

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation von prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren für den „Frühen
Interventionsbedürftigen Postoperativen Schmerz“ nach Leberteilresektionen, sowie
dessen Einfluss auf den postoperativen Schmerzverlauf

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Herbert Pfrang

aus Schweinfurt/ Unterfranken

Datum der Promotion: 09. September 2016

INHALTSVERZEICHNIS

1	ABSTRACT	4
2	EINLEITUNG	7
2.1	Häufigkeit und Therapiequalität postoperativer Schmerzen	7
2.2	Postoperative Schmerzen im klinischen Alltag	9
2.2.1	Schmerzmessung.....	9
2.2.2	Schmerz als Risikofaktor.....	9
2.2.3	Prädiktoren für postoperativen Schmerz	11
2.3	Formulierung der Fragestellung	12
3	MATERIAL UND METHODEN	14
3.1	Studiendesign	14
3.2	Anästhesie bei Leberteileresektionen	14
3.3	Patientenkollektiv	15
3.4	Datenbank	16
3.5	Datenerfassung	16
3.5.1	Gruppenbildung	16
3.5.2	Gruppencharakteristika	18
3.5.3	Postoperatives Schmerzverhalten	19
3.6	Statistik	20
3.6.1	Gruppencharakteristika	20
3.6.2	Postoperatives Schmerzverhalten	21
4	ERGEBNISSE	24
4.1	Patientenkollektiv und Datenbank	24

4.2	Gruppencharakteristika	26
4.2.1	Demographie und klinische Scores	26
4.2.2	Intra- & postoperative Parameter	28
4.2.3	Binär-logistische Regressionsanalyse	31
4.3	Postoperatives Schmerzverhalten	32
4.3.1	NRS-Verlauf	32
4.3.2	Analgetikaverbrauch	34
5	DISKUSSION	38
5.1	Patientenkollektiv und Datenbank	38
5.1.1	Früher Interventionsbedürftiger postoperativer Schmerz	38
5.1.2	Gruppencharakteristika	40
5.2	Postoperatives Schmerzverhalten	42
5.2.1	NRS-Verlauf	42
5.2.2	Analgetikaverbrauch	45
5.3	Schlussfolgerung	48
5.4	Methodenkritik	48
6	VERZEICHNISSE	50
6.1	Abkürzungsverzeichnis	50
6.2	Abbildungsverzeichnis	52
6.3	Tabellenverzeichnis	52
6.4	Literaturverzeichnis	53
7	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	61
8	LEBENS LAUF	62
9	DANKSAGUNG	63

1 Abstract

Deutsch

Einleitung: Trotz großer Fortschritte in der postoperativen Schmerztherapie geben etwa 30% bis 40% der Patienten nach operativen Eingriffen moderate bis starke Schmerzen an. Durch die Evaluation relevanter Risikofaktoren für postoperativen Schmerz könnten Risikopopulationen hierfür herausgearbeitet werden. Eine weitere Optimierung der Analgesie wäre so denkbar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren für den „Frühen Interventionsbedürftigen Postoperativen Schmerz“ (FIPS) zu evaluieren. Ebenso wurde der prädiktive Wert des FIPS bezüglich persistierender postoperativer Schmerzen innerhalb der ersten postoperativen Woche ausgewertet. FIPS wurde definiert als der erste postoperativ erhobene Schmerzwert auf der „Numerischen Bewertungsskala“ (NRS), welcher entweder größer 5 war, oder zwischen 3 und 5 lag und die Analgetikaabforderung durch den Patienten nach sich zog.

Methodik: Zur Evaluation der genannten Prädiktoren erfolgte eine retrospektive, gruppengetrennte (Gruppe 1: Patienten ohne FIPS; Gruppe 2: Patienten mit FIPS) Auswertung eines bestehenden Datensatzes von Patienten mit stattgehabter Leberteilresektion. Die Daten entstammten der Klinik für Anästhesiologie, mit dem Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum.

Ergebnisse: Das untersuchte Kollektiv bestand aus 63 Patienten (Gruppe 1 n= 24; Gruppe 2 n= 39). In der univariaten Testung prä-, intra- und postoperativer Parameter zeigten das Alter sowie die intraoperativ verabreichte Menge an Fresh-Frozen-Plasma signifikante Gruppenunterschiede ($p_{\text{Alter}}= 0,026$ beziehungsweise $p_{\text{FFP}}= 0,037$). In der logistischen Regressionsanalyse war die prädiktive Wertigkeit bezüglich des FIPS für beide Parameter nicht nachzuweisen ($p_{\text{Alter}}= 0,072$; $p_{\text{FFP}}= 0,274$).

Der FIPS selbst war weder für Gruppenunterschiede über die Zeit noch für Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit prädiktiv ($p_{\text{Gruppe}}= 0,992$; $p_{\text{Wechselwirkung-Mann-U-Test}} > 0,050$). Patienten mit FIPS erfuhren am Operationstag jedoch eine deutlichere Schmerzreduktion als Patienten ohne FIPS ($p_{\text{Gruppe1}}= 0,2729$; $p_{\text{Gruppe2-Wilcoxon-Test}} < 0,0001$).

Schlussfolgerung: Prädiktoren für FIPS wurden in dieser Arbeit nicht evident. FIPS selbst prädizierte möglicherweise eine ausgeprägte Änderung der Schmerzintensität am Operationstag. Es zeigte sich keine Assoziation des FIPS mit einem nachfolgend persistierend erhöhten Schmerzniveau innerhalb der ersten postoperativen Woche.

Englisch

Introduction: Despite multiple advances in postoperative pain therapy approximately 30% to 40% of patients after surgery complain about moderate to severe pain. Investigations on risk factors for the development of postoperative pain may help to detect individuals at high risk for postoperative pain. This may help to optimize postoperative pain treatment. The aim of this study was to evaluate pre-, intra- and postoperative risk factors for the development of „Early Postoperative Pain In Need Of Intervention“ (EPP-INI) as well as the predictive value of EPP-INI regarding the upcoming pain intensity throughout the first postoperative week. EPP-INI was defined as the first postoperative pain score on the numeric rating scale (NRS) either greater than 5 or 3 to 5 if the patient demanded pain treatment.

Methods: A retrospective and grouped (Group1: No EPP-INI; Group 2: EPP-INI) evaluation of a preexisting data set of patients who underwent Hepatectomy has been conducted. The data was collected in the Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine at the Charité Berlin.

Results: 63 patients have been included (Group 1 n= 24; Group 2 n= 39). In univariate testing of pre-, intra- and postoperative parameters age and the amount of intraoperative administered Fresh-Frozen-Plasma showed significant differences between the two groups ($p_{Age} = 0,026$, $p_{FFP} = 0,037$). Multivariate analysis however failed to prove predictive relevance regarding EPP-INI ($p_{Age} = 0,072$, $p_{FFP} = 0,274$).

EPP-INI itself showed no influence neither on group differences over time nor on group interactions over the NRS course ($p_{Group} = 0,992$, $p_{Interaction-Mann-U-Test} > 0,050$). Patients suffering from EPP-INI however experienced a significant decrease in pain intensity on the operation day compared to patients without EPP-INI ($p_{Group1} = 0,2729$; $p_{Group2-Wilcoxon-Test} < 0,0001$).

Conclusion: This study showed no predictors for EPP-INI. EPP-INI itself may predict a greater change of pain intensity on the operation day. There is no correlation of EPP-INI with a persistent elevated pain level over the first postoperative week.

2 Einleitung

Nahezu jeder Gewebeschaden ist mit Schmerzen verbunden. Die operative Medizin sieht sich so regelmäßig mit der Prävention und Therapie postoperativer Schmerzen konfrontiert. Der operierte Patient bemisst reaktiv seinen Genesungsprozess unter anderem am Verhalten der postoperativen Schmerzsymptomatik. Doch was ist Schmerz? Die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) definiert Schmerz als „Unangenehm empfundene Sinneswahrnehmung und Emotion, die mit einem tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschaden verbunden ist oder mit Worten beschrieben wird, die mit einem solchen assoziiert sind. Schmerz ist immer subjektiv“ (1). Der zuletzt genannte Aspekt wird durch McCaffery noch hervorgehoben, indem sie den Patienten in den Mittelpunkt der Schmerzbeurteilung stellt und sagt, dass „Schmerz das ist, was der Patient als solchen bezeichnet und immer vorhanden ist, wenn dieser Schmerzen angibt“ (2).

Aus den genannten Gründen erfolgt die Schmerzerfassung in den Krankenhäusern in der Zusammenarbeit von Arzt/Pflegepersonal mit dem Patienten. Neben den bekannten vier Vitalzeichen wie Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur und Atemfrequenz sollte die Schmerzintensität als fünftes Vitalzeichen bei jeder Visite vom Patienten erfragt werden (3).

2.1 Häufigkeit und Therapiequalität postoperativer Schmerzen

Sommer und Kollegen konnten 2008 in den Niederlanden an einem gemischten Patientenkollektiv nachweisen, dass sich eine postoperative Prävalenz an mittelstarken bis starken Ruheschmerzen von 41% beschreiben lässt (4). Ein ähnliches Ergebnis berichtet Maier et al 2010 in einem Ergebnisbericht zur Evaluation der Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern im Rahmen des nationalen Projektes der „Schmerzfrees Krankenhaus“. Im Zeitraum von 2004 bis 2006 befragten sie über 2200 chirurgische Patienten bezüglich ihrer postoperativ erfahrenen Schmerzen. Hierbei beklagten 55% der Patienten nach operativen Eingriffen inakzeptable Schmerzen bezogen auf mindestens einen der Werte für Ruhe-, Belastungs- oder Maximalschmerz, wobei 29,5% an mittleren bis starken Ruheschmerzen litten (5).

Knapp ein weiteres Drittel (29,7%) der befragten Patienten gaben nach erfolgter analgetischer Intervention eine nicht ausreichende Schmerzkontrolle an (5). Bei über 15 Millionen alleine im Jahre 2013 stationär durchgeführten Operationen in Deutschland (6) wird die Notwendigkeit zur Prävention und Therapieoptimierung postoperativer Schmerzen aufgrund der vielfach betroffenen Patienten deutlich.

Die IASP erhebt dies sogar auf eine international-politische Ebene und forderte auf ihrem 13. internationalen Schmerzgipfelkonferenz durch die Deklaration von Montreal, dass der Zugang zu einer adäquaten Schmerzbehandlung als ein Grundrecht für jeden Menschen anzunehmen ist (7).

Die Entwicklung einer deutschen „S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ ist ein wichtiger Schritt für eine suffiziente Schmerztherapie. Noch in der letzten gültigen Fassung (Stand 2009) der S3-Leitlinie wird jedoch auf eine weiterhin bestehende „eklatante Unter- und Fehlversorgungssituation“ bezüglich der perioperativen Akutschmerztherapie verwiesen (8). Die von der Leitlinie geforderten organisatorischen Voraussetzungen zur Akutschmerztherapie etablieren sich im zeitlichen Verlauf jedoch zunehmend in der stationären Versorgung (9). Dennoch verweist auch der aktuelle HTA-126-Bericht (Stand 2013) des Deutschen Institutes für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) weiterhin auf den Missetand und konstatiert, dass die Akutschmerztherapie auf operativen Stationen gut wirksam, jedoch häufig „noch nicht im Routinebetrieb der Krankenhäuser angekommen ist“ (10). Nationale Projekte versuchen, deren Einführung und Umsetzung in den Klinikalltag zu forcieren. Das „Qualitätsmanagement Akutschmerztherapie“ durch den „Technischen Überwachungs-Verein“ (TÜV)-Rheinland sowie das Benchmark-Projekt QUIPS (Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie) ermöglichen den teilnehmenden Krankenhäusern durch externe Hilfestellung eine Struktur- und Prozessoptimierung beziehungsweise Erfassung der Ergebnisqualität herbeizuführen, um eine Verbesserung des Schmerzmanagements zu erreichen (11), (12). Das Hauptanliegen des QUIPS-Projektes ist es so, durch eine standardisierte Erfassung Therapieerfolg definierender Outcome-Parameter (beispielsweise postoperativer Maximalschmerz auf NRS) die Effektivität der Schmerztherapie zu beurteilen (13). Darüber hinaus erfolgt der (anonymisierte) Vergleich zwischen den verschiedenen Operationen sowie den teilnehmenden Krankenhäusern, um einen Erfahrungsaustausch für eine weitere

Therapieplanung zu ermöglichen (13). Laparoskopische Appendektomien, welche als Routineeingriffe angesehen werden, konnten so beispielsweise als Risikoeingriffe für starke postoperative Schmerzen herausgearbeitet werden (13).

2.2 Postoperative Schmerzen im klinischen Alltag

2.2.1 Schmerzmessung

Für eine bedarfsangepasste Schmerztherapie ist die standardisierte Erfassung der Schmerzintensität notwendig. In der postoperativen Phase hat sich die Anwendung eindimensionaler Messverfahren wie das der „Numerischen Bewertungsskala“ (NRS) bewährt. Die NRS ist mit geringem Aufwand direkt am Patientenbett durch das Pflegepersonal, den Arzt oder durch den Patienten selbst (beispielsweise im Rahmen eines Schmerztagebuches) zu erheben und wird durch den Patienten in der Regel gut angenommen. Sie ist eine valide Elf Punkte Skala, die Werte zwischen Null und Zehn annehmen kann. Definitionsgemäß entspricht Null der Abwesenheit von Schmerzen wohingegen der Wert Zehn die stärksten vorstellbaren Schmerzen wiedergibt. Sie ist gut geeignet, die Intensität akuter Schmerzen zu messen (14) und besitzt eine gute Sensitivität zur Detektion von Schmerzintensitätsänderungen (15).

2.2.2 Schmerz als Risikofaktor

Der negative Einfluss postoperativer Schmerzen auf das Wohlbefinden und den Genesungsprozess des Patienten erscheint aus dem klinischen Alltag heraus klar nachvollziehbar. Starke Schmerzen stellen so nicht nur ein belastendes psychisches Problem dar, sondern hindern den Patienten je nach Ihrer Lokalisation auch an körperlicher Aktivität und der Teilnahme an rehabilitativen Maßnahmen. Wu et al ermittelten den Zusammenhang patientenzentrierter Outcome-Parameter und dem postoperativen Schmerzempfinden. Durch Patientenbefragungen im postoperativen Setting ergaben sich Hinweise, dass stärkere Schmerzen mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) und verzögerter Rekonvaleszenz verbunden sind (16), (17).

Abbildung 1 gibt als modifizierte Zusammenfassung von (18), (19), (20) einen Überblick schmerzassoziierter Komorbiditäten. Neben akuten Folgen wie beispielsweise einem erhöhten Risiko für Infektionen oder thromboembolischer Ereignisse können akute

Schmerzen bei inadäquater Kontrolle so auch chronifizieren. Der positive Nutzen einer adäquaten Schmerzkontrolle zur Prävention von Folgekomplikationen konnte eindrücklich durch Pöpping et al. aufgezeigt werden. In einer Meta-Analyse verweisen sie auf die überlegene analgetische Wirksamkeit der Epiduralanalgesie im Vergleich zur rein systemischen Opioid-Therapie und konnten nachweisen, dass das kathetergestützte Verfahren mit einer geringeren Mortalität und Morbidität verbunden ist (21). Darüber hinaus können sich aufgrund einer suffizienten Analgesie durch kürzere Liegedauern und niedrigerer Komplikationsraten geringere Therapiekosten ergeben, was aus gesundheitspolitischer Sicht von Bedeutung ist. Der aktuelle HTA-Bereich 126 unterstreicht diesen Aspekt und verweist auf die Kosteneffektivität von Akutschmerzdiensten in Krankenhäusern (10).

