires TRPV1 and is distinct from pure inflammatory pain. *Pain* 115 (3): 296-307
- Pogatzki-Zahn EM (2008). Aktuelle Konzepte zur perioperativen Schmerztherapie. [http://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2008/11\\_bogatzki-zahn.pdf](http://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2008/11_bogatzki-zahn.pdf); zuletzt eingesehen am 30.06.2013; S. 260, 265
- Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin RH (2006). Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: A prospective study. *J Pain* 7: 626-634
- Poobalan AS, Bruce J, Smith WC, King PM, Krukowski ZH, Chambers WA (2003). A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain* 19 (1): 48-54
- Potvin S, Strip E, Tempier A, Pampoulova T, Bentaleb LA, Lalonde P, Lipp O, Goffaux P, Marchand S (2008). Pain perception in schizophrenia: No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr Res* 42 (12): 1010-1016
- Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ (1994). The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 59: 165-174
- Pud D, Sprecher E, Yarnitsky D (2005). Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 380 (3): 209-213
- Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain* 144: 16-19

- Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M (2012). 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* 153 (3): 619-635
- Raja SN, Campbell JN, Meyer RA (1984). Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain* 107: 1179-1188
- Raja SN, Jensen TS (2010). Predicting postoperative pain based on preoperative pain perception: Are we doing better than the westerman? *Anesthesiology* 112 (6): 1311-1312
- Ravn P, Frederiksen R, Skovsen AP, Christrup LL, Werner MU (2012). Prediction of pain sensitivity in healthy volunteers. *Journal of Pain Research* 5: 313-326
- Rawal N (2005). Organization, function, and implementation of acute pain service. *Anesthesiol Clin North America*. 23 (1): 211-225
- Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB (1998). Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: A meta-analysis. *Pain* 74 (2-3): 181-187
- Robinson ME, Wise EA, Gagnon C, Fillingim RB, Price DD (2004). Influences of gender role and anxiety on sex differences in temporal summation of pain. *J Pain* 5 (2): 77-82
- Rolke R, Andrews Campbell K, Magerl W, Treede RD (2005). Deep pain thresholds in the distal limbs of healthy human subjects. *Eur J Pain* 9 (1): 39-48

- Rolke R, Magerl W, Andrews Campbell K, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD (2006a). Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. *Europ J Pain* 10 (1): 77-88
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B (2006b). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 125 (1-2): 197
- Rudin A, Wölner-Hanssen P, Hellbom M, Werner MU (2008). Prediction of post-operative pain after a laparoscopic tubal ligation procedure. *Acta Anaesthesiol Scand* 52 (7): 938-945
- Ruscheweyh R, Marziniak M, Stumpfenhorst F, Reinholz J, Knecht S (2009). Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the pain sensitivity questionnaire. *J Pain* 146: 65-74
- Ruscheweyh R, Kreusch A, Albers C, Sommer J, Marziniak M (2011). The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Pain* 152 (11): 2662-2671
- S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“, aktualisierte Fassung April 2009; AWMF-Registernummer 041/001  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/041-001\\_S3\\_Behandlung\\_akuter\\_perioperativer\\_und\\_posttraumatischer\\_Schmerzen\\_aktualisierte\\_Fassung\\_04-2009\\_05-2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-001_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_aktualisierte_Fassung_04-2009_05-2011.pdf), zuletzt besucht am 30.06.2013

- Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Shackman AJ, Davidson RJ (2007). Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 19 (6): 993-1003
- Sandkühler J, Ruscheweyh R (2005). Opioids and central sensitisation: I. Preemptive analgesia. *Eur J Pain* 9 (2): 145-148
- Sarlani E, Greenspan JD (2002). Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain. *Pain* 97 (1-2): 163-169
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (2007). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 30. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, S. 325
- Schnabel A, Pogatzki-Zahn E (2010). Predictors of chronic pain following surgery. What do we know? *Schmerz* 24 (5): 517-533
- Scholz J, Woolf CJ (2002). Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 5: 1062-1067
- Snider WD, McMahon SB (1998). Trackling pain at the source: New ideas about nociceptors. *Neuron* 20: 629-632
- Spielberger CD (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press
- Stadler M, Schlander M, Braeckman M, Nguyen T, Boogaerts JG (2004). A cost-utility and cost-effectiveness analysis of an acute pain service. *J Clin Anesth* 16 (3): 159-169
- Starr CJ, Houle TT, Coghill RC (2010). Psychological and Sensory Predictors of experimental thermal pain: A multifactorial model. *J Pain* 11 (12): 1394-1402



- Staud R, Robinson ME, Vierck Jr CJ, Price DD (2003). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 101 (1-2): 167-174
- Strulov L, Zimmer EZ, Granot M, Tamir A, Jakobi P, Lowenstein L (2007). Pain catastrophizing, response to experimental heat stimuli, and post-cesarean section pain. *J Pain* 8 (3): 273-279
- Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J (1995). The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychological Assessment* 7: 524-532
- Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E (1996). Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *British J Cancer* 74: 2024-2031
- Tasmuth T, Blomqvist C, Kalso E (1999). Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. *Eur J Surg Oncol* 25 (1): 38-43
- Taylor RS, Ullrich K, Regan S, Broussard C, Schwenkglens M, Taylor RJ, Gordon DB, Zaslansky R, Meissner W, Rothaug J, Langford R (2012). The impact of early postoperative pain on health-related quality of life. *Pain Pract* doi: 10.1111/papr.12026
- Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P, Marchand S (2008). An experimental model to measure excitatory pain mechanisms in humans. *Brain Res* 1230: 73-79
- Tracey, Mantyh PW (2007). The cerebral Signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55 (3): 377-391

