

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

DISSERTATION

**Risikofaktoren für therapiebedürftigen
postoperativen Schmerz
nach Allgemeinanästhesie**

Zur Erlangung des akademischen Grades Dr. medicinae (Dr. med)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Benedikt Brantner aus Freiburg im Brsg.

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Abstract / Abstrakt.....	6
2 Einleitung	8
2.1 Definition von postoperativem behandlungsbedürftigem Schmerz	8
2.2 Pathogenese von behandlungsbedürftigem postoperativem Schmerz.....	11
2.3 Inzidenz von postoperativem Schmerz.....	13
2.4 Folgen von postoperativem Schmerz	13
3 Fragestellung.....	16
4 Methoden.....	17
4.1 Studienkonzept	17
4.2 Patientenkollektiv	17
4.3 Standard Operating Procedure.....	18
4.4 Primärer Zielparameter.....	19
4.5 Patientenvariablen	19
4.6 Statistische Methoden.....	21
5 Ergebnisse	22
4.1 Studienpopulation.....	22
4.2 Univariate Analyse	22
4.3 Multivariate Analyse	23
4.4 Patientencharakteristika.....	25
6 Diskussion.....	25
6.1 Inzidenz von PPINI im Aufwachraum	25
6.2 Risikofaktoren für PPINI.....	27
6.3 Klinische Anwendung	35
6.4 Methodenkritik	36
7 Zusammenfassung	38
7.1 Hintergrund.....	38
7.2 Methoden.....	38
7.3 Ergebnisse.....	38

8 Danksagung.....	39
9 Lebenslauf	40
10 Eidesstattliche Versicherung	45
11 Abbildungsverzeichnis	45
12 Literaturverzeichnis	46

Abkürzungsverzeichnis

- ACC Anteriorer cingulärer Cortex
- ASA American Society of Anesthesiologists
- ASA-PS American Society of Anesthesiologists Physical Status
- BMI Body Mass Index
- BPI Brief Pain Inventory
- CHEOPS Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale
- CN Centrolateraler Nucleus
- CRIES Crying, Requires oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness
- ISAP International Association for the study of pain
- MAC Minimale alveoläre Konzentration
- MDvc Ventrocaudaler Anteil des mediodorsalen Nucleus
- MPQ McGill Pain Questionnaire
- NMDA N-Methyl-D-Aspartat
- NRS Numerische Rating-Skala
- NSAR Nichtsteroidale Antirheumatika
- PATHOS Postoperativ Analgesic THERapy Observational Survey
- PCA Patient-Controlled Analgesia, Patientengesteuerte Schmerztherapie

- PDA Periduralanästhesie
- PDK Periduralkatheter
- PF Parafascicularer Nucleus
- PONV Postoperative Nausea and Vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
- PPINI Postoperative Pain in need of intervention (postoperativ therapiebedürftiger Schmerz)
- QUIPS QUALitätsverbesserung In der Postoperativen Schmerztherapie
- SES Schmerzempfindungsskala
- SOP Standard Operating Procedure
- TIVA Totale intravenöse Anästhesie
- TPI Total Pain Index
- VAS Visuelle Analogskala
- VMpo Posteriorer ventromedialer Nucleus (Thalamus)
- VPI Ventraler posterioinferiorer Nucleus (Thalamus)
- VPL Ventraler posteriolateraler Nucleus (Thalamus)
- VPM Ventraler posteriomedialer Nucleus (Thalamus)
- VRS Verbale (deskriptive) Rating-Skala