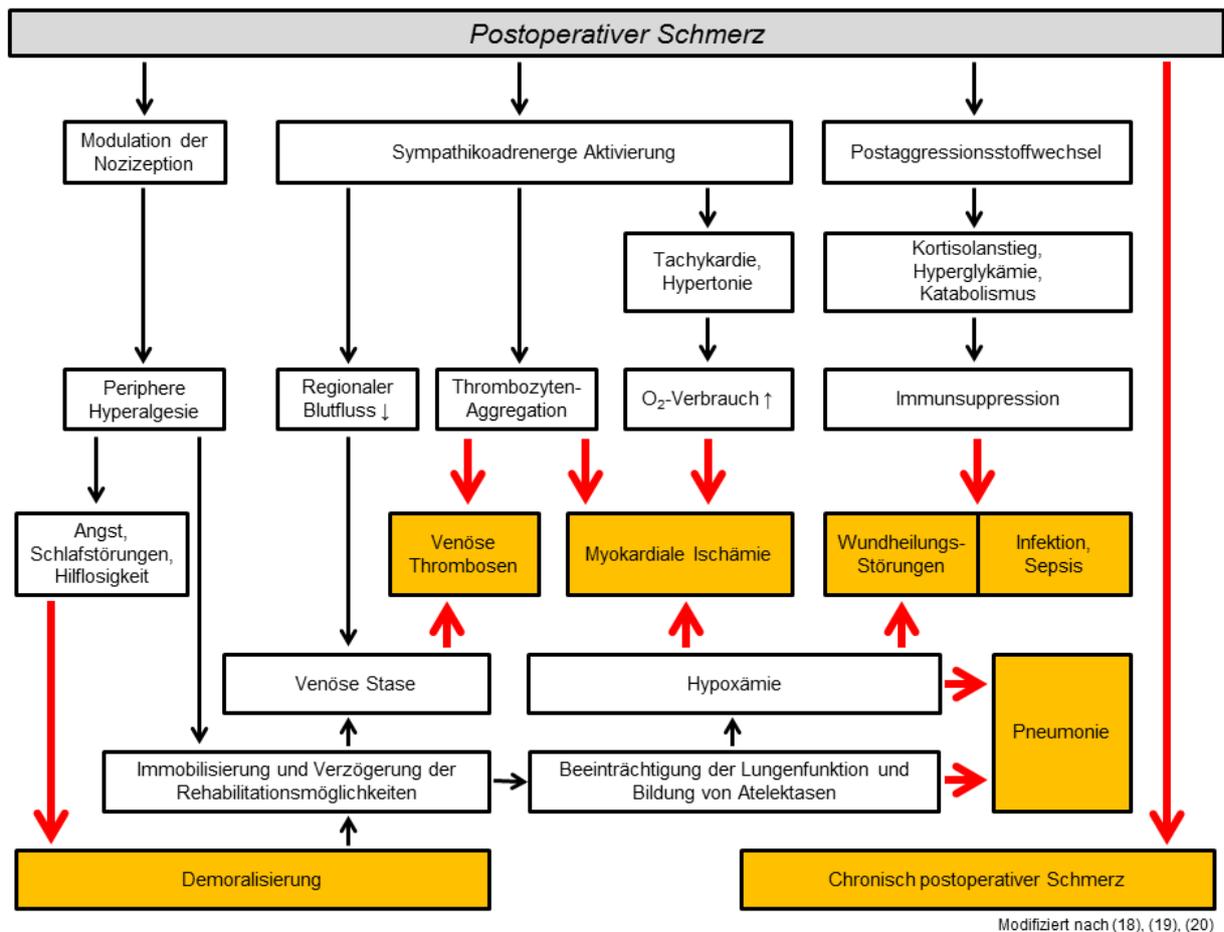


Abbildung 1: Postoperativer Schmerz als Risikofaktor

2.2.3 Prädiktoren für postoperativen Schmerz

Wie zuvor ausgeführt stellen postoperative Schmerzen nicht nur ein rein subjektives Problem für den Patienten dar, sondern haben weitreichende Folgen im klinischen Alltag. Hieraus ergibt sich die unbedingte Notwendigkeit zur Therapie und Prävention. Für die Prävention ist es jedoch hilfreich, diejenigen Patienten herauszufiltern, welche ein hohes Risiko für starke Schmerzen haben. Doch was unterscheidet Patienten mit starken postoperativen Schmerzen von Patienten mit niedrigem Schmerzniveau?

Eine Vielzahl potentieller Risikofaktoren für das Auftreten starker postoperativer Schmerzen wird in der Literatur beschrieben. Als besonders wertvoll sind hierbei eine systematische Literaturübersicht von Ip at al. aus dem Jahre 2009, sowie die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Janssen et al. hervorzuheben. In dem genannten Review konnten Daten aus 48 Studien von insgesamt 23037 Patienten ausgewertet werden. Präoperative Schmerzen, Angst, Alter und die Art der durchgeführten Operation wurden so als vier Risikofaktoren herausgearbeitet. Unsicher prädiktiv erscheint die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht. Weitere Faktoren wie beispielsweise der Body-Mass-Index, Dauer der Operation oder der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Status zeigten teilweise eine signifikante Korrelation mit dem postoperativen Schmerzniveau. Diese wurden jedoch nur in einzelnen Studien untersucht und haben so nur bedingte Aussagekraft (22). Janssen et al. erarbeiteten in einem mehrschrittigen Erhebungs- und Validierungsprozess einen Risikoscore zur Bewertung des postoperativen Schmerzrisikos bei ambulanten und stationären Operationen. Auch hierbei konnten unter anderem die vier zuvor erwähnten Risikofaktoren dargestellt werden (23). Darüber hinaus wirkt sich eine präoperative Patientenaufklärung bezüglich postoperativ zu erwartender Schmerzen und möglicher Copingstrategien positiv auf den postoperativen Schmerzverlauf aus. Hierdurch kann eine schnellere Schmerzreduktion erreicht werden (24).

Es erscheint möglich, mit geringem Aufwand präoperativ Patienten unter Zuhilfenahme der genannten Parameter in Risikogruppen für starke postoperative Schmerzen einzuteilen. Auf dieser Basis sind eine verbesserte Schmerzprävention und gegebenenfalls eine frühzeitigere Anpassung des Schmerztherapieschemas denkbar.

2.3 Formulierung der Fragestellung

Eine suffiziente und frühzeitige analgetische Therapie ist notwendig, um den Genesungsprozess des Patienten aktiv zu unterstützen. Eine adäquate Schmerztherapie fordert eine detaillierte Evaluation des postoperativen Schmerfrisikos. Wie aus Abbildung 2 hervorgeht kann die Wahrscheinlichkeit, an postoperativen Schmerzen zu leiden, an gegenwärtig drei Zeitpunkten (prä-, intra-, postoperativ) abgeschätzt werden. Wie oben ausgeführt können prä- und intraoperative Risikofaktoren erhoben werden, welche mit erhöhtem postoperativem Schmerz verbunden sind. In der postoperativen Phase wird die Schmerzstärke wiederholt direkt erfragt. Hierbei kann jedoch nur noch auf das gegenwärtige Schmerzniveau reagiert werden. Es stellt sich die Frage, ob sich die Phasen der Schmerzprädiktion erweitern lassen, um einer Schmerzexazerbation frühzeitig mit ausreichender Analgetikatherapie

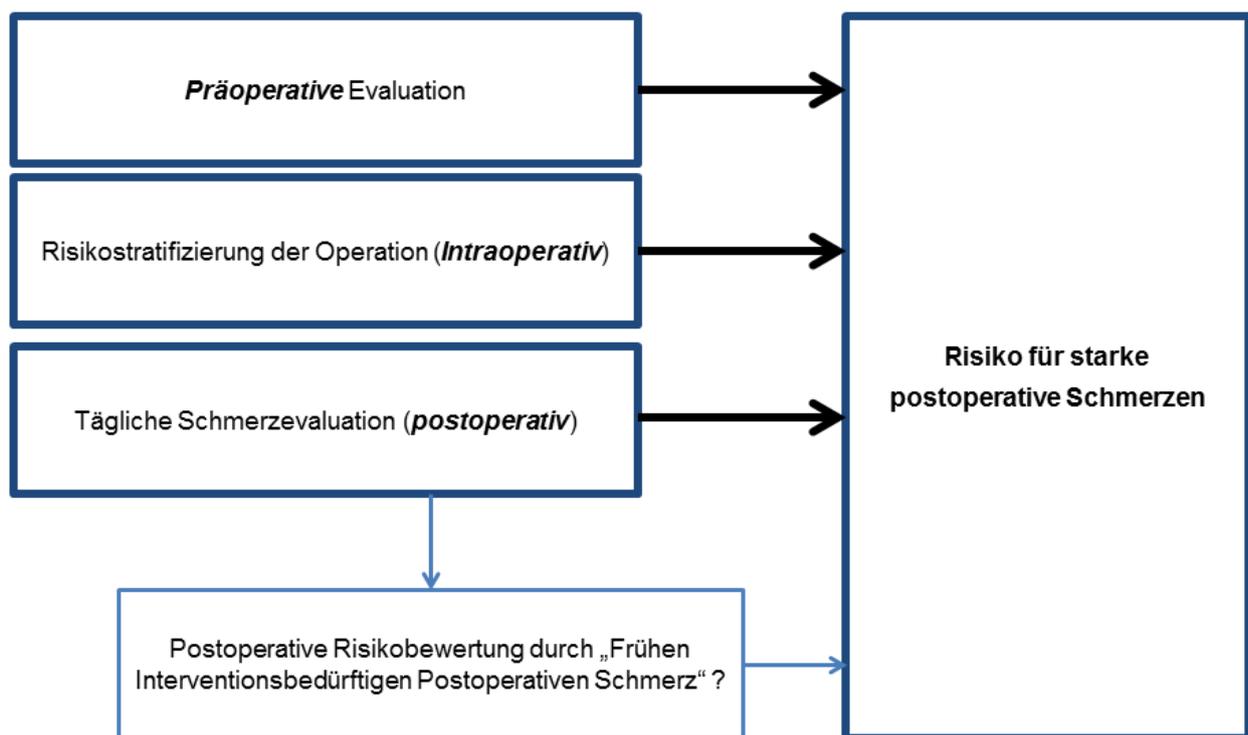


Abbildung 2: Risikobewertung für das Auftreten von starken postoperativen Schmerzen

entgegenzuwirken. Das zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite ermittelte Schmerzniveau des Patienten ist möglicherweise ein Prädiktor für die Schmerzintensität der folgenden Tage. Es könnte so eine Hochrisikopopulation für starken postoperativen

Schmerz antizipiert werden. Ene et al. konnten im Rahmen von radikalen Prostatektomien zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, an starken postoperativen Schmerzen zu leiden, direkt von der Schmerzintensität am vorhergehenden Tag abhängig ist (25). Chapman verweist zwar auf die Tatsache, dass akute postoperative Schmerzen generell ein temporäres, sich selbst limitierendes Problem darstellen. Dennoch konnte er an einem gemischten Patientenkollektiv nachweisen, dass 37% der Patienten über die ersten 6 postoperative Tage keine Reduktion beziehungsweise sogar einen Anstieg der initialen Schmerzstärke verspürt haben. Zur Therapiesteuerung verweist er auf die regelmäßige Schmerzwertung und deren lineare Auswertung. Diese ermöglicht eine bessere Erfassung der postoperativen Schmerzentwicklung (Reduktion, Konstanz beziehungsweise Anstieg der Schmerzstärke) (26). Diese zeitliche Abhängigkeit stellt möglicherweise einen bisher unberücksichtigten Faktor zur Einschätzung des postoperativen Risikos für starke Schmerzen dar. Hieraus ergibt sich die Frage, ob der frühzeitig postoperativ erfahrene Schmerz einen Einfluss auf den weiteren Schmerzverlauf nimmt? Zu deren Beantwortung eignen sich besonders große viszeralchirurgische Operationen mit einem hohen Prozentsatz an starken postoperativen Schmerzen wie beispielsweise Leberteilresektionen. Diese sind heutzutage häufige Eingriffe. Alleine im Jahre 2013 wurden weit über 20.000 partielle Hepatektomien bundesweit durchgeführt (6). Sie besitzen ein moderates bis hohes Risiko für starke postoperative Schmerzen (23), (4).

Für die vorliegende Arbeit definieren sich somit folgende Null-Hypothesen:

1. Der „Frühe Interventionsbedürftige Postoperative Schmerz“ beeinflusst den weiteren postoperativen Schmerzverlauf innerhalb der ersten postoperativen Woche nach Leberteilresektionen nicht.
2. Der „Frühe Interventionsbedürftige Postoperative Schmerz“ nimmt keinen Einfluss auf den weiteren postoperativen Schmerzmittelverbrauch innerhalb der ersten postoperativen Woche nach Leberteilresektionen.
3. Es gibt keine prä-, intra- und/oder postoperativen Risikofaktoren bei Leberteilresektionen, die ein erhöhtes Risiko für das Eintreten des „Frühen Interventionsbedürftigen Postoperativen Schmerzes“ präzisieren.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung und Auswertung der vorliegenden Arbeit erfolgte retrospektiv aus dem Datensatz der Phydelio-Studie. Diese ist eine klinische, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige Studie unter dem Studientitel „Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektionen zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitivem Defizit“, welche monozentrisch am Campus Virchow Klinikum (CVK) der Charité-Universitätsmedizin Berlin von der Abteilung für Anästhesie mit dem Schwerpunkt operative Intensivmedizin durchgeführt wird. Die Patientenaufklärung und der Studieneinschluss erfolgen nach dem regulären präoperativen Anästhesieaufklärungsgespräch.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Landes Berlin genehmigt und unter der EudraCT-Nr.: 2008-007237-47, sowie der Kurzbezeichnung „Phydelio“ registriert. Die Rekrutierungsphase begann im Jahre 2009. Die ausgewerteten Daten entstammen dem Zeitraum von August 2009 bis Mai 2012. Die retrospektive Auswertung der Daten erfolgte ab Dezember 2013.

Patientenbezogene Basischarakteristika (beispielsweise Alter, Geschlecht, Größe) sowie klinische Daten (beispielsweise Vitalparameter, Vormedikation, diverse Delir- und Schmerzscores) wurden ab dem Vortag der Operation und bei jedem Visitenzeitpunkt erhoben. Postoperativ erfolgte zweimal täglich die Visite durch das Studienpersonal (am Operationstag direkt im Anschluss an die Operation und mindestens vier Stunden später; ab dem ersten postoperativen Tag und bis zum Ende der ersten postoperativen Woche einmal morgens (08:00 Uhr \pm 1 Stunde) und abends (19:00 Uhr \pm 1 Stunde)).

3.2 Anästhesie bei Leberteilresektionen

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine Leberteilresektion. Die Anästhesie wurde entsprechend der klinikinternen Standard Operating Procedures (SOP) durchgeführt (siehe Charité-Intranet-URL: <http://ais/>). Im präoperativen Narkoseaufklärungsgespräch wurde dem Patienten das Procedere der Narkose, sowie der postoperativen Schmerztherapie erläutert.

Zur Prämedikation erhielt der Patient circa eine Stunde vor OP-Beginn 3,75 mg bis 7,5 mg Midazolam peroral. Die Überwachung der Vitalfunktionen erfolgte mittels EKG, Pulsoxymetrie, invasiver Blutdruckmessung, sowie intravesikaler Temperatursonde. Darüber hinaus wurden mehrere großlumige peripher-venöse Zugänge, ein dreilumiger zentralvenöser Zugang, ein transurethraler Blasenkather, sowie eine Magensonde gelegt.

Zur Narkoseeinleitung wurde Propofol (2-3 mg/kgKG) oder alternativ Thiopental (3-5 mg/kgKG) mit Fentanyl (0,1-0,2 mg) oder Remifentanyl (0,1-0,4 µg/kg/min) kombiniert. Die Intubation wurde unter der Gabe von Rocuronium (0,6mg/kgKG), Cis-Atracurium (0,15 mg/kgKG) oder Succinylcholin (1,0–1,5 mg/kgKG) durchgeführt.

Die Narkoseaufrechterhaltung wurde durch ein balanciertes Verfahren erreicht. Als Hypnotikum konnte Iso-, Des- oder Sevoflurane in einem O₂:Luft-Gemisch im Low-Flow gewählt werden. Lachgas wurde nicht verwendet. Die Ziel-Beatmungsparameter waren: FiO₂ 0,5-0,8; etCO₂: 35-45 mmHg, PEEP 5cmH₂O.

Entsprechend den Bedürfnissen der OP standen als Opiode Fentanyl in repetitiven Gaben und/ oder Remifentanyl zur Auswahl. Die Muskelrelaxation erfolgte unter Relaxometrie-Kontrolle mit den zur Einleitung verwendeten Relaxantien. Eine Antibiose (Metronidazol und Cefuroxim) wurde vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen verabreicht und nach 3 Stunden wiederholt gegeben.

Ab etwa 30 Minuten vor Extubation wurden Nicht-Opiode (Metamizol 1-2g oder Paracetamol 1g) in Kombination mit Opioiden (Piritramid oder Morphin) verabreicht. Nach der Extubation wurden die Patienten zur weiteren Überwachung in den Aufwachraum beziehungsweise auf die Intensivstation gebracht.

3.3 Patientenkollektiv

In die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden Patienten entsprechend folgender Einschlusskriterien:

- Die durchgeführte Operation war eine Leberteilresektion
- NRS-Wert zur ersten postoperativen Visite vorhanden
- In der ersten postoperativen Woche maximal 2 fehlende NRS-Werte während des stationären Aufenthaltes zu den jeweiligen Visitenzeitpunkten

- Keine postoperative Nachbeatmung
- Wert der Nursing Delirium Screening Scale (NuDesc) zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite vorhanden und im Wert < 2
- Keine Re-Operation innerhalb der ersten postoperativen Woche
- Intraoperativ und postoperativ keine kathetergestützte Epiduralanästhesie
- Präoperativ keine Opioid-Dauermedikation

3.4 Datenbank

Die initial schriftlich erhobenen Daten wurden zur weiteren Bearbeitung in das Programm IBM® SPSS® Statistics Version 20 (SAS Institute; Inc., Cary, NC, USA), sowie Microsoft Excel und Word 2010 (Bestandteil von Microsoft Office Home and Student 2010, © 2010 Microsoft Cooperation) überführt. Für die Erstellung des Literaturverzeichnisses wurde EndNote X7.2 (Bld 8164) (© PDF Tron™ Systems Inc. 2001-2014, Thomson Reuters) verwendet.