- Treede RD, Magerl W (2000). Multiple mechanisms of secondary hyperalgesia. *Progress in Brain Research* 129: 331-341
- Treede RD (2002). Spinothalamic and thalamocortical nociceptive pathways. *J Pain* 3: 109-112
- Tuveson B, Leffler AS, Hansson P (2006). Time dependent differences in pain sensitivity during unilateral ischemic pain provocation in healthy volunteers. *Eur J Pain* 10 (3): 225-232
- Ure BM, Troidl H, Spangenberg W, Dietrich A, Lefering R, Neugebauer E (1994). Pain after laparoscopic cholecystectomy. Intensity and localization of pain and analysis of predictors in preoperative symptoms and intraoperative events. *Surg Endosc* 8 (2): 90-96
- Vallbo ÅB, Hagbarth K-E, Torbjörk HE, Wallin BG (1979). Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 59: 919-957
- Vaughn F, Wichowski H, Bosworth G (2007). Does preoperative anxiety level predict postoperative pain? *AORN J* 85 (3): 589-604
- Vierck CJ, Cannon RL, Fry G, Maixner W, Whitsel BL (1997). Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode. *J Neurophysiol* 78: 992-1002
- Villanueva L, Le Bars D (1995). The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: Diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res* 28 (1): 113-125
- Wall PD (1999). *Pain: The science of suffering*. Weidenfield & Nicolson, London

- Washington LL, Gibson SJ, Helme RD (2000). Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain* 89 (1): 89-96
- Weissman-Fogel I, Granovsky Y, Crispel Y, Ben-Num A, Best LA, Yarnitsky D, Granot M (2009). Enhanced presurgical pain temporal summation response predicts post-thoracotomy pain intensity during the acute postoperative phase. *J Pain* 10 (6): 628-636
- Werner MU, Duun P, Kehlet H (2004). Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiology* 100 (1): 115-119
- Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin A (2010). Prediction of postoperative pain: A systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology* 112 (6): 1494-1502
- Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003). Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 21 (11): 1983-1992
- Wilder-Smith OH, Schreyer T, Scheffer GJ, Arendt-Nielsen L (2010). Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: A pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 24 (2): 119-128
- Willis WD, Coggeshall RE (2004). Sensory mechanisms of the spinal cord: Primary afferent neurons and the spinal dorsal horn, Vol. 1, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 276
- Woo YC, Park SS, Subieta AR, Brennan TJ (2004). Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. *Anesthesiology* 101 (5472): 468-475

- Woolf CJ, Salter MW (2000). Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 288: 1765-1769
- Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M (2008). Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 138: 22-28
- Yarnitsky D (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): Its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 23 (5): 611-615
- Zahn PK, Pogatzki EM, Brennan TJ (2002). Mechanisms for pain caused by incisions. *Reg Anesth Pain Med* 27 (5): 514-516
- Zambreanu L, Wise RG, Brooks JC, Iannetti GD, Tracey I (2005). A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain* 114 (3): 397-407
- Zeilhofer HU (2005). Synaptic modulation in pain pathways. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 154: 73-100

## 6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aufsteigendes nozizeptives und absteigendes antinozizeptives Neurosystem.....	3
Abbildung 2:	Ablauf der Studie.....	15
Abbildung 3:	Ablauf der Schmerzempfindlichkeitsmessung.....	17
Abbildung 4:	Messung der Hitzeschmerzschwelle mit dem Thermal Sensory Analyzer (TSA).....	18
Abbildung 5:	Bewertung phasischer Hitzereize mit dem TSA.....	20
Abbildung 6:	Ermittlung der mechanischen Schmerzschwelle mit Pinprick Punctate Probes.....	22
Abbildung 7:	Messung der Druckschmerzschwelle mit dem Druckalgometer am Zeigefinger.....	24
Abbildung 8:	Schematische Darstellung des HNCS-Tests.....	25
Abbildung 9:	Balkendiagramm zur Schmerzbewertung beim HNCS-Test.....	36
Abbildung 10:	Verteilung des HNCS-Effekts.....	37
Abbildung 11:	Verlauf der postoperativen Schmerzen in Einzelwerten.....	42
Abbildung 12:	Verlauf der postoperativen Schmerzen in Tagesmittelwerten.....	43

Abbildung 13 a-c: Verhältnis postoperativer Analgetikaeinnahme und postoperativer Schmerzen.....	45
Abbildung 14: Liniendiagramm - postoperative Schmerzen bei unterschiedlich invasiven Eingriffen.....	48
Abbildung 15 a-f: Korrelation des Schmerz-Intensitäts-Scores und des HNCS-Effekts mit den postoperativen Schmerzen.....	50
Abbildung 16 a-c: Korrelation des HNCS-Effekts mit postoperativen Schmerzen bei Patientinnen mit einseitiger segmentaler Resektion.....	55