3.5 Datenerfassung

3.5.1 Gruppenbildung

Nach Abschluss der Patientenrekrutierung und Finalisierung der Datenbank wurden die Patienten primär in drei Schmerzkategorien (abhängig vom ersten postoperativ erhobenen NRS-Wert) und hiernach in Abhängigkeit des initialen Analgetikabedarfs in eine der beiden endgültigen Gruppen unterteilt. Grundlage der Gruppenzuweisung war der „Frühe Interventionsbedürftige Postoperative Schmerz“ (FIPS) zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite. Entsprechend klinikinterner SOP (siehe Charité-Intranet: <http://ais/>) und angelehnt an die zum Zeitpunkt der Datenerhebung geltenden S3-Leitlinie zur „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ wurde die Interventionsgrenze für Schmerzen definiert. Schmerzen mit NRS-Werten größer fünf wurden primär als stark und interventionsbedürftig angesehen. Die Interventionsindikation und Intensitätsbewertung von Schmerzen mit NRS-Werten zwischen drei und fünf wurde in Rücksprache mit dem Patienten vorgenommen. Schmerzen mit Intensitäten kleiner drei auf der NRS galten als nicht interventionsbedürftig.

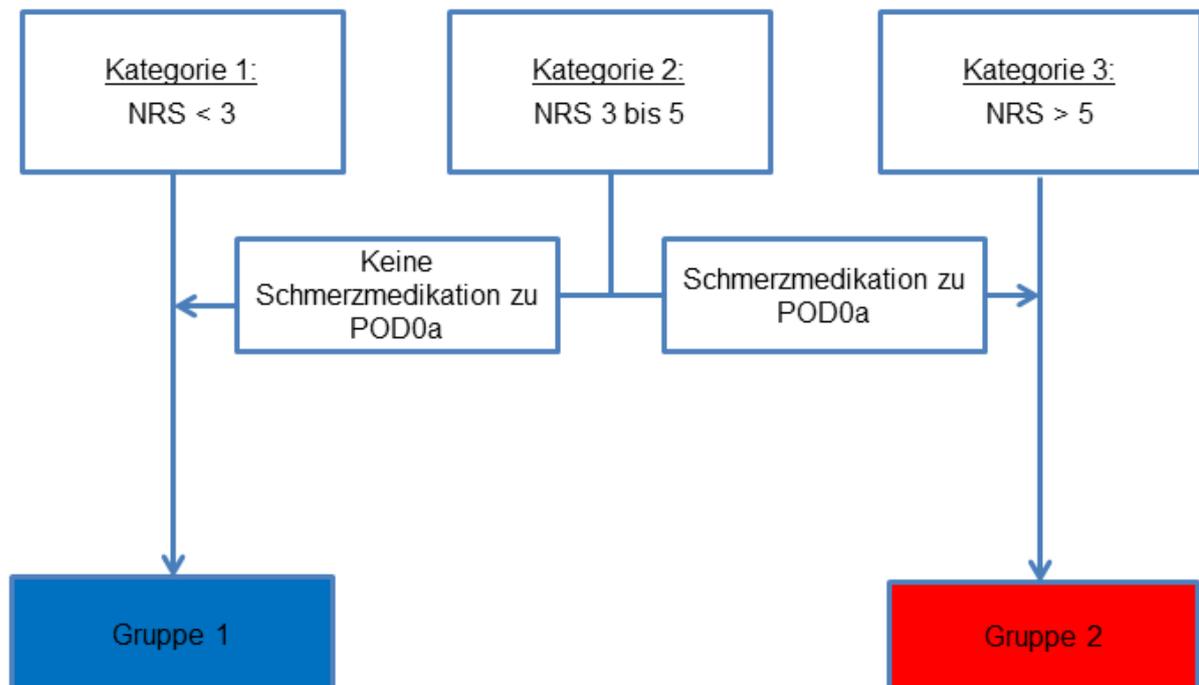
Das Procedere der Gruppenbildung kann Abbildung 3 entnommen werden. Zur ersten postoperativen Visite (POD0a) wurden die Patienten in drei Kategorien unterteilt:

Kategorie 1: Schmerzintensität auf der NRS null bis zwei

Kategorie 2: Schmerzintensität auf der NRS drei bis fünf

Kategorie 3: Schmerzintensität auf der NRS größer fünf

Patienten der Kategorie 1 wurden direkt in die finale Gruppe mit schwachen Schmerzen (Gruppe 1) überführt, Patienten der Kategorie 3 direkt in die Gruppe mit FIPS (Gruppe 2). Die Eingruppierung der Patienten aus Kategorie 2 erfolgte in Abhängigkeit von der abgeforderten Schmerzmedikation. Patienten mit Bedarfsmedikation litten somit an FIPS und wurden in Gruppe 2 überführt. Alle anderen Probanden der Kategorie 2 wurden der Gruppe 1 zugewiesen. Entsprechend der Fragestellung galt es nun zu bewerten, ob die Gruppenzugehörigkeit Einfluss auf den Verlauf der postoperativen Schmerzintensität beziehungsweise den postoperativen Analgetikaverbrauch nahm.



NRS: Numerische Bewertungsskala, POD0a: Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite

Abbildung 3: Gruppenbildung

3.5.2 Gruppencharakteristika

Aufgrund der retrospektiven Gruppenbildung erfolgte die Suche nach unabhängigen Gruppencharakteristika, welche die Gruppenbildung hätten beeinflussen können und im Umkehrschluss als Risikofaktoren für FIPS zu werten wären. Erfasst wurden präoperativ erhobene Daten zur Demographie sowie persönliche Charakteristika (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Geschlecht, Rauchgewohnheit, Schmerzmittelgebrauch). Zur Beurteilung des Gemütszustandes erfolgte die Auswertung von Teilfragen des EQ5D-Gesundheitsfragebogens bezüglich Angst und Schmerzen, sowie des WHO-5-Well-Being-Index. Als allgemeiner Screening-Test auf subjektives Wohlbefinden und Depression (Cut-Off ≤ 50) ist dieser zum Gruppenvergleich in klinischen Studien gut anwendbar (27). Der körperliche Gesundheitszustand wurde mit Hilfe des ASA-Scores, sowie des Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) ermittelt. Der zuletzt genannte Score wurde entsprechend der originären Publikation in 4 Gruppen (Punktesumme 0 versus 1-2 versus 3-4 versus ≥ 5) zusammengefasst (28). Das Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen wurde mit Hilfe des Apfel-Scores ermittelt und ebenso in verschiedene Risikogruppen unterteilt (Punktesumme 0-1 versus 2-3 versus >3) (29).

Als weitere potentielle Prädiktoren wurden ausgewählt: Die präoperative Einweisungsdiagnose (intra- versus extrahepatischer und benigner versus maligner Prozess), die intraoperative Gabe von Ketamin, Clonidin, Remifentanyl (jeweils ja versus nein), als Marker für den intraoperativen Blutverlust die Summe an applizierten Erythrozytenkonzentraten (EK) und Fresh-Frozen-Plasma (FFP), die intraoperativ gegebenen Volumina an kristalloiden und kolloidalen Lösungen in ml/h, sowie die verwendeten Anästhetika, Hypnotika und Muskelrelaxantien zur Narkoseaufrechterhaltung. Eine detaillierte Betrachtung erfolgte für Fentanyl. Hierbei wurden die verabreichten Mengen in mg/h (umgerechnet in intravenöse Morphinäquivalente), als auch dessen Gesamtsumme an repetitiven Gaben verglichen.

Die verschiedenen intra- und postoperativen Zeitintervalle (Einleitung, Operationsdauer, Dauer der Leberresektion, Extubationsdauer, Dauer von Extubation bis POD0a, Intensivstation-Aufenthaltsdauer) wurden ebenso in die Auswertung mit aufgenommen.

Eine differenzierte Beurteilung der zur Narkoseausleitung und der vor der ersten postoperativen Visite vorgenommenen Analgetikatherapie erfolgte ebenso. Die applizierten Opioide wurden auch hier in Äquivalenzmengen bezogen auf intravenös

appliziertes Morphin umgerechnet und in mg angegeben. Es wurde unterschieden, ob diese weniger oder mehr als 30 Minuten vor Ende der genannten Zeitabschnitte gegeben wurden. Eine quantitative Auswertung aller verwendet Analgetika (Keine Analgetika versus Nicht-Opioide versus Opioide versus Opioide plus Nicht-Opioide) zur Narkoseausleitung wurde weiterhin aufgeführt.

3.5.3 Postoperatives Schmerzverhalten

3.5.3.1 Numerische Bewertungsskala

Zur Erhebung der momentanen Schmerzintensität zum Zeitpunkt einer jeden Visite (morgens und abends innerhalb der ersten postoperativen Woche) wurde das Schmerzniveau auf der NRS erfasst. Die NRS-Skala wurde den Patienten standardisiert wie folgend erläutert:

„Zur Einschätzung Ihrer gegenwärtigen Schmerzintensität nennen Sie bitte eine Zahl auf einer Skala von Null bis Zehn. Null bedeutet hierbei, dass Sie keinerlei Schmerzen verspüren. Zehn hingegen bedeutet, dass Sie gerade an den stärksten überhaupt vorstellbaren Schmerzen leiden.“

3.5.3.2 Schmerzmittelverbrauch

Als Surrogatparameter der Schmerzintensität wurde der tägliche Analgetikaverbrauch gewählt. Dieser entsprach der Gesamtmenge an Opioiden beziehungsweise Nicht-Opioiden zum Zeitpunkt der abendlichen Visite. Die Patienten verfügten über ein freies „On-Demand“-Schema. Eine Basismedikation wurde individuell angepasst. Es erfolgte ein Abgleich zwischen der verordneten Schmerzmedikation und der laut Aussage des Patienten tatsächlich eingenommen Menge. So konnte die exakte Dosis an eingenommen Schmerzmittel bestimmt werden. Die Auswertung erfolgte für die Nicht-Opioide und Opioide getrennt.

Der Verbrauch an Nicht-Opioiden wurde als Gesamtsumme der Einzelgaben pro Tag dargestellt, wobei verschiedene Präparate und Stoffmengen zusammengefasst wurden. Die verabreichten Opioide wurden in Äquivalenzmengen bezogen auf intravenös appliziertes Morphin umgerechnet und aufsummiert. Die verwendeten Umrechnungsfaktoren finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Opioidumrechnungsfaktoren

Opioid	Umrechnungsfaktor in intravenöses Morphin	Literatur
Fentanyl (intravenös)	100	(30), (31), (32), (33)
Piritramid (intravenös)	7/10	(34), (32), (33)
Morphin (peroral)	1/3	(35),(36)
Tramal (peroral)	1/15	(36)
Tramal (subcutan)	1/10	(36)
Oxycodon (peroral)	5/6	(37), (38)
Tilidin (peroral)	1/10	(36)

3.6 Statistik

Die statistischen Tests wurden mit den Programmen IBM® SPSS® Statistics Version 20, Microsoft Office Home and Student 2010 und dem Open-Source Programm R-Statistics in der Version 3.0.0 mit der Erweiterung RStudio Version 0.97.449 durchgeführt. Der Download der Freeware erfolgte von der URL: <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/old/3.0.0/> für R3.0.0 und <http://www.rstudio.com/ide/download> für RStudio. Für alle durchgeführten statistischen Tests wurde, wenn nicht an anderer Stelle festgelegt, ein Signifikanzniveau $\alpha \leq 0,05$ verwendet.

3.6.1 Gruppencharakteristika

Bevor die Auswertung und Interpretation beider Gruppen vorgenommen werden konnte, musste eine Analyse möglicher erklärender Variablen durchgeführt werden, welche potentiell Einfluss auf die Gruppenbildung nahmen.

Zur Beurteilung der Normalverteilung metrischer Daten erfolgte der Shapiro-Wilk-Test, ebenso wie die visuelle Beurteilung mit Hilfe von Histogrammen und QQ-Plots im Rahmen der explorativen Datenanalyse. Darüber hinaus wurden Z-Werte (Kurtosis beziehungsweise Schiefe dividiert durch Standardfehler) für Kurtosis und Schiefe

bestimmt, welche in der vorliegenden Gruppengröße Werte von -1,96 bis +1,96 annehmen dürfen um noch eine Normalverteilung zu zeigen (39), (40).

Bei nicht parametrischer Verteilung schloss sich die Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests an. Falls die Annahme der Normalverteilung nicht verworfen wurde, wurde der Student`s-T-Test durchgeführt. Dessen Ergebnis wurde unter der Berücksichtigung des Levene-Test auf Varianzgleichheit interpretiert. Sowohl für den Mann-Whitney-U-Test als auch den Student`s-T-Test wurden exakte (2-seitige) Wahrscheinlichkeiten berechnet. Ordinalskalierte und dichotome Daten wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests (Exakter Test nach Fisher, 2-seitig) untersucht.

Die Ergebnisdarstellung erfolgte in Form von Tabellen. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Nicht-normalverteilte Daten hingegen als Gruppenmedian mit 1.- und 3.-Quartile. Ordinalskalierte und dichotome Variablen wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten aufgeführt.

Signifikante Ergebnisse der univariaten Testung wurden anschließend multivariat mit Hilfe der binär-logistischen Regression auf ihren Einfluss auf die abhängige Variable untersucht. Für jeden eingeschlossenen Parameter wurde der Regressionskoeffizient mit Standardfehler, die Odds-Ratio mit 95%-Intervall und der zugehörige p-Wert ermittelt. Die Darstellung erfolgte in Form einer Tabelle.

3.6.2 Postoperatives Schmerzverhalten

In dieser Arbeit galt es, das postoperative Schmerzverhalten in Abhängigkeit des FIPS zu bewerten. Der verwendete Datensatz bestand aus wiederholt gemessenen Werten (NRS-Werte, i.v.-Morphinäquivalente, Nicht-Opioide), die gruppenabhängig (Gruppe 1 versus Gruppe 2) über einen zeitlichen Verlauf (Tag der Operation entspricht „0“, postoperative Tage „1 bis 7“, Visitenzeitpunkt morgens „a“ und abends „b“, POD ist Abkürzung für postoperativer Tag) verglichen werden sollten.

Hierfür wurde ein von Brunner et al entwickeltes Verfahren zur Analyse nicht-parametrischer longitudinaler Daten im faktoriellen Design angewendet („Brunner-Analyse“). Als Rang-basiertes Verfahren ist dieses nicht nur auf metrische, sondern auch auf kategorielle und dichotome Parameter anwendbar (41). Die Brunner-Analyse gestaltet sich robust für Ausreißer-Daten und besitzt eine gute Performance für kleine

Datensätze (42). Sie untersucht als ein rangbasiertes Verfahren Randverteilungen um mögliche Effekte verschiedener Faktoren auf ein Merkmal darzustellen.

Longitudinale Daten entsprechen zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholt gemessenen Parametern einer oder mehrerer Gruppen. Bezogen auf das auszuwertende Kollektiv ergaben sich der unabhängige Faktor Gruppe (G) (2-faktorielles Design), der abhängige Faktor Zeit (t) und das zu untersuchende Merkmal (NRS, Morphinäquivalente (MoEq), Nicht-Opioide). Ziel der Brunner-Analyse ist es zu evaluieren, ob die beiden Faktoren alleine oder in Wechselwirkung Einfluss auf das untersuchte Merkmal nehmen. Somit definierten sich zur Klärung der Fragen ob ein Gruppeneffekt (A), ein Zeiteffekt (T) oder eine Wechselwirkung von Gruppe und Zeit (AT) vorlag folgende Nullhypothesen (H_0) (42):

H_0^A : Die Randverteilungen der Gruppen über die Zeit sind identisch. Das heißt es besteht kein Gruppenunterschied über die Zeit **[Gruppe]**.

H_0^T : Die Randverteilungen über die Messzeitpunkte, gemittelt über die Gruppen, sind identisch. Das heißt es besteht kein Unterschied im zeitlichen Verlauf über die Gruppen **[Zeit]**.

H_0^{AT} : Die Differenzen der Randverteilungen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten in Abhängigkeit von den Gruppen sind identisch - Es besteht keine Wechselwirkung. Das heißt die Merkmalsveränderungen sind zwischen den Gruppen über die Zeit gleich **[Wechselwirkung]**.

$H_0^T(G)$: Die Randverteilungen über die Messzeitpunkte für die einzelnen Gruppen sind identisch. Das heißt die Merkmalsausprägung ist im zeitlichen Verlauf für jede Gruppe gesondert betrachtet unverändert **[Zeit-Gruppe 1 bzw. Zeit-Gruppe 2]**.