## 6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Literaturübersicht über die Prädiktion postoperativer Schmerzen durch experimentelle Schmerzempfindlichkeitsmessung.....	10
Tabelle 2: Beschreibung der Stichprobe.....	31
Tabelle 3: Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung.....	33
Tabelle 4: Korrelation der experimentellen Schmerzmessung mit dem Alter.....	38
Tabelle 5: Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung gegliedert nach Operationsindikation.....	39
Tabelle 6: Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung gegliedert nach Vorbestehen chronischer Schmerzen.....	39
Tabelle 7: Ergebnisse der Erhebung der postoperativen Schmerzen.....	40

---

Tabelle 8:	Postoperative Analgetikaeinnahme.....	44
Tabelle 9:	Korrelationen der experimentellen Schmerzparameter mit postoperativen Schmerzen.....	49
Tabelle 10:	Korrelation einzelner Unterwerte der experimentellen Schmerzmessung mit postoperativen Schmerzen.....	52
Tabelle 11:	Korrelation einzelner Tests der Schmerzmessung mit Ruhe-, Belastungs- und Maximalschmerz des ersten postoperativen Tages.....	53
Tabelle 12:	Korrelation der experimentellen Schmerzmessung mit den postoperativen Schmerzen bei Patientinnen mit einer einseitigen segmentalen Resektion.....	54

## 7. Danksagung

Nach Beendigung dieser Dissertation möchte ich mich bei den folgenden Personen herzlich bedanken:

Frau PD Dr. med. Ruth Ruscheweyh für die Überlassung des Themas, die Einarbeitung in die Experimente, die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und das ausdauernde Korrekturlesen der Dissertation. Ich schätze die Zusammenarbeit sehr und bedanke mich für die außergewöhnlich engagierte Betreuung.

Frau Prof. Dr. med. Esther Pogatzki-Zahn für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit, das Korrekturlesen und die Anleitung während des Promotionsverfahrens.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Van Aken, Univ.-Prof. Dr. med. Wiendl und Dr. med. Tio für die Möglichkeit die Studie in ihren Kliniken bzw. dem Brustzentrum durchführen zu können.

Svenja Lührmann, meiner Mitdotorandin, für die engagierte Zusammenarbeit.

Allen Patientinnen, die an der Studie teilgenommen haben und dadurch das Zustandekommen der Arbeit möglich gemacht haben.

Schließlich möchte ich mich bei meinem Mann und meinen Eltern bedanken, die mich durch ihre Ermutigungen immer wieder bestärken.



**8. Lebenslauf**

## 9. Anhang

### 9.1. Anlagenverzeichnis

A. Patienteninformationsbroschüre und Einverständniserklärung.....	II
B. Fragebogen-Set.....	VII
- Pain Catastrophizing Scale in deutscher Übersetzung.....	VIII
- Becks Depression Inventory, deutsche Version.....	IX
- State-Trait Anxiety Inventory, deutsche Version.....	XII
C. Erhebungsbogen der Schmerzvorgeschichte.....	XIV
D. Dokumentationsbogen Schmerzmessung.....	XVI
E. Anästhesiologischer Fragebogen.....	XIX

## 9.2. Anlagen

**Anlage A: Patienteninformationsbroschüre und Einverständniserklärung**


**Studie zur Vorhersage postoperativer Schmerzen**

Ein Gemeinschaftsprojekt der Kliniken für Anästhesiologie, Neurologie und des Brustzentrums  
Universitätsklinikum Münster