Es folgte eine ANOVA-Typ-Statistik, welche über den Vergleich relativer Effekte die Frage der statistischen Signifikanz zu klären versucht (42) ,(43).

Für die Umsetzung der Brunner-Analyse wurde für das Statistikprogramm RStudio das Erweiterungspaket „nparLD“ von der URL: <http://cran.r-project.org/web/packages/nparLD/index.html> verwendet.

Wurden in der globalen Testung auf Gruppenunterschiede oder Wechselwirkung signifikante Differenzen deutlich, schloss sich die Durchführung einer post-hoc Analyse für jeden einzelnen Messzeitpunkt an (Mann-Whitney-U-Test). Die deskriptive Ergebnisdarstellung erfolgte in einem Diagramm, welches den zeitlichen Verlauf der oben genannten Parameter in Form der 1.-, 2.-, und 3.-Quartile beinhaltet.

Signifikante Unterschiede im zeitlichen Verlauf wurden unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Tests für zwei verbundene Stichproben post-hoc ausgewertet. Es wurden die Werte der einzelnen Messzeitpunkte sequentiell verglichen.

Für beide post-hoc Testungen erfolgte entsprechend der wiederholten Messungen eine α -Korrektur unter Zuhilfenahme der Bonferroni-Adjustierung.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und Datenbank

Von initial 120 Studienteilnehmern mussten aufgrund fehlender Einschlusskriterien insgesamt 57 Patienten retrospektiv ausgeschlossen werden. Das endgültige Studienkollektiv umfasste somit 63 Patienten. Eine Übersicht über die Summe nicht erfüllter Einschlusskriterien gibt Tabelle 2 wieder (Ein Patient kann mehrere Einschlusskriterien nicht erfüllen).

Tabelle 2: Nicht erfüllte Einschlusskriterien

Ausschlussgrund	Summe
NRS-Wert an POD0a nicht vorhanden	31
>2 NRS-Werte postoperativ fehlend	8
postoperative Nachbeatmung	13
NuDesc0a > 2 oder fehlend	33
Re-Operation	8
Epiduralkatheter	2
Präoperative Opioidmedikation	6
Keine Leberresektion	5
Insgesamt ausgeschlossene Patienten	57

NRS: Numerische Bewertungsskala, POD0a: Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite, NuDesc0a: Nursing Delirium Screening Scale zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite

Die Datenbanken zeigten insgesamt wenige „Missing Values“. Von allen Parametern die auf Gruppenunterschiedlichkeit getestet wurden, fehlten von 4 Patienten Angaben. Es fehlte eine Angabe bezüglich der Dauer der Leberresektion von einem Patienten. Von zwei Patienten fehlten Angaben zum präoperativen Schmerzmittelgebrauch. Von einem Patienten fehlte die Aussage bezüglich der präoperativen Angst im EQ5D-Fragebogen. Bei 63 Patienten und 34 ausgewerteten Parametern macht das eine Fehlermenge von ca. 0,2%.

Im postoperativen Verlauf der NRS-Werte fehlten insgesamt 21 NRS-Werte von 18 Patienten. Bei 63 Patienten und jeweils 16 Messzeitpunkten ergibt dies eine Fehlermenge von 2,1%. Bezüglich des postoperativen Verbrauchs an intravenösen Morphinäquivalenten sowie Nicht-Opioden lagen keine fehlenden Werte vor (Fehlermenge 0%).

Zur ersten postoperativen Visite wurden 12 Patienten der Kategorie 1 zugewiesen (NRS < 3), 27 Patienten der Kategorie 2 ($3 \leq \text{NRS} \leq 5$) und 24 Patienten der Kategorie 3 (NRS > 5) (siehe Abbildung 4). Aus der Kategorie 2 haben 15 Patienten Analgetika zur ersten postoperativen Visite abgefordert. Die Gruppe 1 umfasst somit 24 Patienten und die Gruppe 2 39 Patienten.

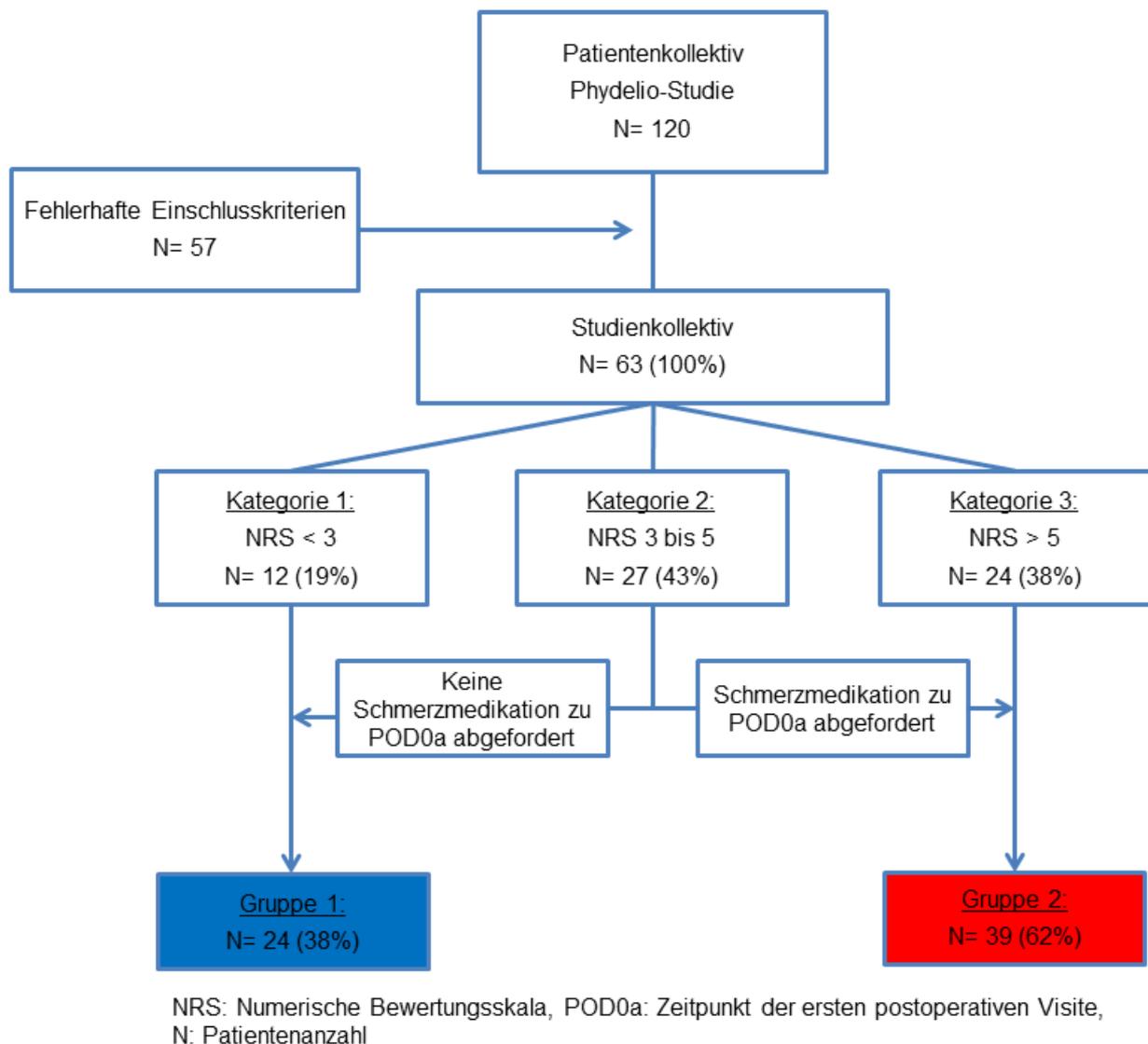


Abbildung 4: Konsortdiagramm

4.2 Gruppencharakteristika

4.2.1 Demographie und klinische Scores

Im univariaten Vergleich (Student`s-T-Test, Mann-Whitney-U-Test, χ^2 -Test) bezüglich der Demographie und der erhobenen klinischen Scores zeigte sich auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ein signifikanter Unterschied für das Alter in Jahren ($p = 0,026$; Gruppe 1: 62,71 [58,74/66,67], Gruppe 2: 55,46 [50,36/60,57]). Für alle weiteren Daten bezüglich Demographie und Morphometrie (Geschlecht: $p = 0,295$, Körpergröße: $p = 0,478$, Gewicht: $p = 0,076$, BMI: $p = 0,061$), aktiven inhalativen Nikotinkonsum ($p = 0,729$), präoperativem Schmerzmittelgebrauch ($p = 0,100$) und präoperativer Diagnosegruppen ($p = 0,281$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Demographie

	Schmerzgruppe 1	Schmerzgruppe 2	p-Wert
Alter (Jahre)	62,71 [58,74/66,67]	55,46 [50,36/60,57]	0,026
Körpergröße (cm)	173,21 [169,56/176,86]	171,54 [168,55/174,53]	0,478
Gewicht (kg)	81 {75/89}	75 {65/83}	0,076
BMI (kg/m²)	27,22 {23,72/29,80}	24,61 {22,94/26,60}	0,061
Geschlecht			0,295
Weiblich	7(29,2%/29,2%)	17(43,6%/70,8%)	
Männlich	17(70,8%/43,6%)	22(56,4%/56,4%)	
Diagnose-Gruppen			0,281
Maligne intrahepatisch	15(62,5%/45,5%)	18(46,2%/54,5%)	
Benigne intrahepatisch	2(8,3%/22,2%)	7(17,9%/77,8%)	
Maligne extrahepatisch	6(25,0%/30,0%)	14(35,9%/70,0%)	
Unklar	1(4,2%/100,0%)	0(0,00%/0,00%)	
Raucher			0,729
Ja	3(12,5%/30,0%)	7(17,9%/70,0%)	
Nein	21(87,5%/39,6%)	32(82,1%/60,4%)	

	Schmerzgruppe 1	Schmerzgruppe 2	p-Wert
Schmerzmittelgebrauch			0,100
Nie	18(78,3%/34,0%)	35(92,1%/66,0%)	
Unregelm. bis 4/Monat	2(8,7%/40,0%)	3(7,9%/60,0%)	
Regelmäßig bis täglich	3(13,0%/100,0%)	0(0,00%/0,00%)	

Daten angegeben als Median {25/75%-Perzentile} bei Mann-Whitney-U-Test, Häufigkeiten (Prozent in Spalte/ Prozent in Reihe) bei χ^2 -Test oder Mittelwert [95% Konfidenzintervall] bei Student`s-T-Test.

Der Gesundheitszustand der beiden Studienpopulationen, der mit Hilfe der ASA-Klassifikation und des Charlson-Komorbiditätsindex beurteilt wurde, unterschied sich nicht (ASA-Score: p= 0,163, CCI: p= 0,649). Ebenso verhielt es sich für Schmerzen, dem Risiko für postoperative Übelkeit, Angst und Depression (EQ5D-Schmerzen: p=0,699, Apfel-Score: p= 0,153, EQ5D-Angst: p= 0,752, WHO5-Score: p= 0,510) (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Scores

	Schmerzgruppe 1	Schmerzgruppe 2	p-Wert
ASA-Klassifikation			0,163
1	0(0,00%/0,00%)	4(10,3%/100,0%)	
2	18(75,0%/37,5%)	30(76,9%/62,5%)	
3	6(25,0%/54,5%)	5(12,8%/45,5%)	
Apfel-Score			0,153
0 bis 1	6(25,0%/42,9%)	8(20,5%/57,1%)	
2 bis 3	17(70,8%/43,6%)	22(56,4%/56,4%)	
4	1(4,2%/10,0%)	9(23,1%/90,0%)	
EQ5D-Schmerzen			0,699
Keine	22(91,7%/39,3%)	34(87,2%/60,7%)	
mäßige	2(8,3%/28,6%)	5(12,8%/71,4%)	
EQ5D-Angst			0,752
Keine	20(83,3%/40,0%)	30(78,9%/60,0%)	
Mäßige	4(16,7%/33,3%)	8(21,1%/66,7%)	

	Schmerzgruppe 1	Schmerzgruppe 2	p-Wert
WHO5-Score			0,510
51 bis 100	18(75,0%/35,3%)	33(84,6%/64,7%)	
0 bis 50	6(25,0%/50,0%)	6(15,4%/50,0%)	
CCI			0,649
0	0(0,00%/0,00%)	2(5,1%/100%)	
1 bis 2	11(45,8%/37,9%)	18(46,2%/62,1%)	
3 bis 4	2(8,4%/66,7%)	1(2,5%/33,3%)	
> 4	11(45,8%/37,9%)	18(46,2%/62,1%)	

Daten angegeben als Median {25/75%-Perzentile} bei Mann-Whitney-U-Test oder Häufigkeiten (Prozent in Spalte/ Prozent in Reihe) bei χ^2 -Test. ASA: American Society of Anesthesiologists, CCI: Charlsons Comorbidity Index

4.2.2 Intra- & postoperative Parameter

Alle Patienten erhielten eine vergleichbare Narkoseeinleitung bezüglich verwendetem Hypnotikum, Muskelrelaxans, Anästhetikum, Dauer (Hypnotikum (Einleitung): $p= 0,221$; Muskelrelaxans (Einleitung): $p= 1,000$; Anästhetikum (Einleitung): $p= 0,724$; OP-Einleitung (min): $p= 0,483$). Als Opioid wurde ausschließlich Fentanyl verwendet.

Ebenso keinen Einfluss auf die Gruppenbildung nahm das intraoperativ verwendete Anästhetikum, beziehungsweise die Tatsache, ob Clonidin, Ketamin oder Remifentanyl appliziert wurden (Anästhetikum (intraoperativ): $p= 1,000$; Clonidin: $p= 0,259$; Ketamin: $p= 1,000$; Remifentanyl: $p= 0,111$). Unterschiede für die intraoperativ verwendete Fentanylmenge zeigten sich ebenso nicht (MoEq-Fentanyl ges. (mg/h): $p= 0,326$, Fentanylapplikationsfrequenz (pro h): $p= 0,075$).

Im Gruppenvergleich wurden keine Unterschiede in den intravenös applizierten Volumina an kristalloiden oder kolloidalen Lösungen deutlich (Kristalloide (ml/h): $p= 0,202$; Kolloide (ml/h): $p= 0,537$). Die Gesamtsumme aus verabreichten Erythrozytenkonzentraten und Fresh-Frozen-Plasma als Marker für den Blutverlust unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant. So erhielten die Patienten in der Gruppe 1 im Median mehr Erythrozytenkonzentrate und Fresh-Frozen-Plasma als die Patienten in Gruppe 2 (Summe EK und FFP: $p= 0,035$ (Gruppe 1: 5,50{3,00/9,00}, Gruppe 2: 3,00{0,00/5,00}). Differenzierte man zwischen den verabreichten FFPs und

EKs zeigte sich, dass nur die FFPs einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufwiesen (Erythrozytenkonzentrate: $p= 0,271$; Fresh-Frozen-Plasma: $p= 0,037$; (Gruppe 1: 5,00{3,00/7,00}, Gruppe 2: 3,00{0,00/5,00}).

Ein Gruppenunterschied zwischen den verglichenen Zeit-Intervallen lag nicht vor (OP-Dauer (min): $p= 0,393$; Extubationsdauer (min): $p= 0,752$; Leberresektion (min): $p= 0,951$).

Die zur Narkoseausleitung verwendeten Nicht-Opioide waren Paracetamol und Novalgin, die Opioide waren Morphin und Piritramid. Das Profil der verwendeten Analgetika zur Ausleitung zeigte keine gruppenspezifischen Wichtung (Analgetika zur Ausleitung: $p= 0,430$). Bei den zur Ausleitung verabreichten Opioiden (umgerechnet in intravenöse Morphinäquivalente) über beziehungsweise unter 30 Minuten bezogen auf den Zeitpunkt der Extubation waren ebenso keine Gruppenunterschiede offenkundig (Opioide zur Ausleitung (MoEq in mg) >30 min, beziehungsweise <30 min, beziehungsweise gesamt: $p= 0,576$; $p= 0,644$; $p= 0,567$).

Die Dauer zwischen Extubation und erster postoperativer Visite war, wie die in diesem Intervall verabreichten Opioide nicht verschieden zwischen den Gruppen (Dauer bis POD0a-Visite: $p= 0,896$, Opioide vor POD0a-Visite >30 min, beziehungsweise <30 min, beziehungsweise gesamt: $p= 0,381$; $p= 0,980$; $p= 0,745$). Die Dauer des intensivstationären Aufenthaltes war zwischen den Gruppen vergleichbar ($p= 0,905$).