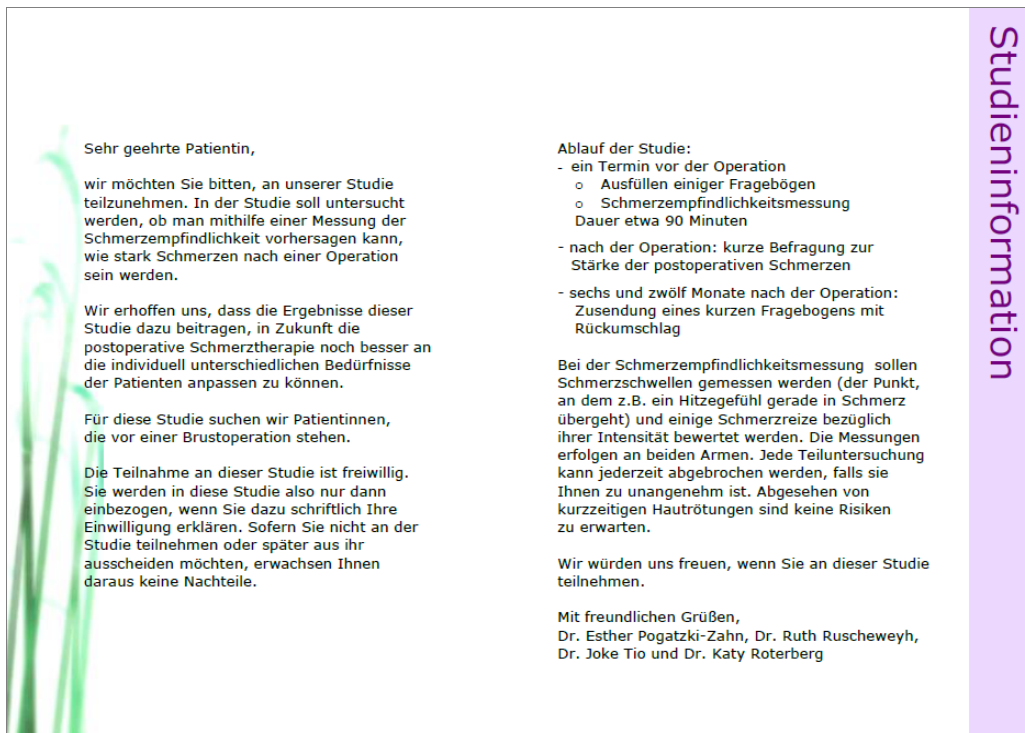
**UKM**  
Universitätsklinikum Münster

Ansprechpartner:  
Prof. Dr. Pogatzki-Zahn (Anästhesiologie) Tel. 0251-8347261  
PD Dr. Ruscheweyh (Neurologie) Tel. 0251-8349969  
Dr. Tio und Dr. Roterberg (Brustzentrum) Tel. 0251-8344111

Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden gemäß dem Datenschutz strikt vertraulich behandelt.

**UKM**  
Universitätsklinikum Münster

Außenseite



**Studieninformation**

Sehr geehrte Patientin,

wir möchten Sie bitten, an unserer Studie teilzunehmen. In der Studie soll untersucht werden, ob man mithilfe einer Messung der Schmerzempfindlichkeit vorhersagen kann, wie stark Schmerzen nach einer Operation sein werden.

Wir erhoffen uns, dass die Ergebnisse dieser Studie dazu beitragen, in Zukunft die postoperative Schmerztherapie noch besser an die individuell unterschiedlichen Bedürfnisse der Patienten anpassen zu können.

Für diese Studie suchen wir Patientinnen, die vor einer Brustoperation stehen.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

**Ablauf der Studie:**

- ein Termin vor der Operation
  - o Ausfüllen einiger Fragebögen
  - o Schmerzempfindlichkeitsmessung
 Dauer etwa 90 Minuten
- nach der Operation: kurze Befragung zur Stärke der postoperativen Schmerzen
- sechs und zwölf Monate nach der Operation: Zusendung eines kurzen Fragebogens mit Rückumschlag

Bei der Schmerzempfindlichkeitsmessung sollen Schmerzschwellen gemessen werden (der Punkt, an dem z.B. ein Hitzegefühl gerade in Schmerz übergeht) und einige Schmerzreize bezüglich ihrer Intensität bewertet werden. Die Messungen erfolgen an beiden Armen. Jede Teiluntersuchung kann jederzeit abgebrochen werden, falls sie Ihnen zu unangenehm ist. Abgesehen von kurzzeitigen Hautrötungen sind keine Risiken zu erwarten.

Wir würden uns freuen, wenn Sie an dieser Studie teilnehmen.

Mit freundlichen Grüßen,  
Dr. Esther Pogatzki-Zahn, Dr. Ruth Ruscheweyh,  
Dr. Joke Tio und Dr. Katy Roterberg

Innenseite

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

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

## **Klinik und Poliklinik für Neurologie**

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med Dr. h.c. E.-B. Ringelstein-

---

### **Prädiktion akuter und chronischer postoperativer Schmerzen durch präoperative Messung der Schmerzempfindlichkeit bei Erwachsenen**

## **Patienteninformation und Einverständniserklärung**

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin!

Wir möchten Sie bitten, an einer Studie teilzunehmen, in der geprüft werden soll, ob die vor der Operation gemessene Schmerzempfindlichkeit eine Vorhersage der Schmerzen nach der Operation zulässt.

Mit diesem Schreiben möchten wir Sie über den Ablauf der Studie und über Ihre weiteren Rechte im Rahmen der Studie informieren.

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

Eine gute Schmerztherapie während und nach einer Operation ist heute in der Lage, die Erholung des Patienten zu verbessern, Komplikationen zu vermeiden und den Krankenhausaufenthalt zu verkürzen. Wir möchten mit dieser Studie dazu beitragen, die Schmerztherapie noch weiter zu verbessern. Die individuell unterschiedlichen Bedürfnisse verschiedener Patienten ließen sich besser berücksichtigen, wenn man schon vor der Operation abschätzen könnte, wie starke Schmerzen ein bestimmter Patient nach der Operation entwickeln wird. Hier soll getestet werden, ob die individuell verschiedene, vor der Operation gemessene Schmerzempfindlichkeit eine solche Vorhersage erlaubt.

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

Patienten und Patientinnen ab 18 Jahren vor einer Operation der Nasenscheidewand (Septorhinoplastik) oder einer Brustoperation (Mastektomie).  
Schwangere Frauen und stillende Mütter sowie schwer psychiatrisch Erkrankte können nicht an der Studie teilnehmen.

### ***Wie läuft die Studie ab?***

Wir möchten Sie bitten, vor der Operation an einer Messung der Schmerzempfindlichkeit teilzunehmen, und uns in den Tagen nach der Operation Auskunft über Ihre postoperativen Schmerzen zu geben. Wir würden Sie außerdem bitten, nach 6 und 12 Monaten noch jeweils einen kurzen Fragebogen auszufüllen, um den längerfristigen postoperativen Verlauf beurteilen zu können.

#### ***1. Vor der Operation***

Zu diesem Termin möchten wir zunächst mithilfe von Fragebögen Ihre Schmerzverarbeitung erfassen sowie einige Faktoren, die diese beeinflussen können, wie zum Beispiel Ängstlichkeit. Das Ausfüllen nimmt etwa 20-30 min in Anspruch. Außerdem möchten wir Sie gerne zu aktuellen Schmerzen und anderen Schmerzproblemen in Ihrem Leben befragen.