Tabelle 5: Intra- und postoperative Parameter

	Schmerzgruppe 1	Schmerzgruppe 2	p-Wert
OP-Einleitung (min)	75 {63/90}	70 {63/85}	0,483
OP-Dauer (min)	283 {213/414}	260 {209/352}	0,393
Extubationsdauer (min)	15 {10/23}	15 {10/20}	0,752
Dauer bis POD0a	45 {25/68}	40 {25/85}	0,896
Leberresektion (min)	41 {30/58}	40 {30/59}	0,951
ITS-Aufenthaltsdauer (h)	22,98 {20,00/42,75}	22,05 {20,17/27,50}	0,905
Anästhetikum (Einleitung)			0,724
Desfluran	17(70,8%/35,4%)	31(79,5%/64,6%)	
Isofluran	5(20,8%/45,5%)	6(15,4%/54,5%)	

	Schmerzgruppe 1	Schmerzgruppe 2	p-Wert
Sevofluran	2(8,4%/50,0%)	2(5,1%/50,0%)	
Anästhetikum (intraoperativ)			1,000
Desfluran	23(95,8%/39,0%)	36(92,3%/61,0%)	
Sevofluran	1(4,2%/25,0%)	3(7,7%/75,0%)	
Muskelrelaxans (Einleitung)			1,000
Rocuronium	17(70,8%/39,5%)	26(66,7%/60,5%)	
Succinylcholin	1(4,2%/25,0%)	3(7,7%/75,0%)	
Cis-Atracurium	6(25,0%/37,5%)	10(25,6%/62,5%)	
Hypnotikum (Einleitung)			0,221
Trapanal	6(25,0%/28,6%)	15(38,5%/71,4%)	
Propofol	15(62,5%/39,5%)	23(59,0%/60,5%)	
Trapanal + Propofol	3(12,5%/75,0%)	1(2,5%/25,0%)	
Ketamin			1,000
Nein	14(58,3%/36,8%)	24(61,5%/63,2%)	
Ja	10(41,7%/40,0%)	15(38,5%/60,0%)	
Clonidin			0,259
Nein	15(62,5%/33,3%)	30(76,9%/66,7%)	
ja	9(37,5%/50,0%)	9(23,1%/50,0%)	
Remifentanyl			0,111
Nein	13(54,2%/52,0%)	12(30,8%/48,0%)	
Ja	11(45,8%/28,9%)	27(69,2%/71,1%)	
MoEq-Fentanyl ges. (mg/h)	10,45 {8,14/12,63}	8,57 {5,83/12,54}	0,326
Fentanyl-			
Applikationsfrequenz pro h	0,82 {0,57/1,05}	0,63 {0,40/0,90}	0,075
Opioide zur Ausleitung			
(MoEq in mg)			
> 30 Minuten vor Extubation	2,63 {0,00 5,25}	2,10 {0,00/5,25}	0,576
< 30 Minuten vor Extubation	0,00 {0,00/0,00}	0,00 {0,00/2,10}	0,644
Gesamt	5,25 {0,00/5,25}	4,20 {0,00/5,25}	0,567
Analgetika zur Ausleitung			0,430
Keine	2(8,3%/100,0%)	0(0,00%/0,00%)	
Opioide	1(4,2%/25,0%)	3(7,7%/75,0%)	

	Schmerzgruppe 1	Schmerzgruppe 2	p-Wert
Nicht-Opioide	6(25,0%/35,3%)	11(28,2%/64,7%)	
Opioide + Nicht-Opioide	15(62,5%/37,5%)	25(64,1%/62,5%)	
Opioide vor POD0a			
(MoEq in mg)			
> 30 Minuten vor POD0a-Visite	0,00 {0,00/0,00}	0,00 {0,00/0,00}	0,381
< 30 Minuten vor POD0a-Visite	0,00 {0,00/0,00}	0,00 {0,00/0,00}	0,980
Gesamt	0,00 {0,00/0,00}	0,00 {0,00/0,00}	0,745
Summe EK und FFP	5,50 {3,00/9,00}	3,00 {0,00/5,00}	0,035
Kristalloide (ml/h)	371,01	415,38	0,202
	{283,39/470,51}	{333,33/554,27}	
Kolloide (ml/h)	12,63 {0,00/100,26}	0,00 {0,00/105,03}	0,537

Daten angegeben als Median {25/75%-Perzentile} bei Mann-Whitney-U-Test oder Häufigkeiten (Prozent in Spalte/ Prozent in Reihe) bei χ^2 -Test. MoEq: Morphinäquivalente. POD0a: Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite. ITS: Intensivstation.

4.2.3 Binär-logistische Regressionsanalyse

Die in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossenen Parameter (siehe univariate Auswertung) waren das Alter in Jahren und die Gesamtsumme der intraoperativ verabreichten Fresh-Frozen-Plasma. Die getestete Referenzkategorie war die Gruppe 2. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind der Tabelle 6 zu entnehmen. Es zeigten sich keine signifikanten Einflussfaktoren.

Tabelle 6: Regressionsanalyse

Parameter	Regressionskoeffizient (SE)	OR	95%-KI für OR		p-Wert
			Unterer Wert	Oberer Wert	
Alter (Jahre)	-0,040 (0,022)	0,961	0,920	1,004	0,072
FFP-Summe	-0,082 (0,075)	0,921	0,795	1,067	0,274

SE: Standardfehler, OR: Odds-Ration, KI: Konfidenzintervall, FFP: Fresh-Frozen-Plasma

4.3 Postoperatives Schmerzverhalten

4.3.1 NRS-Verlauf

Tabelle 7 gibt die Ergebnisse der Brunner-Analyse bezüglich des postoperativen NRS-Verlaufs wieder. Gemittelt über die Zeit zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis, so dass sich die beiden Gruppen global betrachtet über den Beobachtungszeitraum nicht unterscheiden ($p[\text{Gruppe}] = 0,9915$). Systemische Änderungen im zeitlichen Verlauf waren vorhanden ($p[\text{Zeit}] < 0,0001$), welche sich durch das Verhalten der Gruppe 2 erklären ($p[\text{Zeit-Gruppe 1}] = 0,2729$; $p[\text{Zeit-Gruppe 2}] < 0,0001$). Abbildung 5 gibt gruppengetrennt den postoperativen Verlauf der NRS-Werte zu den jeweiligen Visitenzeitpunkten mit dem ersten, zweiten und dritten Quartil wieder. Es zeigte sich ein Abfall der NRS-Intensität in Gruppe 2 über den Beobachtungszeitraum, Gruppe 1 hingegen zeigte einen nahezu konstanten Verlauf. Dieses Ergebnis spiegelt das knapp signifikante Resultat für die Wechselwirkung wider ($p[\text{Wechselwirkung}] = 0,0403$). Das Verhältnis beider Gruppen zueinander änderte sich im zeitlichen Verlauf.

Tabelle 7: Brunner-Analyse des postoperativen NRS-Verlaufs

Gruppenunterschiede (gemittelt über die Zeit) [Gruppe]	$p = 0,9915$
Unterschiede im zeitlichen Verlauf (gemittelt über die Gruppen) [Zeit]	$p < 0,0001$
Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit [Wechselwirkung]	$p = 0,0403$
Unterschiede im zeitlichen Verlauf (gruppengetrennt)	
Gruppe 1 [Zeit-Gruppe 1]	$p = 0,2729$
Gruppe 2 [Zeit-Gruppe 2]	$p < 0,0001$

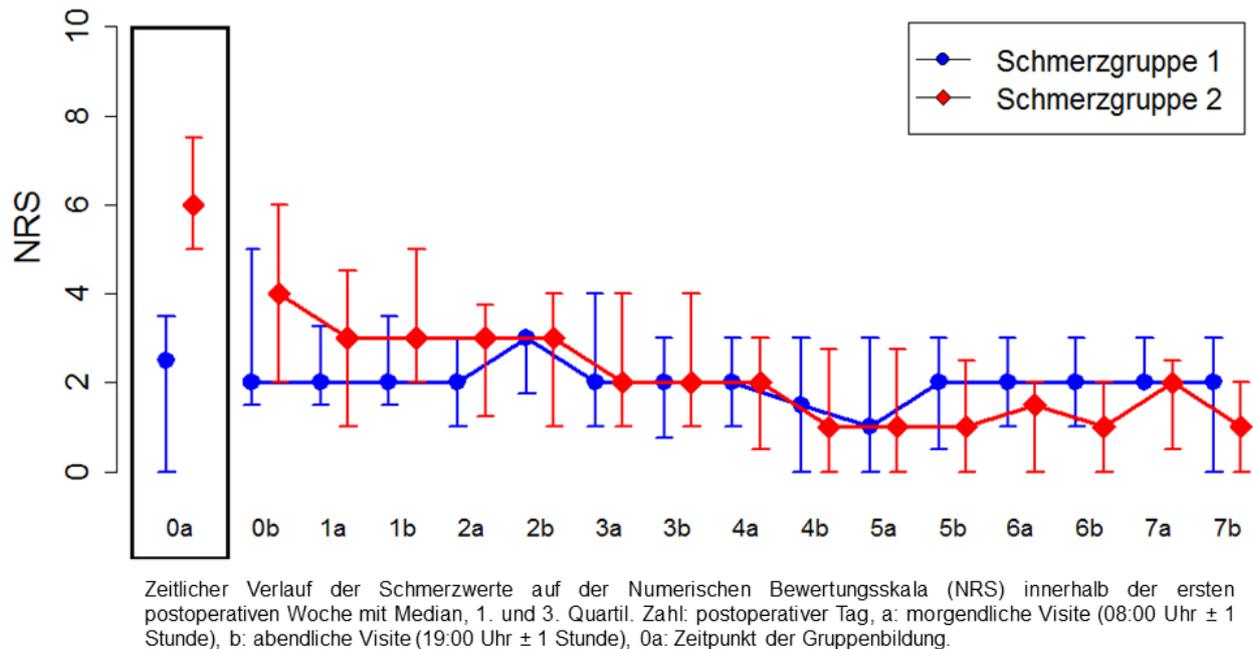


Abbildung 5: NRS-Verlauf

Aufgrund wiederholter Messungen (15 Messzeitpunkte – POD0a/0b bis POD7b) in den post-hoc Testungen ergab sich entsprechend der Bonferroni-Korrektur ein adjustiertes Signifikanzniveau α von 0,0033 (α_{NRS}) sowohl für den Mann-Whitney-U-, als auch den Wilcoxon-Test.

In der univariaten post hoc Analyse mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Mit einem p-Wert von 0,067 am Abend des Operationstages war dieser NRS-Wert gerade nicht mehr signifikant unterschiedlich. Rein deskriptiv betrachtet beschrieb die Gruppe 2 jedoch bis einschließlich des zweiten postoperativen Tages höhere NRS-Werte. Ab dem dritten postoperativen Tag nivellierten sich diese Differenzen und die Werte glichen sich an.

Der Wilcoxon-Test wurde nur für die Gruppe 2 erhoben, da die Brunner-Analyse für Gruppe 1 keine signifikanten Änderungen im zeitlichen Verlauf erbrachte. Unter Berücksichtigung von α_{NRS} zeigte sich in der post-hoc Testung für den zeitlichen Verlauf ein signifikanter Unterschied der Schmerzstärkenänderung nur zwischen den Messzeitpunkten POD0a und POD0b ($p < 0,0001$) für die Gruppe 2. Für alle anderen Tage waren keine signifikanten Änderungen zu verzeichnen.

4.3.2 Analgetikaverbrauch

In der postoperativen Phase wurde eine Vielzahl an Analgetika eingesetzt. Die verwendeten Opioide in unterschiedlicher Galenik (peroral, intravenös, subcutan) waren Morphin, Piritramid, Tramal, Oxycodon und Tilidin. An Nicht-Opoiden wurden vornehmlich Metamizol und Paracetamol, aber auch Ibuprofen, Diclofenac und Parecoxib verwendet.

4.3.2.1 Opioide

Tabelle 8 gibt die Ergebnisse der Brunner-Analyse bezüglich des postoperativen Opioidverbrauchs wieder. Über den Beobachtungszeitraum zeigten sich keine systematischen Unterschiede ($p[\text{Gruppe}] = 0,4209$). Globale Änderungen im zeitlichen Verlauf waren vorhanden ($p[\text{Zeit}] < 0,0001$), welche sich durch das Verhalten beider Gruppen erklären ($p[\text{Zeit-Gruppe 1}] = 0,0001$; $p[\text{Zeit-Gruppe 2}] < 0,0001$). Abbildung 6 gibt gruppengetrennt den postoperativen Verbrauch an Morphinäquivalenten zu den jeweiligen Visitenzeitpunkten mit dem ersten, zweiten und dritten Quartil wieder. Am Operationstag sowie am ersten postoperativen Tag zeigten beide Gruppen einen höheren Verbrauch an Opioiden als an den anderen Tagen. Diese Dynamik entspricht dem signifikanten Ergebnis der Brunner-Analyse in Bezug auf Zeit und Wechselwirkung ($p[\text{Wechselwirkung}] = 0,0024$).

Tabelle 8: Brunner-Analyse des postoperativen Opioidverbrauchs

Gruppenunterschiede (gemittelt über die Zeit) [Gruppe]	$p = 0,4209$
Unterschiede im zeitlichen Verlauf (gemittelt über die Gruppen) [Zeit]	$p < 0,0001$
Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit [Wechselwirkung]	$p = 0,0024$
Unterschiede im zeitlichen Verlauf (gruppengetrennt)	
Gruppe 1 [Zeit-Gruppe 1]	$p = 0,0001$
Gruppe 2 [Zeit-Gruppe 2]	$p < 0,0001$

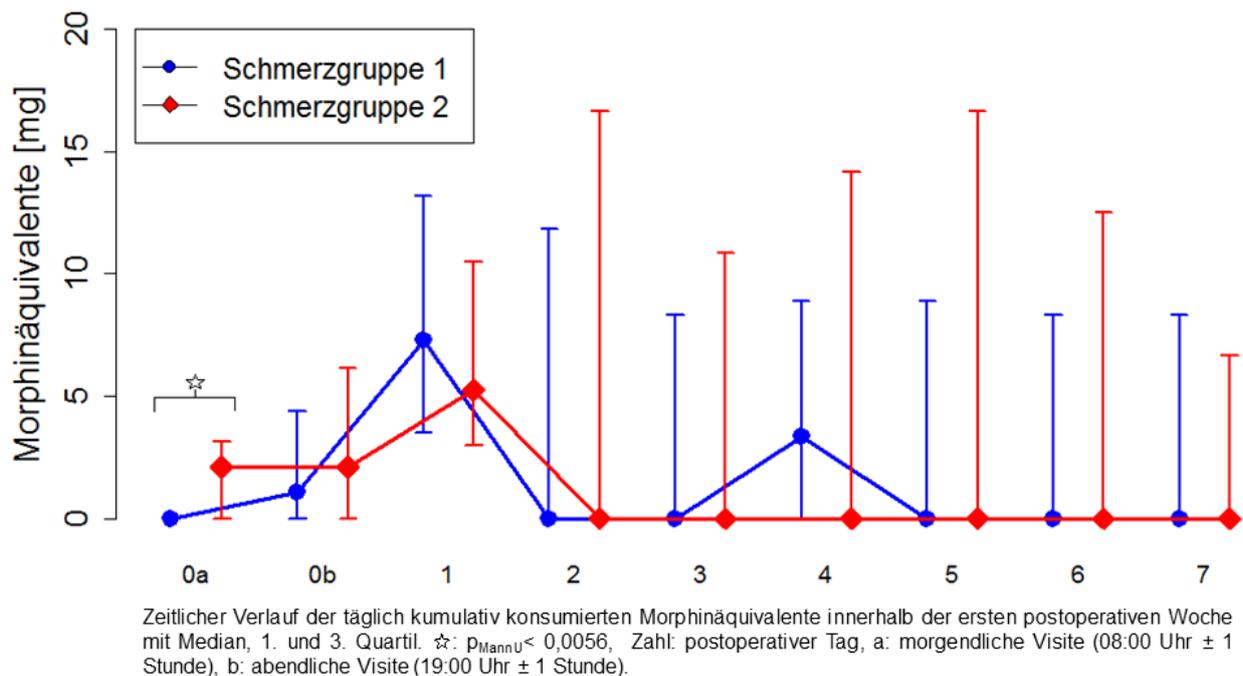


Abbildung 6: Postoperativer Opioidverbrauch

Aufgrund wiederholter Messungen in den post-hoc Testungen ergab sich entsprechend der Bonferroni-Korrektur ein adjustiertes Signifikanzniveau α von 0,0056 (α_{MannU}) für den Mann-Whitney-U-Test (9 Messzeitpunkte – POD0a bis POD7) und 0,0063 (α_{Wilcoxon}) für den Wilcoxon-Test (8 Vergleichspunkte).

Die post-hoc Analyse auf Gruppenunterschiede mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests erbrachte einen signifikant unterschiedlichen Opioidverbrauch für den ersten Messzeitpunkt (POD0a) zwischen beiden Gruppen (Abbildung 6: $p < 0,0001$ ☆). Für Gruppe 1 zeigte der Wilcoxon-Test signifikante Änderungen im Opioidverbrauch zwischen den Messzeitpunkten POD0a-POD0b ($p = 0,0010$), sowie POD0b-POD1 ($p = 0,0007$). Gruppen 2 wies einen Unterschied zwischen POD0b und POD1 auf ($p = 0,0011$).