Danach möchten wir gerne eine experimentelle Messung der Schmerzempfindung bei Ihnen durchführen. Diese wird an beiden Armen bzw. Händen durchgeführt und nimmt etwa 50 Min. in Anspruch. Natürlich können Sie jede der Teiluntersuchungen oder auch die ganze Untersuchung jederzeit abbrechen, wenn sie Ihnen zu unangenehm ist.

Ein Teil der Untersuchung besteht darin, Ihre Schmerzschwellen zu bestimmen, das heißt, den Punkt zu finden, an dem ein nicht schmerzhafter Reiz bei Ihnen in einen gerade eben wahrnehmbaren Schmerz umschlägt. Dies wird für Hitze- reize (über ein 3\*3 cm großes Temperaturelement) am Arm und für Druck an der Spitze des Zeigefingers getestet. Im zweiten Teil der Untersuchung sollen Sie Hitzereize (Dauer 7 Sekunden), Kältereize (Dauer: 1 Minute) und stumpfe Nadelreize (Dauer: 1-2 Sekunden) bezüglich ihrer Schmerzhaftigkeit auf einer Skala von 0 bis 10 beurteilen. Schließlich werden noch ein Kälte- und ein Hitzereiz kombiniert. Dazu halten Sie eine Hand für 90 s in ein kaltes Wasserbad und sollen gleichzeitig einen am anderen Arm applizierten Hitzereiz beurteilen.

#### ***2. Während Ihres Aufenthalts im Krankenhaus nach der Operation***

In den Tagen nach der Operation möchten wir Sie gerne 1-3 Mal zu Ihren postoperativen Schmerzen befragen. In die Auswertung geht außerdem ein, welche und wie viele Schmerzmedikamente Sie erhalten haben.

#### ***3. Sechs und zwölf Monate nach der Operation***

Sechs und zwölf Monate nach der Operation möchten wir Ihnen gerne einen kurzen Fragebogen (mit Rückumschlag) zuschicken, um den postoperativen Verlauf zu beurteilen. Sollte sich aus dem Fragebogen ergeben, dass bei Ihnen noch mit der Operation assoziierte Schmerzen vorliegen, dann würden wir Sie gerne telefonisch kontaktieren, um Sie zu einem persönlichen Gespräch einzuladen.

### ***Welche Risiken und Gefährdungen bestehen?***

Alle verwendeten Untersuchungsmethoden sind diagnostische Routineuntersuchungen. Veränderungen des Befindens oder von Organsystemen durch die von uns angewandten Methoden sind nicht bekannt. Im Rahmen der Hautstimulation mit Hitze, Kälte, und Druckreizen kann es zu leichten, kurz andauernden Hautirritationen kommen.

***Welche Rechte und Pflichten haben Sie?***

Sie haben das Recht, jederzeit während der gesamten Studienzeit die Studie abubrechen, ohne dass Ihnen daraus ein Nachteil entsteht. 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 eine der Projektleiterinnen:

**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](mailto:pogatzki@anit.uni-muenster.de)

**PD Dr. med. Ruth Ruscheweyh**

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster, Tel. 0251/8349969, Email: [ruth.ruscheweyh@uni-muenster.de](mailto:ruth.ruscheweyh@uni-muenster.de)

***Datenverwaltung***

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden von uns gespeichert und nur in pseudonymisierter Form ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet. Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden gemäß dem Datenschutz strikt vertraulich behandelt.

Ihre Daten sollen für die Durchführung des Projektes langfristig gespeichert werden. Sie können aber jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis widerrufen und die Löschung Ihrer Daten verlangen.

**Bitte erklären Sie Ihr Einverständnis**

Ich, \_\_\_\_\_, wurde vollständig über das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der Studie:

**Prädiktion akuter und chronischer postoperativer Schmerzen durch präoperative  
Messung der Schmerzempfindlichkeit bei Erwachsenen**

aufgeklärt.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich mich mit der Durchführung der Studie gemäß des oben beschriebenen Versuchsablaufs einverstanden erkläre.

Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von personenbezogenen Daten, auch in elektronischer Form, entsprechend der obigen Aufklärung einverstanden. Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden gemäß dem Datenschutz vertraulich behandelt.

Ich weiß, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich jederzeit meine Einwilligung ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass in irgendeiner Weise ein Nachteil für mich entsteht.

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin/des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

**Anlage B: Fragebogen-Set****Patienten-Code:** \_\_\_\_\_

# Fragebögen

Sehr geehrte Patientin!

In diesem Heftchen finden Sie einige Fragebögen zu Ihrem Umgang mit Schmerzen, Ihrer Stimmung und Ihrer Erwartungen bezüglich der bevorstehenden Operation. Es geht dabei nicht um „richtige“ oder „erwünschte“ Antworten, sondern allein um Ihre eigene, persönliche Einschätzung der Situation.