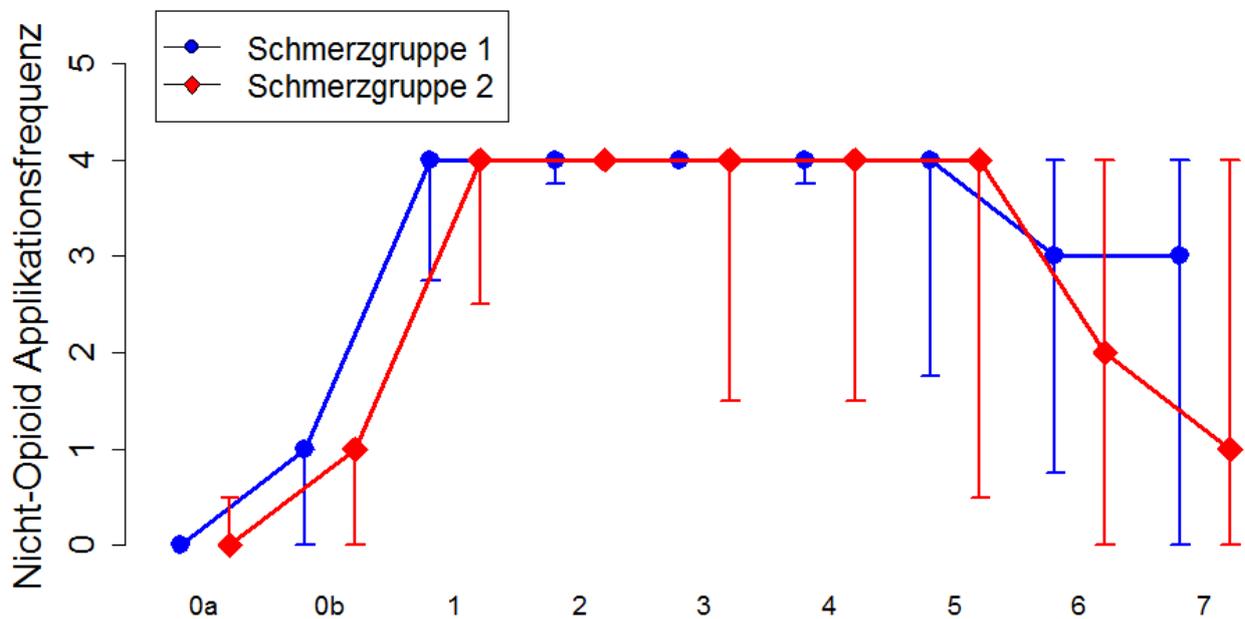
4.3.2.2 Nicht-Opioid-Analgetika

Die Ergebnisse der Brunner-Analyse bezüglich des postoperativen Verbrauchs an Nicht-Opioiden sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Die Ergebnisse für die globalen

Gruppenunterschiede oder zur Wechselwirkung waren nicht signifikant ($p[\text{Gruppe}] = 0,4932$; $p[\text{Wechselwirkung}] = 0,5881$). Gemittelt über die Gruppen zeigten sich jedoch systematische Unterschiede über die Zeit ($p[\text{Zeit}] < 0,0001$), welche sich durch das Verhalten beider Gruppen erklären lassen ($p[\text{Zeit-Gruppe 1}] < 0,0001$; $p[\text{Zeit-Gruppe 2}] < 0,0001$). Abbildung 7 spiegelt den Verbrauch an Nicht-Opioiden gruppentrennt wider.

Tabelle 9: Brunner-Analyse des postoperativen Nicht-Opioideverbrauchs

Gruppenunterschiede (gemittelt über die Zeit) [Gruppe]	$p = 0,4932$
Unterschiede im zeitlichen Verlauf (gemittelt über die Gruppen) [Zeit]	$p < 0,0001$
Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit [Wechselwirkung]	$p = 0,5881$
Unterschiede im zeitlichen Verlauf (gruppentrennt)	
Gruppe 1 [Zeit-Gruppe 1]	$p < 0,0001$
Gruppe 2 [Zeit-Gruppe 2]	$p < 0,0001$



Zeitlicher Verlauf der täglich kumulativ konsumierten Nicht-Opioide innerhalb der ersten postoperativen Woche mit Median, 1. und 3. Quartil. Zahl: postoperativer Tag, a: morgendliche Visite (08:00 Uhr \pm 1 Stunde), b: abendliche Visite (19:00 Uhr \pm 1 Stunde).

Abbildung 7: Postoperativer Nicht-Opioideverbrauch

Basierend auf α_{Wilcoxon} zeigten Gruppe 1 und Gruppe 2 Änderungen im Verbrauch an Nicht-Opioiden zwischen den Tagen POD0a-POD0b ($p_{\text{Gruppe1}} = 0,0001$; $p_{\text{Gruppe2}} = 0,0045$), sowie POD0b-POD1 ($p_{\text{Gruppe1}} < 0,0001$; $p_{\text{Gruppe2}} < 0,0001$).

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Fragestellung, ob starke postoperative Schmerzen zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite prädiktiv für den Schmerzverlauf sowie den Analgetikabedarf innerhalb der ersten postoperativen Woche sind. Zusätzlich wurden Risikofaktoren für starke postoperative Schmerzen zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite herausgearbeitet.

5.1 Patientenkollektiv und Datenbank

Aufgrund der gewählten Einschlusskriterien kann von einem homogenen Patientenkollektiv ausgegangen werden. Kalkulierbare Einflussfaktoren auf den postoperativen Schmerzverlauf wurden reduziert, indem Patienten mit perioperativer Epiduralanästhesie (2 Patienten), mit präoperativer Opioidmedikation (6 Patienten) und einer Re-Operation innerhalb der ersten postoperativen Woche (8 Patienten) ausgeschlossen wurden.

Die insgesamt kleine Gruppengröße von 63 Patienten (Gruppe 1 n= 24 Patienten; Gruppe 2 n= 39 Patienten) zeichnet sich in Abhängigkeit vom betrachteten Parameter durch eine geringe Quote an „Missing Values“ von maximal 2,1% aus.

5.1.1 Früher Interventionsbedürftiger postoperativer Schmerz

62% (Gruppe 2 n= 39 Patienten) des untersuchten Kollektivs litt an starken interventionsbedürftigen Schmerzen zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite. Die mediane Schmerzstärke über das gesamte Patientenkollektiv zum genannten Zeitpunkt war 5 auf der NRS, in Gruppe 1 2,5 und in der Gruppe 2 6. Wie einleitend in dieser Arbeit ausgeführt wurde, wird in der Literatur der Anteil an frühen mittelstarken bis starken postoperativen Ruheschmerzen an gemischten Patientenkollektiven mit circa 30% bis 40% angegeben (4), (5). Ein Vergleich zwischen einzelnen Studien erscheint jedoch schwierig. Sowohl in der Definition starker postoperativer Schmerzen, dem Zeitpunkt der Datenerhebung, den eingeschlossenen Operationen als auch dem verwendeten Messinstrument für Schmerzen liegen keine einheitlichen Maßgaben vor.

Sommer et al. bewerteten Schmerzen auf der „Visuellen Analog Skala“ (VAS) als moderat (VAS 41-74 mm) bis stark (VAS 75-100 mm) und beschrieben in einem gemischten Kollektiv einen Anteil an diesen Schmerzen von 41% am Gesamtkollektiv (Allgemein-, plastische -, Hals-Nasen-Ohren-Gesichts-, Neuro-, Thoraxchirurgie, Orthopädie, Augenheilkunde, Gynäkologie, Urologie) und von bis zu 47% bei Patienten mit Hochrisikoeingriffen für postoperativen Schmerz am Ober- und Mittelbauch (unter anderem Hepatektomien). Der ausgewertete VAS-Wert wurde eine Stunde nach erfolgter Operation erhoben (4). Maier und Kollegen definierten postoperative Schmerzen im Rahmen einer zuvor durchgeführten Patientenbefragung als „nicht-akzeptabel“, wenn auf der NRS ein Wert bezüglich Ruhe-, Belastungs- und Maximalschmerz (Grenzwerte: $NRS_{Ruhe} >3$, $NRS_{Belastung} >4$, $NRS_{Maximal} >5$) oberhalb des genannten Limits lag. Sie beschrieben eine Prävalenz an inakzeptablen Schmerzen von 55%, sowie moderate (NRS 4-6) bis starke (NRS >6) Ruheschmerzen von knapp 30%. Die NRS-Erhebung erfolgte am ersten postoperativen Tag. Hier sollten die Patienten Angaben zu den Schmerzen der vergangenen 24 Stunden machen (entspricht dem Operationstag). Untersucht wurden unter anderem allgemeinchirurgische, orthopädische, gynäkologische, gefäßchirurgische und urologische Eingriffe (5). Mei et al. wiederum definierten postoperative interventionsbedürftige Schmerzen ab einem NRS-Wert größer 4 in Ruhe und ermittelten einen Prozentsatz von 28,5% in einem gemischten Kollektiv (Allgemein-, Kopf-Halschirurgie, Urologie, Orthopädie, Gefäßchirurgie). Die Erhebung der Schmerzwerte erfolgte nach Ankunft auf der postoperativen Überwachungsstation beziehungsweise nach Extubation (44). Caumo et al. beschrieben einen Anteil von circa 43% an moderaten bis starken postoperativen Schmerzen, definiert als VAS größer 30mm. Der ausgewertete VAS-Wert entsprach hierbei dem Mittelwert aus den nach 12 und 24 Stunden nach erfolgter abdominaler Operation erhobenen Schmerzwerten (45).

Ursächlich für die hohe Prävalenz an interventionsbedürftigen Schmerzen in der vorliegenden Arbeit ist zum einen das untersuchte Patientenkollektiv (Leberteilresektionen haben ein moderates bis hohes Risiko für starke postoperative Schmerzen (4), (23)). Zum anderen ist die hohe Detektionsrate der Definition des FIPS selbst geschuldet. Bonnet definierten beispielsweise starke postoperative Schmerzen ab einem NRS-Wert größer 6 (46). Dieser höhere Cutt-Off-Wert führt im Vergleich zur aktuell verwendeten Definition des FIPS zu einer niedrigeren Detektionsrate.

In der Literatur finden sich auch Angaben speziell zu postoperativen Schmerzen nach leberchirurgischen Eingriffen, diese wurden jedoch hauptsächlich an Leber-Lebendspendern erhoben. So beschreibt Bonnet et al. starke postoperative Schmerzen (definiert als NRS größer 6) nach Leberteilresektionen bei Leber-Lebendspende von 11% in Ruhe und 37% bei Bewegung innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden (46). Eine höhere Prävalenz an moderaten bis starken postoperativen Ruheschmerzen (NRS größer-gleich 4) von 41,9% am ersten postoperativen Tag nach Leberlebendspende berichten Holtzmann et al. (47).

Darüber hinaus war ein Einschlusskriterium der eigenen Arbeit ein Verzicht auf ein lokoregionäres Anästhesieverfahren. So lag beispielsweise in den Studien von Bonnet und Holtzmann der Anteil von Epiduralanästhesien bei 66% bzw. 36,5% (46), (47). Holtzmann und Kollegen berichten auch im Vergleich zwischen dem epiduralen Anästhesieverfahren und einer intravenös applizierten Analgetikatherapie eine bessere Schmerzkontrolle durch das rückenmarksnahe Verfahren. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in anderen Studien. So konnte wiederholt gezeigt werden, dass die Epiduralanästhesie im postoperativen Verlauf eine deutliche Schmerzreduktion im Vergleich zur alleinigen systemischen Applikation von Opioiden herbeiführt. Dies konnte nicht nur für diverse allgemeinchirurgische Operationen (48) nachgewiesen werden, sondern auch für Hepatektomien im Rahmen von Leber-Lebendspenden (49).

Somit lässt sich für das vorliegende Patientenkollektiv folgern, dass zwar ein hoher Anteil an starken postoperativen Schmerzen vorliegt, dieser aber im Gesamtkontext betrachtet dem zu erwartenden Niveau durchaus entspricht.

5.1.2 Gruppencharakteristika

Die Auswertung des postoperativen Schmerzverlaufs erfolgte in Abhängigkeit des FIPS. Aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Arbeit erfolgte die Suche nach unabhängigen Faktoren, welche die Gruppenbildung beeinflusst haben. Signifikante Ergebnisse für sich genommen können wiederum als unabhängige Risikofaktoren für FIPS betrachtet und somit zur Prädiktion des postoperativen Risikos für starke Schmerzen herangezogen werden.

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass die Patienten in der Gruppe 1 im Mittel älter waren als in Gruppe 2 ($p= 0,026$; Gruppe 1: 62,71 [58,74/66,67], Gruppe 2: 55,46

[50,36/60,57]). Höheres Alter erscheint somit protektiv bezüglich starker postoperativer Schmerzen. Dieses Ergebnis spiegelt sich in der Literatur wider (44), (45), (50), (51).

In der logistischen Regression zeigt sich das Alter in der vorliegenden Arbeit als unabhängiger Risikofaktor für die gewählte Gruppenzuteilung nicht signifikant (OR 0,961, p-Wert 0,072). Dennoch sollte aufgrund des niedrigen p-Wertes und des wiederholten Nachweises in der Literatur das Alter der Patienten im klinischen Alltag in der Einschätzung des postoperativen Schmerzrisikos nicht vernachlässigt werden. Für die vorliegende Arbeit nimmt es jedoch keinen Einfluss auf die Gruppenbildung.

Bezugnehmend auf das intraoperative Volumenmanagement zeigen sich in der verabreichten Menge an kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten keine signifikanten Unterschiede in der univariaten Analyse. Sehr wohl zeigen sich diese in der Anzahl verabreichter Blutprodukte, nicht für Erythrozytenkonzentrate, jedoch für Fresh-Frozen-Plasma ($p= 0,037$; (Gruppe 1: 5,00{3,00/7,00}, Gruppe 2: 3,00{0,00/5,00}). Ein direkter Einfluss von Fresh-Frozen-Plasma auf die Schmerzwahrnehmung ist in der Literatur nicht beschrieben. Es gibt Hinweise, dass eine forcierte präoperative intravenöse Hydratation die postoperative Schmerzintensität sowie den Analgetikabedarf reduzieren kann. Beschrieben wurde dies nur für kristalloide Lösungen (52). Eine intraoperative Hyperhydratation, insbesondere durch kristalloide Lösungen beeinträchtigt das postoperative Outcome jedoch negativ (erhöhte Morbidität, verlängerte Krankenhausverweildauer) (53).

Eine abschließende Beurteilung bezüglich der Schmerzmodulation durch intraoperative Gabe an Fresh-Frozen-Plasma ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich. Weitere Untersuchungen wären notwendig. Der mögliche klinische Nutzen im Alltag erscheint rational betrachtet jedoch gering. Sowohl die Risiken einer Transfusion, als auch die Möglichkeit eines evidenzbasierten postoperativen Schmerzmanagements sprechen gegen eine potentielle Transfusion von Fremdblutbestandteilen zur Analgesie.

In der multivariaten Analyse zeigten sich die Anzahl der intraoperativ verabreichten Fresh-Frozen-Plasma nicht signifikant. Ein Einfluss auf die Gruppenbildung ist somit nicht anzunehmen.

Für alle übrigen Faktoren zeigten sich in der univariaten Analyse keine Gruppenunterschiede. Beide Gruppen sind vergleichbar bezogen auf ihre persönlichen Charakteristika (Körpergröße, Gewicht, Geschlecht, Operation bedingende Diagnose,

Rauchverhalten und Schmerzmittelgebrauch). Sie weisen ähnliche Ergebnisse in verschiedenen klinischen Scoring-Verfahren auf, die unter anderem den Gesundheitsstaus und das allgemeine Wohlbefinden präoperativ erfassen (ASA-Klassifikation, Charlson-Komorbiditäts-Index, WHO5-Score, EQ5D, Apfel-Score). Jedem Patienten wurde eine vergleichbare Narkoseeinleitung und –Aufrechterhaltung in Bezug auf verwendetem Anästhetikum, Muskelrelaxans, Hypnotikum und Analgetikum zuteil. Die Operationszeiten entsprachen sich in beiden Gruppen. Die zur OP-Ausleitung angewandten Analgetikaregime waren nicht unterschiedlich.

Zusammenfassend lässt sich urteilen, dass sich beide Studienpopulationen für einen retrospektiven Vergleich eignen. Es konnten keine Faktoren herausgearbeitet werden, welche die Gruppenzuteilung beziehungsweise den postoperativen Verlauf beeinflusst haben.

5.2 Postoperatives Schmerzverhalten

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den postoperativen Schmerzverlauf und Analgetikaverbrauch mit dem FIPS zu korrelieren.