Natürlich ist die Beantwortung der Fragen freiwillig. Sie helfen uns aber am meisten beim Gelingen der Studie, wenn Sie die Bögen vollständig, sorgfältig und in der vorliegenden Reihenfolge beantworten. Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

**Name, Vorname:** \_\_\_\_\_**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_**Datum:** \_\_\_\_\_



Irgendwann im Leben erleidet jeder Mensch einmal Schmerzen. Dies können z.B. Kopf-, Zahn-, Gelenk- oder Muskelschmerzen sein. Menschen sind oft Situationen ausgesetzt, die Schmerzen verursachen, wie Krankheiten, Verletzungen, Zahnbehandlungen oder Operationen. Wir sind an den Gedanken und Gefühlen interessiert, die Sie haben, wenn Sie Schmerzen erleiden.

Die folgenden dreizehn Sätze beschreiben verschiedene Gedanken und Gefühle, die bei Schmerzen auftreten können. Bitte markieren Sie auf der folgenden Skala, wie stark diese Gedanken und Gefühle auf Sie zutreffen, wenn Sie Schmerzen haben.

Die Werte auf der Skala bedeuten:

0 = Trifft überhaupt nicht zu

1 = Trifft eher nicht zu

2 = Teil-teils

3 = Trifft eher zu

4 = Trifft immer zu

Wenn ich Schmerzen habe, beschäftigen mich folgende Gedanken...

	0 = Trifft überhaupt nicht zu	4 = Trifft immer zu
1. Ich mache mir ständig Sorgen, ob die Schmerzen wohl jemals wieder aufhören werden.	0	4
2. Ich denke, ich kann nicht mehr.	0	4
3. Der Zustand ist schrecklich und ich denke, dass es nie mehr besser wird.	0	4
4. Der Zustand ist furchtbar und droht mich zu überwältigen.	0	4
5. Ich habe das Gefühl, ich halte es nicht mehr aus.	0	4
6. Ich bekomme Angst, dass die Schmerzen noch stärker werden.	0	4
7. Ich denke ständig an andere Situationen, in denen ich Schmerzen hatte.	0	4
8. Ich wünsche mir verzweifelt, dass die Schmerzen weggehen.	0	4
9. Ich kann nicht aufhören, an die Schmerzen zu denken.	0	4
10. Ich denke ständig daran, wie sehr es schmerzt.	0	4
11. Ich denke ständig daran, wie sehr ich mir ein Ende der Schmerzen herbeiwünsche.	0	4
12. Es gibt nichts, was ich tun kann, um die Schmerzen zu lindern.	0	4
13. Ich mache mir Sorgen, dass die Schmerzen auf etwas Schlimmes hindeuten.	0	4

Bitte geben Sie jetzt noch an, an welche Art oder Arten von Schmerzen Sie hauptsächlich gedacht haben, als Sie diesen Fragebogen ausgefüllt haben:

Dieser Fragebogen enthält Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in dieser Woche** gefühlt haben, und markieren Sie diese. Falls mehrere Aussagen in einer Gruppe gleichermaßen zuzutreffen scheinen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- A     0 Ich fühle mich nicht traurig.  
      1 Ich fühle mich traurig.  
      2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.  
      3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.
- B     0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.  
      1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.  
      2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.  
      3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.
- C     0 Ich fühle mich nicht als Versager.  
      1 Ich habe das Gefühl öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.  
      2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.  
      3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
- D     0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.  
      1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.  
      2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.  
      3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.
- E     0 Ich habe keine Schuldgefühle.  
      1 Ich habe häufig Schuldgefühle.  
      2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.  
      3 Ich habe immer Schuldgefühle.
- F     0 Ich habe nicht das Gefühl gestraft zu sein.  
      1 Ich habe das Gefühl, vielleicht gestraft zu werden.  
      2 Ich erwarte, bestraft zu werden.  
      3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.
- G     0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.  
      1 Ich bin von mir enttäuscht.  
      2 Ich finde mich fürchterlich.  
      3 Ich hasse mich.
- H     0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.  
      1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.  
      2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.  
      3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.
- I     0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.  
      1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.  
      2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.  
      3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.

- 
- J
- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
  - 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
  - 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
  - 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.
- K
- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
  - 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
  - 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
  - 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.
- L
- 0 Ich habe nicht das Interesse an anderen Menschen verloren.
  - 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für andere Menschen als früher.
  - 2 Ich habe mein Interesse an Menschen zum größten Teil verloren.
  - 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
- M
- 0 Ich bin so entschlossfreudig wie immer.
  - 1 Ich schiebe jetzt Entscheidungen öfter als früher auf.
  - 2 Es fällt mir schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
  - 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
- N
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
  - 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt und unattraktiv aussehe.
  - 2 Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen eingetreten sind, die mich unattraktiv machen.
  - 3 Ich finde mich hässlich.
- O
- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
  - 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
  - 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
  - 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.
- P
- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
  - 1 Ich schlafe nicht so gut wie früher.
  - 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
  - 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann dann nicht mehr einschlafen.
- Q
- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
  - 1 Ich ermüde schneller als früher.
  - 2 Fast alles ermüdet mich.
  - 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
- R
- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
  - 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
  - 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
  - 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

- S
- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
  - 1 Ich habe mehr als zwei Kilo abgenommen.
  - 2 Ich habe mehr als fünf Kilo abgenommen.
  - 3 Ich habe mehr als acht Kilo abgenommen.
- Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen.     Ja     Nein
- T
- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
  - 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen; Magenbeschwerden; oder Verstopfung.
  - 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
  - 3 Ich mache mir so große Sorgen über meine gesundheitlichen Probleme, dass ich an nicht mehr anderes denken kann.
- U
- 0 Ich habe in der letzten Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
  - 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Sex als früher.
  - 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
  - 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt, d.h. in diesem Moment**, fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.