5.2.1 NRS-Verlauf

Die vorliegende Arbeit zeigt deutlich, dass der „Frühe Interventionsbedürftige Schmerz“ keinen Prädiktor für ein konstant erhöhtes Schmerzniveau über die erste postoperative Woche darstellt (Brunner-Analyse: Gruppe $p= 0,9915$). Eine Aussage des FIPS bezüglich einzelner Gruppenunterschiede im zeitlichen Verlauf erscheint möglich (Brunner-Analyse: Wechselwirkung $p= 0,0403$). Die mediane Schmerzintensität der Gruppe 2 liegt bis einschließlich des Messzeitpunktes POD2a über dem der Gruppe 1. In der post-hoc Analyse lässt sich dieser Trend jedoch allenfalls für POD0b vermuten ($p= 0,067$). Am Abend des zweiten postoperativen Tages gleichen sich die Schmerzwerte zwischen den Gruppen an. Ab dem dritten postoperativen Tag bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes liegen im Median die Schmerzintensitäten in beiden Gruppen unterhalb der Interventionsgrenze von NRS = 3. Wie es in der Literatur auch beschrieben wird (54), liegt die relevante Phase so innerhalb der ersten drei Tage.

Die Schmerzintensitätsänderungen im zeitlichen Verlauf über das Gesamtkollektiv sind signifikant (Brunner-Analyse: Zeit $p < 0,0001$). Gruppengenotrennt betrachtet fällt auf, dass nur Gruppe 2 relevante Änderungen der Schmerzstärke erfährt (Brunner-Analyse: Zeit-Gruppe 1 $p = 0,2729$ beziehungsweise Zeit-Gruppe 2 $p < 0,0001$).

Über den Beobachtungszeitraum liegt eine stetige Abnahme der NRS-Werte in Gruppe 2 vor. Diese erfährt die stärkste mediane Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Gruppenbildung ($NRS_{\text{POD0a}} = 6$), Gruppe 1 hingegen am Abend des zweiten postoperativen Tages ($NRS_{\text{POD2b}} = 3$). Für Gruppe 2 ergibt sich in der post-hoc Testung eine signifikante Änderungen der Schmerzstärke zwischen den Messzeitpunkten POD0a-POD0b ($NRS_{\text{POD0a-Median}} = 6$; $NRS_{\text{POD0b-Median}} = 4$) ($p < 0,0001$). Diese NRS-Änderung korreliert mit einem höheren Opioidbedarf der Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 in dem genannten Zeitabschnitt. Praktisch entspricht dies einer adäquaten Reaktion des betreuenden Klinikpersonals, da bei stärkeren Schmerzen mehr Analgetika verabreicht wurden.

In den darauffolgenden Tagen sind keine statistisch bedeutsamen Änderungen zu verzeichnen. Zwischen POD0b-POD1a ist das Ergebnis statistisch jedoch nur knapp nicht relevant ($p = 0,0186$). Es ist zu betonen, dass die Gruppe 2 innerhalb der ersten zwei Tage im Median eine Schmerzstärke auf der NRS ≥ 3 aufweist und somit 50% der Patienten an potentiell interventionsbedürftigen Schmerzen litten. Rein deskriptiv betrachtet erscheinen so initial hohe Schmerzen mit einem persistierend hohem Schmerzniveau in diesem Zeitraum verbunden zu sein.

Ein ähnliches Ergebnis wurde von Ene et al. beschrieben. An 155 Männern, welche sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, konnten sie zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit am ersten, zweiten oder dritten postoperativen Tag an mittelstarken/starken Schmerzen (definiert als $VAS_{\text{mittelstark}} > 30$ mm/ $VAS_{\text{stark}} > 70$ mm) zu leiden vom jeweiligen Schmerzniveau zum Zeitpunkt des ersten erhobenen (entsprach 4 Stunden postoperativ) beziehungsweise vom Schmerzwert des ersten oder zweiten postoperativen Tages direkt abhängig war. Für alle genannten Zeitpunkte bestand diese Korrelation für mittelstarke und starke Schmerzen (25). Eine direkte Übertragbarkeit auf die vorliegende Studie ist jedoch mit Vorsicht zu tätigen. Die Studien unterschieden sich nicht nur in den durchgeführten Operationen und der Definition des starken Schmerzes sondern auch in der postoperativen Schmerztherapie. Das Studiendesign in der Gruppe der Prostatektomierten sah zur Analgesie die

kontinuierlich-epidurale beziehungsweise intrathekale Bolusgabe an Schmerzmitteln vor.

Dennoch, unter den genannten Einschränkungen lässt sich in Zusammenschau mit den Daten von Ene et al. folgern, dass Patienten, die postoperativ eine insuffiziente Schmerzkontrolle erfahren, schnellstmöglich einer adäquaten Analgetikatherapie zugeführt werden sollten, um weiteren starken Schmerz zu vermeiden (25).

Es lässt sich so sagen, dass Patienten mit FIPS eine deutlichere Dynamik der Schmerzstärke aufweisen als es Patienten ohne FIPS tun. Eine kontinuierliche Abnahme der initial interventionsbedürftigen Schmerzen über die ersten postoperativen Tage findet man für Leberteilresektionen auch in der Literatur wieder (55), (56). Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die genannten Studien einheitlich ein Patienten-kontrolliertes intravenöses Analgesieverfahren verwandten.

Patienten ohne FIPS hingegen verspüren in Ihrer Intensität nahezu konstante Schmerzen, mit einem etwas verspäteten Maximum. Ursächlich hierfür ist möglicherweise, dass aufgrund der anfänglich guten Schmerzkontrolle die Analgetikatherapie bei diesen Patienten aus dem Fokus der Behandler geraten war. In der Literatur lässt sich dieser Befund ebenso beschreiben. Cywinski et al. verglichen den postoperativen Schmerzverlauf nach Leberteilresektionen zwischen Patienten mit malignen Grunderkrankungen beziehungsweise bei Leberlebendspenden. Krebspatienten zeigten hier initial ein niedriges Schmerzniveau und wiesen ihre stärkste Schmerzintensität (Werte auf der Visuellen-Analog-Skala zwischen 3 und 4) nach 42 Stunden auf (57). Einen ähnlichen Schmerzverlauf nach Leberteilresektionen berichtet Taura et al. mit einem ebenso verzögerten Schmerzmaximum nach 24 bis 40 Stunden postoperativ (58). In beiden Studien lag die initiale Schmerzintensität im nicht interventionsbedürftigen Bereich und erreichte diesen erst im weiteren Verlauf. Dies entspricht dem Schmerzverhalten der Gruppe 1. Es ist jedoch zu beachten, dass in beiden Studien die Probanden eine Epiduralanästhesie erhielten.

Zusammenfassend lässt sich urteilen, dass nur wenige statistisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden konnten und der FIPS somit nur einen geringen Einfluss auf die postoperative Schmerzintensität und hierbei vor allem auf die frühe postoperative Phase nimmt. FIPS ist nicht mit signifikant stärkeren Schmerzen im Gesamtverlauf verbunden, er prädiziert möglicherweise eine ausgeprägtere Dynamik der Schmerzstärke am Operationstag. Rein deskriptiv

betrachtet sind bei Leberteilresektionen initial hohe Schmerzintensitäten mit einer kontinuierlichen Abnahme dieser und initial niedrige Schmerzen mit einem späteren Maximum verbunden.

Weiterführende Studien erscheinen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sinnvoll. Zu bedenken wäre, dass der Beobachtungszeitraum kürzer gewählt werden kann und die Schmerzerfassung innerhalb der ersten 48 Stunden in kürzeren Zeitabständen erhoben werden sollte.

5.2.2 Analgetikaverbrauch

FIPS ist nicht mit einem global höheren Verbrauch an verwendeten Opioiden oder Nicht-Opioiden innerhalb der ersten postoperativen Woche verbunden (Brunner-Analyse: Gruppe_{Opiode} $p= 0,4209$; Gruppe_{Nicht-Opiode} $p= 0,4932$). Im Verbrauch der Opiode ergaben sich im Gegensatz zum Nicht-Opioid-Verbrauch Hinweise auf vereinzelte Gruppenunterschiede (Brunner-Analyse: Wechselwirkung_{Opiode} $p= 0,0024$; Wechselwirkung_{Nicht-Opiode} $p= 0,5881$). Dies bestätigte sich in der post-hoc Testung. Patienten mit FIPS hatten zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite (POD0a) einen erhöhten Verbrauch an Opioid-Analgetika ($p < 0,0001$). Für den gesamten weiteren Beobachtungszeitraum lagen keine Unterschiede im Analgetikakonsum zwischen den Gruppen vor.

Die Menge der täglich abgeforderten Analgetika (sowohl Nicht-Opiode als auch Opiode) zeigte im zeitlichen Verlauf für beide Gruppen signifikante Änderungen (Brunner-Analyse: Zeit-Gruppe 1 $p \leq 0,0001$ beziehungsweise Zeit-Gruppe 2 $p < 0,0001$). Rein deskriptiv betrachtet zeigte sich im Intervall POD0a-POD1 eine deutliche Dynamik im Opioid- und Nicht-Opioidverbrauch in beiden Gruppen. Bei einer medianen Verweildauer von ca. 22 Stunden auf der Intensivstation entspricht dies der dortigen (intravenösen) On-Demand-Medikation. Ab dem ersten postoperativen Tag erfolgte die Verlegung auf die Normalstation. Hierbei erfolgte die Einstellung auf ein festes Schema aus (peroralen) Nicht-Opioiden mit einer täglich viermaligen Gabe. Ab POD6 reduzierte sich die Applikationsfrequenz, was am ehesten einer bedarfsangepassten Analgesie durch Nicht-Opiode entspricht.

In der post-hoc Analyse bestätigte sich der deskriptive Befund. Gruppe 1 zeigte signifikante Änderungen im Opioidverbrauch zwischen POD0a-POD0b ($p= 0,0010$),

sowie POD0b-POD1 ($p= 0,0007$). Dies entsprach einem kontinuierlichen Mehrverbrauch an Opioiden nach initial akzeptablen Schmerzen, welche mit der Zeit an Stärke zunahmen. Gruppe 2 hingegen wies keine relevanten Änderungen im Opioidverbrauch zwischen POD0a-POD0b auf und hatte somit im Umkehrschluss einen konstant hohen Bedarf an Opioiden. Dieser steigerte sich zu POD1 nochmals signifikant ($p= 0,0011$). Für beide Gruppen lagen nach POD1 keine weiteren relevanten Änderungen bezüglich des Opioidbedarfs vor. Bezüglich des Verbrauchs an Nicht-Opioiden verhielten sich beide Gruppen ähnlich. Eine relevante Zunahme des Verbrauchs ergab sich für POD0a-POD0b ($p_{\text{Gruppe1}}= 0,0001$; $p_{\text{Gruppe2}}= 0,0045$), sowie POD0b-POD1 ($p_{\text{Gruppe1}} < 0,0001$; $p_{\text{Gruppe2}} < 0,0001$). Hiernach zeigte sich die bereits zuvor angesprochene Plateauphase der Dauermediation, welche keine weiteren signifikanten Änderungen der Dosierung mehr beinhaltete.

Kritisch zu betrachten ist der bei beiden Gruppen im Verhältnis zur durchgeführten Operation insgesamt geringe Opioid-Verbrauch (kumulativer Verbrauch an Morphinäquivalenten (in mg) am 7. Postoperativen Tag [Median (25-/75-Perzentil)]: Gruppe 1: 19,44 (10,00/71,82); Gruppe 2: 27,00 (11,20/90,65)). Ein Opioid sparender Effekt durch den Einsatz von Nicht-Opioiden ist wiederholt beschrieben worden. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach erfolgter Operation wird für Metamizol und Paracetamol eine Opioidersparung abhängig vom durchgeführten Eingriff von 20%, für Metamizol bei laparoskopischen Eingriffen sogar bis 67% beschrieben (59), (60). Dies erklärt jedoch den niedrigen Opioidbedarf nicht komplett. Beispielsweise kann Weinberg et al. und Moretti et al. zitiert werden. Diese berichten bei Leberteilresektionen einen kumulativen Morphinverbrauch innerhalb der ersten beiden beziehungsweise drei postoperativen Tage von mehr als 80mg und 120mg (55), (61). In beiden Studien erhielten die Patienten jedoch eine „Patienten kontrollierte Analgesie“ zur postoperativen Schmerztherapie.

Die postoperative Schmerztherapie in der vorliegenden Studie erfolgte als „Non-Patient beziehungsweise Nurse controlled Analgesia“ (NPCA). Hierbei erfolgt die Analgetikaapplikation in Abhängigkeit von der Schmerzeinschätzung des betreuenden Klinikpersonals beziehungsweise und vor allem schwerpunktmäßig durch den Patienten selbst. Empfindet dieser das Schmerzniveau subjektiv als inakzeptabel fordert er das notwendige Analgetikum vom Pflegepersonal aktiv ein. Die Wahl des Analgetikums (Opiod versus Nicht-Opioid) und die Art der Darreichung (intravenös, oral, subcutan,

epidural, et cetera) kann in Abhängigkeit der jeweiligen Situation mit dem betreuenden Personal besprochen werden. Dem gegenüber steht die sogenannte „Patient controlled-Analgesia“ (PCA). Über einen Perfusomaten ist es dem Patienten möglich, durch eine Fernbedienung den Analgetikaverbrauch in gewissen Grenzen unabhängig vom Krankenhauspersonal zu steuern. Die PCA kann intravenös oder epidural durchgeführt werden. In der Meta-Analyse von McNicol et al. konnte gezeigt werden, dass die NPCA im Vergleich zur PCA einen, wenn klinisch jedoch fraglich geringeren Opioid-Verbrauch aufweist. Die Schmerzkontrolle sowie die Patientenzufriedenheit bezüglich der Analgesie erscheinen bei PCA-Patienten etwas höher als bei NPCA-Patienten. Als mögliche Gründe hierfür können die größere Autonomie des Patienten und die Unmittelbarkeit der Analgetikaapplikation durch den Patienten aufgeführt werden (62).

Ein geringer Analgetikaverbrauch im Rahmen einer NPCA gründet möglicherweise auch auf strukturellen Problemen. Ene et al. fanden heraus, dass der vom Pflegepersonal erfasste und dokumentierte Schmerzwert einen deutlich größeren Einfluss auf die Opioidapplikation nimmt als der vom Patienten geäußerte Schmerzwert (63). Hohe Arbeitsbelastung auf den Stationen führt zudem dazu, dass die Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzentäußerung von Patienten geringer ausfallen kann (64). Auch mangelhafte Schmerzerhebung beziehungsweise Dokumentation durch das Klinikpersonal wird in der Literatur wiederholt beschrieben (63), (65), (66). Darüber hinaus werden starke Schmerzen oft durch das Klinikpersonal unterschätzt (63), (67), (3). Sloman et al. betonen, dass das Unterschätzen der Schmerzintensität möglicherweise zur Untertherapie führen kann (3).

Ein weiterer Einflussfaktor auf den postoperativen Opioidverbrauch stellt die Tatsache dar, dass eine Umrechnung der verwendeten Opioide in Äquivalenzmengen bezogen auf intravenöses Morphin vorgenommen wurde. Die verwendeten Konversionsfaktoren können nur als Näherungswerte angesehen werden. Je mehr Opioide in die Berechnung einfließen, desto ungenauer ist die kumulative Gesamtmenge zu bewerten. Dies erschwert bei teilweise uneinheitlichen Konversionsfaktoren auch den Studienvergleich. Ob dieses Rechenproblem den geringen Opioidverbrauch erklärt ist jedoch sehr in Frage zu stellen.

Wie weiter oben ausgeführt wurde liegt ein hoher Prozentsatz an FIPS im untersuchten Kollektiv vor. Es muss somit geschlossen werden, dass der niedrige Verbrauch an Analgetika möglicherweise einer Unterversorgung an Schmerzmitteln entspricht. Aus

diesem Grunde wurde die perioperative Anlage von Epiduralkathetern zur Schmerztherapie zwischenzeitlich in die SOP für Leberteilresektionen in der Klinik für Anästhesie mit dem Schwerpunkt Operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin aufgenommen.

5.3 Schlussfolgerung

Der „Frühe Interventionsbedürftige Postoperative Schmerz“ (FIPS) ist kein Risikofaktor für eine statistisch signifikant stärkere Schmerzintensität über die erste postoperative Woche. Er prädiziert möglicherweise ein dynamischeres Verhalten der Schmerzintensität im Gegensatz zu Patienten ohne FIPS. Darüber hinaus verbrauchen Patienten mit FIPS mehr Opioide zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Visite.

5.4 Methodenkritik

Das Hauptziel der Studie war es, das postoperative Schmerzverhalten im Bezug zum FIPS zu setzen. Die Auswertung des Schmerzverhaltens erfolgte jedoch nur auf der Basis der spontanen Ruheschmerzintensitäten zum jeweiligen Visitenzeitpunkt. Zur umfassenden Einschätzung der Beeinträchtigung durch die Schmerzen wäre die Erfassung ihrer Stärke unter körperlicher Belastung (beispielsweise Husten oder Mobilisation) eine sinnvolle Erweiterung. Ab dem dritten postoperativen Tag zeigten sich keine relevanten Änderungen der Schmerzstärke. Eine Verkürzung des Beobachtungszeitraumes auf die ersten zwei bis drei postoperativen Tage zu Gunsten einer engmaschigeren Schmerzanamnese (beispielsweise alle sechs Stunden) würde eine differenziertere Auswertung des Schmerzverhaltens ermöglichen. Alleine durch diese beiden strukturellen Erweiterungen wäre eine Verbesserung der Assay-Sensitivität möglich.

Durch die Auswertung des Analgetikaverbrauchs wurde ein Surrogatparameter bezüglich des interventionsbedürftigen Schmerzes geschaffen. Einschränkend sei jedoch darauf hingewiesen, dass das postoperative Analgetikaregime nicht durch ein Studienprotokoll festgelegt war. Die Verabreichung der Analgetika erfolgte durch das betreuende Pflegepersonal (siehe NPCA-Prinzip) in Abhängigkeit des vom betreuenden Stationsarzt festgesetzten Schmerzmittelregimes. Bei fehlendem Standard erfolgte so

die Auswahl der Schmerzmittel nach Erfahrung und Gutheißen des Arztes. Interindividuelle Unterschiede der betreuenden Stationsärzte in der Indikationsstellung zur Schmerztherapie, sowie der Analgetikaauswahl und Darreichung können die Aussagekraft beeinträchtigen.

Ein besonderer Vorteil dieser Studie stellt das homogene Patientenkollektiv dar. Es konnten keine, die Gruppenbildung beeinflussenden Faktoren ermittelt werden. Die Vergleichbarkeit der Gruppen wird durch die Tatsache verstärkt, dass alle eingeschlossenen Patienten eine ähnliche Operation (Leberteilresektion) erhielten. Durch die monozentrische Ausrichtung der Studie und die Konstanz des beteiligten OP-Teams (Anästhesie und Chirurgie) sind interoperative Qualitätsschwankungen nicht zu erwarten.

Nachteilig ist der retrospektive Charakter der Studie zu werten. Zwar wurden auf potentielle Confounder getestet, alle Störfaktoren können jedoch nicht berücksichtigt werden. Dennoch weist der retrospektive Ansatz der vorliegenden Arbeit den richtigen Weg für eine prospektive Studie. In deren Durchführung wäre nun die differenziertere Schmerzerfassung bezüglich Intensität und Erhebungszeitraum möglich.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

A	Gruppeneffekt (siehe Brunner-Analyse)
AT	Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit (siehe Brunner-Analyse)
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CCI	Charlsons Comorbidity Index
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CVK	Campus Virchow Klinikum
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPP-INI	Early Postoperative Pain In Need Of Intervention
etCO ₂	expiratorisch gemessener CO ₂ -Partialdruck
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
FIPS	Früher Interventionsbedürftiger Postoperativer Schmerz
G	Gruppe (siehe Brunner-Analyse)
g	Gramm
h	Stunde
H ₀	Nullhypothese
HRQL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HTA	Health Technology Assessment
IASP	Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
kgKG	Körpergewicht in Kilogramm

KI	Konfidenzintervall
m	Meter
min	Minute
mg	Milligramm
µg	Microgramm
ml	Milliliter
MoEq	Morphinäquivalente
n	Anzahl
NPCA	Nurse beziehungsweise Non-Patient Controlled Analgesia
NRS	Numerische Bewertungsskala
NuDesc	Nursing Delirium Screening Scale
OR	Odds-Ratio
PCA	Patient Controlled Analgesia
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck
POD	Postoperativer Tag
POD0a	Zeitpunkt der Gruppenbildung beziehungsweise erste postoperative Visite
QUIPS	Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie
SE	Standardfehler
SOP	Standard Operating Procedures
t	Zeit (siehe Brunner-Analyse)
T	Zeiteffekt (siehe Brunner-Analyse)
TÜV	Technischer Überwachungs-Verein
VAS	Visuelle-Analog-Skala

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Postoperativer Schmerz als Risikofaktor	10
Abbildung 2: Risikobewertung für das Auftreten von starken postoperativen Schmerzen.....	12
Abbildung 3: Gruppenbildung	17
Abbildung 4: Konsortdiagramm.....	25
Abbildung 5: NRS-Verlauf	33
Abbildung 6: Postoperativer Opioidverbrauch.....	35
Abbildung 7: Postoperativer Nicht-Opioidverbrauch	36

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Opioidumrechnungsfaktoren.....	20
Tabelle 2: Nicht erfüllte Einschlusskriterien.....	24
Tabelle 3: Demographie.....	26
Tabelle 4: Klinische Scores.....	27
Tabelle 5: Intra- und postoperative Parameter	29
Tabelle 6: Regressionsanalyse.....	31
Tabelle 7: Brunner-Analyse des postoperativen NRS-Verlaufs	32
Tabelle 8: Brunner-Analyse des postoperativen Opioidverbrauchs.....	34
Tabelle 9: Brunner-Analyse des postoperativen Nicht-Opioidverbrauchs	36

6.4 Literaturverzeichnis

1. Merskey H, Baranowski A. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. Stand 2011 [zitiert am 21.03.2016] Available from: http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/Part_III-PainTerms.pdf.
2. McCaffery M. Understanding your patient's pain. Nursing. 1980;10(9):26-31.
3. Sloman R, Rosen G, Rom M, Shir Y. Nurses' assessment of pain in surgical patients. J Adv Nurs. 2005;52(2):125-32.
4. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. Eur J Anaesthesiol. 2008;25(4):267-74.
5. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, et al. The quality of pain management in German hospitals. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(36):607-14.
6. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung. Stand 2014 [zitiert am 29.11.2015]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401137014.pdf?__blob=publicationFile.
7. International Pain Summit Of The International Association For The Study Of Pain. Declaration of Montreal: declaration that access to pain management is a fundamental human right. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy. 2011;25(1):29-31.
8. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS). S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen (AWMF-Register Nr. 041/001). Stand 2009 [zitiert am 29.11.2015] Available from: [53](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-</div><div data-bbox=)

025I_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_abgel
aufen.pdf.

9. Erlenwein J, Stamer U, Koschwitz R, Koppert W, Quintel M, Meissner W, et al. [Inpatient acute pain management in German hospitals: results from the national survey "Akutschmerzzensus 2012"]. *Schmerz*. 2014;28(2):147-56.
10. Korczak D, Kuczera C, Rust M. Akutschmerztherapie auf operativen und konservativen Stationen. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Stand 2013. ISSN: 1864-9645 [zitiert am 29.11.2015]. Available from: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta346_bericht_de.pdf.
11. Bohmer AB, Poels M, Simanski C, Trojan S, Messer K, Wirtz MD, et al. [Quality management in acute pain therapy: results from a survey of certified hospitals]. *Schmerz*. 2012;26(4):425-30, 32-4.
12. Lehmkuhl D, Meissner W, Neugebauer EA. [Evaluation of the "initiative pain-free clinic" for quality improvement in postoperative pain management. A prospective controlled study]. *Schmerz*. 2011;25(5):508-15.
13. Meissner W, Mescha S, Rothaug J, Zwacka S, Goettermann A, Ulrich K, et al. Quality improvement in postoperative pain management: results from the QUIPS project. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(50):865-70.
14. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
15. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804.
16. Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson AJ, Lietman SA, Jermyn RM, Fleisher LA. The effect of pain on health-related quality of life in the immediate postoperative period. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1078-85, table of contents.
17. Wu CL, Rowlingson AJ, Partin AW, Kalish MA, Courpas GE, Walsh PC, et al. Correlation of postoperative pain to quality of recovery in the immediate postoperative period. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30(6):516-22.

18. Angster R, Hainsch-Muller I. [Postoperative pain management]. *Anaesthesist*. 2005;54(5):505-31; quiz 32-3.
19. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999;353(9169):2051-8.
20. Santeularia Verges MT, Catala Puigbo E, Genove Cortada M, Revuelta Rizo M, Moral Garcia MV. [New trends in the treatment of post-operative pain in general and gastrointestinal surgery]. *Cir Esp*. 2009;86(2):63-71.
21. Popping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of surgery*. 2014;259(6):1056-67.
22. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111(3):657-77.
23. Janssen KJ, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonsel GJ, Moons KG, Vergouwe Y. The risk of severe postoperative pain: modification and validation of a clinical prediction rule. *Anesth Analg*. 2008;107(4):1330-9.
24. Grawe JS, Mirow L, Bouchard R, Lindig M, Huppe M. [Impact of preoperative patient education on postoperative pain in consideration of the individual coping style]. *Schmerz*. 2010;24(6):575-86.
25. Ene KW, Nordberg G, Sjostrom B, Bergh I. Prediction of postoperative pain after radical prostatectomy. *BMC Nurs*. 2008;7:14.
26. Chapman CR, Donaldson GW, Davis JJ, Bradshaw DH. Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2011;12(2):257-62.
27. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S, Bech P. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom*. 2015;84(3):167-76.
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

29. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85-113.
30. Wolff RF, Reid K, di Nisio M, Aune D, Truyers C, Hernandez AV, et al. Systematic review of adverse events of buprenorphine patch versus fentanyl patch in patients with chronic moderate-to-severe pain. *Pain Manag*. 2012;2(4):351-62.
31. Galinski M, Dolveck F, Borron SW, Tual L, Van Laer V, Lardeur JY, et al. A randomized, double-blind study comparing morphine with fentanyl in prehospital analgesia. *Am J Emerg Med*. 2005;23(2):114-9.
32. List W OP, Hornke I. Konventionelle systemische Schmerztherapie. Komplikationen und Gefahren in der Anästhesie. 4 ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 2003. p. 680-6.
33. Zollner C, Schafer M. [Opioids in anesthesia]. *Anaesthesist*. 2008;57(7):729-40; quiz 41-2.
34. Locher H CH-R, Strohmeier M, Grifka J. Intraoperative Schmerztherapie. Spezielle Schmerztherapie der Halte- und Bewegungsorgane. 1 ed: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2011. p. 242-4.
35. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001;84(5):587-93.
36. Huber H. WE. Opioide - Hinweise zur praktischen Anwendung. Schmerztherapie. 1 ed: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2006. p. 205-9.
37. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. [Systemic analgesia: an update]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2007;42(1):22-31.
38. Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, Crews JC, Hord AH, Laurito CE, et al. Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. *Pain Med*. 2003;4(1):31-8.

39. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38(1):52-4.
40. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(2):486-9.
41. Konietschke Frank BAC, Hothorn L.A., Brunner Edgar. Testing and estimation of purely nonparametric effects in repeated measures designs. *Computational Statistics and Data Analysis*. 2010;54(8):1895–905.
42. Noguchi K, Gel Yulia R, Brunner E, Konietschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *Journal of Statistical Software*. 2012;50(12).
43. Erceg-Hurn DM, Mirosevich VM. Modern robust statistical methods: an easy way to maximize the accuracy and power of your research. *Am Psychol*. 2008;63(7):591-601.
44. Mei W, Seeling M, Franck M, Radtke F, Brantner B, Wernecke KD, et al. Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia. *Eur J Pain*. 2010;14(2):149 e1-7.
45. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Adamatti LC, et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(10):1265-71.
46. Bonnet A, Lavand'homme P, France MN, Reding R, De Kock M. [Postoperative pain trajectories to identify risk of chronic postsurgical pain in living donors for liver transplantation]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(12):945-9.
47. Holtzman S, Clarke HA, McCluskey SA, Turcotte K, Grant D, Katz J. Acute and chronic postsurgical pain after living liver donation: Incidence and predictors. *Liver Transpl*. 2014;20(11):1336-46.

48. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD004088.
49. Clarke H, Chandy T, Srinivas C, Ladak S, Okubo N, Mitsakakis N, et al. Epidural analgesia provides better pain management after live liver donation: a retrospective study. *Liver Transpl.* 2011;17(3):315-23.
50. Thomas T, Robinson C, Champion D, McKell M, Pell M. Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and of satisfaction with management. *Pain.* 1998;75(2-3):177-85.
51. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain.* 2003;105(3):415-23.
52. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A, Hassett P, Grady D, Laffey JG. Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. *Anesth Analg.* 2005;100(3):675-82, table of contents.
53. Kaffarnik MF, Lock JF, Seehofer D, Stockmann M, Neuhaus P. Leberresektionen – was ist perioperativ zu beachten? *Viszeralmedizin.* 2011;27(1):65-73.
54. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S33-40.
55. Weinberg L, Scurrah N, Parker F, Story D, McNicol L. Interpleural analgesia for attenuation of postoperative pain after hepatic resection. *Anaesthesia.* 2010;65(7):721-8.
56. Chen JP, Jawan B, Chen CL, Wang CH, Cheng KW, Wang CC, et al. Comparison of postoperative morphine requirements in healthy living liver donors, patients with hepatocellular carcinoma undergoing partial hepatectomy, and liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010;42(3):701-2.
57. Cywinski JB, Parker BM, Xu M, Irefin SA. A comparison of postoperative pain control in patients after right lobe donor hepatectomy and major hepatic resection for tumor. *Anesth Analg.* 2004;99(6):1747-52, table of contents.

58. Taura P, Fuster J, Blasi A, Martinez-Ocon J, Anglada T, Beltran J, et al. Postoperative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. *Anesth Analg*. 2003;96(2):475-80, table of contents.
59. Steffen P, Schuhmacher I, Weichel T, Georgieff M, Seeling W. [Differential administration of non-opioids in postoperative analgesia, I. Quantification of the analgesic effect of metamizole using patient-controlled analgesia]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1996;31(3):143-7.
60. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2005;94(4):505-13.
61. Moretti EW, Robertson KM, Tuttle-Newhall JE, Clavien PA, Gan TJ. Orthotopic liver transplant patients require less postoperative morphine than do patients undergoing hepatic resection. *J Clin Anesth*. 2002;14(6):416-20.
62. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD003348.
63. Ene KW, Nordberg G, Bergh I, Johansson FG, Sjostrom B. Postoperative pain management - the influence of surgical ward nurses. *J Clin Nurs*. 2008;17(15):2042-50.
64. Manias E, Bucknall T, Botti M. Nurses' strategies for managing pain in the postoperative setting. *Pain Manag Nurs*. 2005;6(1):18-29.
65. Manias E. Medication trends and documentation of pain management following surgery. *Nurs Health Sci*. 2003;5(1):85-94.
66. Gross T, Pretto M, Aeschbach A, Marsch S. [Pain management in surgical wards. Quality and solutions for improvement in the early postoperative period]. *Chirurg*. 2002;73(8):818-26.

67. Rundshagen I, Schnabel K, Standl T, Schulte am Esch J. Patients' vs nurses' assessments of postoperative pain and anxiety during patient- or nurse-controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 1999;82(3):374-8.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Pfrang Sebastian, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation von prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren für den „Frühen Interventionsbedürftigen Postoperativen Schmerz“ (FIPS) nach Leberteilresektionen, sowie dessen Einfluss auf den postoperativen Schmerzverlauf“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

23.03.2016

Sebastian Pfrang

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Ehefrau Laura. Ohne Deinen moralischen Zuspruch sowie den beständigen Glauben an meine Arbeit wäre die Fertigstellung dieser nicht möglich gewesen. Du bist einzigartig! Danke auch an meine kleine Tochter Sophie, dass du mit mir so geduldig warst.

Ein ganz großer Dank geht an meinen Betreuer Prof. Dr. M. Schäfer, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Campus Virchow Klinikum der Universitätsmedizin Charité Berlin. Durch die kontinuierliche Hilfestellung, die zahlreichen Anregungen und die aufbauenden Worte war es mir möglich die vorliegende Arbeit zu beenden. Seine Ansichten und Handlungen haben meinen weiteren Berufsweg maßgeblich beeinflusst.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. A. Feldheiser für die dauerhafte Unterstützung, die motivierenden Worte und das Vertrauen in meine Arbeit. Durch seine gute Betreuung und der Hilfe aus scheinbar ausweglosen Situation verdanke ich es, dass mir die Ausführung dieser Arbeit möglich war.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Prof. Dr. C. Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Campus Mitte und Virchow Klinikum der Universitätsmedizin Charité Berlin, für die Überlassung des Dissertationsthemas. Ebenso danken möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Wernecke. Er half mir das Procedere der statistischen Auswertung zu erstellen.

Wichtige moralische Stützen sind meine beiden Eltern Gerda und Otmar. Ihr hab es mir ermöglicht zu studieren und meinen Berufsweg als Arzt zu wählen. Ich verdanke euch so unglaublich viel. Ein wichtiger Wegbegleiter war und ist mir auch immer mein Bruder Christian. Vielen Dank auch an Ulrich. Du hast mir geholfen die Funktionsweise von SPSS zu verstehen und hattest immer ein offenes Ohr für meine Probleme.

Wichtige Personen die mir auf dem Weg durch Universität und Promotionsarbeit zur Seite standen sind Anne, Gerd, Isabel, Katharina, Thore. Vielen Dank für eure Zeit und eure Nerven.