Die Werte auf der Skala bedeuten:

1 = überhaupt nicht      2 = ein wenig      3 = ziemlich      4 = sehr

1. Ich bin ruhig.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
2. Ich fühle mich geborgen.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
3. Ich fühle mich angespannt.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
4. Ich bin bekümmert.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
5. Ich bin gelöst.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
6. Ich bin aufgeregt.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
7. Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
8. Ich fühle mich ausgeruht.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
9. Ich bin beunruhigt.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
10. Ich fühle mich wohl.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
11. Ich fühle mich selbstsicher.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
12. Ich bin nervös.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
13. Ich bin zappelig.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
14. Ich bin verkrampft.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
15. Ich bin entspannt.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
16. Ich bin zufrieden.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
17. Ich bin besorgt.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
18. Ich bin überreizt.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
19. Ich bin froh.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
20. Ich bin vergnügt.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **im Allgemeinen** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im Allgemeinen fühlen.

Die Werte auf der Skala bedeuten:

1 = fast nie

2 = manchmal

3 = oft

4 = sehr immer

21. Ich bin vergnügt.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
22. Ich werde schnell müde.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
23. Mir ist zum Weinen zumute.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
26. Ich fühle mich ausgeruht.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
27. Ich bin ruhig und gelassen.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
28. Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
29. Ich mache mir zu viele Gedanken über unwichtige Dinge.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
30. Ich bin glücklich.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
31. Ich neige dazu alles schwer zu nehmen.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
33. Ich fühle mich geborgen.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
36. Ich bin zufrieden.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
39. Ich bin ausgeglichen.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke.	1 ---- 2 ---- 3 ---- 4

**Anlage C: Erhebungsbogen der Schmerzvorgeschichte**

Patientencode: \_\_\_\_\_

Erfasst werden nur über längere Zeit (>3 Monate) vorhandene oder immer wiederkehrende Schmerzen

**Rückenschmerzen** O ja O nein

Lokalisation: O lumbal O thorakal O zervikal

Ausstrahlung: O Bein O Arm O keine

Bestehend seit: \_\_\_\_\_ Monaten \_\_\_\_\_ Jahren

Häufigkeit: \_\_\_\_\_ Tage/Monat oder \_\_\_\_\_ Tage/Jahr

Stärke: \_\_\_\_\_ (0-100)

Beeinträchtigung im Alltag: \_\_\_\_\_ (0-100)

**Kopfschmerzen** O ja O nein

Bestehend seit: \_\_\_\_\_ Monaten \_\_\_\_\_ Jahren

Häufigkeit: \_\_\_\_\_ Tage/Monat oder \_\_\_\_\_ Tage/Jahr

Stärke: \_\_\_\_\_ (0-100)

Beeinträchtigung im Alltag: \_\_\_\_\_ (0-100)

Lokalisation O frontal O parietal/temporal O okzipital O Nacken

Kopfschmerzen sind O meist einseitig O meist beidseitig

O drückend O pochend

Verstärken sich bei Anstrengung O ja O nein

Begleitsymptome: O Übelkeit  
O Erbrechen  
O Lärmscheu  
O Lichtscheu

**Gelenkschmerzen** O ja O nein

Bestehend seit: \_\_\_\_\_ Monaten \_\_\_\_\_ Jahren

Häufigkeit: \_\_\_\_\_ Tage/Monat oder \_\_\_\_\_ Tage/Jahr

Stärke: \_\_\_\_\_ (0-100)

Beeinträchtigung im Alltag: \_\_\_\_\_ (0-100)

Betreffen folgende Gelenke: \_\_\_\_\_

**Schmerzen Indikation für jetzt geplante Operation** O ja O nein

Bestehend seit: \_\_\_\_\_ Monaten \_\_\_\_\_ Jahren

Häufigkeit: \_\_\_\_\_ Tage/Monat oder \_\_\_\_\_ Tage/Jahr

Stärke: \_\_\_\_\_ (0-100)

Beeinträchtigung im Alltag: \_\_\_\_\_ (0-100)

Beschreibung: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Andere Schmerzen** (z.B. Bauchschmerzen, Regelschmerzen, Zahnschmerzen)

O ja O nein

Bestehend seit: \_\_\_\_\_ Monaten \_\_\_\_\_ Jahren

Häufigkeit: \_\_\_\_\_ Tage/Monat oder \_\_\_\_\_ Tage/Jahr

Stärke: \_\_\_\_\_ (0-100)

Beeinträchtigung im Alltag: \_\_\_\_\_ (0-100)

Beschreibung: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



**Anlage D: Dokumentationsbogen Schmerzmessung**

Patienten-Code: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Uhrzeit Versuchsbeginn: \_\_\_\_\_

 Rechtshänder Linkshänder1. Hitzeschmerzschnellen:

(Unterarm, rechts)

°C	°C	°C	°C
----	----	----	----

2. Bewertung phasischer Hitzereize

(Oberarm, rechts)

Die Werte 45, 46 und 47 °C werden gemessen, außer bei Bewertung > 80 oder subjektiver Unerträglichkeit. Die Werte 48,49 °C oder 43,44 °C werden nur gemessen, wenn die übrigen Werte keine Bewertung von etwa 60 ergeben haben).

	rechts
45°C	
46°C	
47°C	

	links
46°C	
47°C	
45°C	

Bei Bedarf:

	rechts
48°C	
49°C	

	rechts
43°C	
44°C	

Oder:

Bei subjektiver Unerträglichkeit, vorzeitigem Abbruch oder Bewertung  $\geq 80$  gleiche und höhere Temperaturen auf dieser Körperseite mit „— (80)“ dokumentieren.

3. Pin-Prick-Schmerzschwelle:(rechter Unterarm, Beginn mit 8 mN-Stimulator)

rechts	

5. Zeitliche Summation von Pinprick-Reizen(rechter Unterarm, 256 mN/512 mN Stimulator; Bewertung auf der Skala von 0-100)

	256 mN	512 mN	256 mN	512 mN	256 mN	512 mN
Einzelreiz						
Serie						

6. Druckschmerzschwellen – Zeigefinger:

Rechts		links	
1. Messung	2. Messung	1. Messung	2. Messung

7. Aktivierbarkeit der endogenen Schmerzhemmung durch HNCS

- a. Applikation eines 60 s-Hitzereizes am linken Unterarm. Bewertung alle 10 s (NRS 0-100).  
Temperatur: \_\_\_\_\_ (entsprechend der oben mit 60 bewerteten)

10s	20s	30s	40s	50s	60s

- b. Eintauchen der rechten Hand in 10 °C kaltes Wasserbad für 90 s. Bewertung alle 10 s auf der Skala von 0-100. Falls nach 30s nicht eine Bewertung von  $\geq 30$  erreicht wird, abbrechen und erneuter Versuch mit niedrigerer Temperatur (minimal 5 °C).

Temp	10s	20s	30s	40s	50s	60s	70s	80s	90s

- c. 15 min Pause

- d. Eintauchen der rechten Hand in 10 °C kaltes Wasserbad für 90 s. Nach 30s Beginn des 60 s-Hitzereizes am linken Unterarm (Thermode versetzen). Bewertung des Hitzereizes alle 10 s auf der Skala von 0-100.

10s	20s	30s	40s	50s	60s

Am Ende Bewertung der Schmerzhaftigkeit des 10 °C Wasserbades: \_\_\_\_\_ (0-100).

- e. 5 min Pause

- f. Applikation eines 60 s-Hitzereizes am linken Unterarm (Thermode versetzen). Bewertung alle 10 s auf der Skala von 0-100.

10s	20s	30s	40s	50s	60s

**Anlage E: Anästhesiologischer Fragebogen****A. Prä-operativer Evaluationsbogen:**

Pat. Code: \_\_\_\_\_ Größe: \_\_\_\_\_ Gewicht: \_\_\_\_\_ BMI: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_ Herkunft: \_\_\_\_\_

ASA: \_\_\_\_\_ Raucher:  nein  ja \_\_\_\_\_ Alkohol:  nein  ja \_\_\_\_\_

Vorerkrankungen: \_\_\_\_\_

Vormedikationen: \_\_\_\_\_

Bekannter Hypertonus:  nein  ja  
ist dieser medikamentös eingestellt: \_\_\_\_\_Hinweise auf instabilen Hypertonus:  nein  ja

RR-Wert aktuell gemessen: \_\_\_\_\_

Z.n. Herzinfarkt:  nein  jaBelastungsabhängige Schmerzen im Brustkorb (z.B. bei Treppensteigen):  nein  jaReynaud-Symptomatik:  nein  ja

Vor-OPs: \_\_\_\_\_

**B. Intraoperative Parameter:**

OP-Art: \_\_\_\_\_ OP-Schweregrad: \_\_\_\_\_

Intraoperativer Blutverlust: \_\_\_\_\_ Re-OP \_\_\_\_\_

Narkoseart: \_\_\_\_\_ Narkosedauer: \_\_\_\_\_

Intraoperative Analgetikagabe: Opioid: \_\_\_\_\_ Gesamtmenge: \_\_\_\_\_

Lokalanästhetikum: \_\_\_\_\_ Gesamtmenge: \_\_\_\_\_

Perioperative Besonderheiten: \_\_\_\_\_

**C. Postoperative Parameter:**

**Medikation nach OP** (Menge und Verabreichungsweg i.v./p.o. eintragen):

	OP-Tag	1. Post-OP Tag	2. Post-OP Tag	Gesamt
Oxygesic/Targin retard				
Palladon (Hydromprphon)				
Dipidolor i.v.				
NOPA: Ibuprofen				
NOPA: Paracetamol (Perfalgan/Benuron)				
NOPA: Metamizol (Novalgin) i.v., als Tropfen p.o.				

**Schmerzstärke:**

		in den letzten 24 Stunden		
		Ruhschmerz	Belastungsschmerz (Arm heben)	Maximalschmerz
OP-Tag	Stunden nach OP			
1. Post-OP Tag				
2. Post-OP Tag				

0 = kein Schmerz

10 = unerträglicher Schmerz

**Zufriedenheit mit Schmerztherapie:**

1. Post-OP Tag	
2. Post-OP Tag	

0 = ausgezeichnet    10 = maximal unzufrieden

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

\_\_\_\_\_