1 Abstract / Abstrakt

To identify patients at high risk for postoperative pain allows timely initiation of therapy and a more adequate treatment planning as well as the prophylactic administration of an analgesic. Previous studies describe a high incidence of post-operative pain (20% to 80%). In this retrospective study, we investigated 1736 Patients to identify the incidence of postoperative pain in need of intervention (PPINI), defined as NRS > 4 at rest, examined immediately after awakening in the recovery room. Patients were interviewed directly after awakening from general anesthesia in the recovery by means of the NRS (numeric rating scale). The primary endpoint was postoperative pain requiring treatment (PPINI), defined as NRS > 4 at rest. In our study, 28.5 % of patients had postoperative pain requiring therapy (PPINI). On multivariate analysis, younger age (OR = 1.300 [1.007–1.678], p = 0.044), female gender (OR = 1.494 [1.138–1.962], p = 0.004), obesity (OR = 1.683 [1.226–2.310], p = 0.001), use of nitrous oxide (OR = 1.621 [1.110–2.366], p = 0.012), longer duration of surgery (OR = 1.165 [1.050–1.292], p = 0.004), location of surgery (musculoskeletal OR = 2.026 [1.326–3.095], p = 0.001; intraabdominal OR = 1.869 [1.148–3.043], p = 0.012), and ASA-PS I–II (OR = 1.519 [1.131–2.039], P = 0.005) were identified as independent risk factors for PPINI. The identification of patients at high risk for PPINI is an important step to optimize postoperative pain management.

Patienten mit einem hohen Risiko für postoperative Schmerzen zu identifizieren ermöglicht einen rechtzeitigen Therapiebeginn und eine adäquatere Therapieplanung sowie die prophylaktische Gabe eines Analgetikums. In früheren Studien wird die Inzidenz an postoperativem Schmerz mit 20% – 80% angegeben. In dieser retrospektiven Studie wurde an 1736 Patienten, die Inzidenz von postoperativem therapiebedürftigem Schmerz (PPINI), definiert als NRS >4 in Ruhe, direkt nach Erwachen im Aufwachraum untersucht. Es wurden Patienten direkt nach Erwachen aus einer Allgemeinanästhesie im Aufwachraum mittels einer „Numerischen Rating-Skala“ (NRS) nach ihres Schmerzbefindens befragt. Primärer Zielparameter war postoperativer therapiebedürftiger Schmerz (PPINI), definiert als NRS >4 in Ruhe. In unserer Studie hatten 28,5% der Patienten postoperative therapiebedürftige Schmerzen. Als unabhängige Prädiktoren für PPINI zeigten sich jüngeres Alter (OR = 1.300 [1.007–1.678], p = 0.044),

weibliches Geschlecht (OR = 1.494 [1.138–1.962], p = 0.004), Adipositas (OR = 1.683 [1.226–2.310], p = 0.001), Gebrauch von N₂O (OR = 1.621 [1.110–2.366], p = 0.012), längere Dauer der Operation (OR = 1.165 [1.050–1.292], p = 0.004), muskuloskelettale und intraabdominelle Eingriffe (muskuloskeletal OR = 2.026 [1.326–3.095], p = 0.001; intraabdominal OR = 1.869 [1.148–3.043], p = 0.012) sowie ASA-PS I-II (OR = 1.519 [1.131–2.039], P = 0.005) als Risikofaktoren für PPINI. Die Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für PPINI ist ein wichtiger Schritt, um das Schmerzmanagement im postoperativen Verlauf zu optimieren.

2 Einleitung

Eine optimale Schmerztherapie ist eine der zentralen Herausforderungen der postoperativen Patientenbehandlung. Eine Verminderung postoperativer Schmerzen führt zu einer höheren postoperativen Lebensqualität (Peters, Sommer et al. 2007), Verbesserung der Patientenzufriedenheit (Myles, Williams et al. 2000) und schnelleren Rehabilitation (Singelyn, Deyaert et al. 1998). Eine Optimierung der postoperativen Schmerztherapie erhöht die Patientenzufriedenheit und steht im Mittelpunkt ökonomischer Interessen der Einrichtungen. Laut einer Patientenbefragung aus dem Jahre 2005 an chirurgischen Patienten ist nach ärztlicher und pflegerischer Versorgung eine gute Schmerztherapie wichtigstes Kriterium zur Auswahl des behandelnden Krankenhauses. Bei der Befragung hatte der postoperative Schmerz für 90 % der Patienten eine „große“ bis „sehr große“ Bedeutung bei der Wahl eines Krankenhauses unabhängig von der chirurgischen Teildisziplin. 75 % der Befragten gaben an sich speziell in einem Krankenhaus mit ausgewiesener guter Schmerztherapie behandeln zu lassen (Simanski, Lefering et al. 2006). Eine Studie zur Analyse der postoperativen Schmerztherapie in sieben europäischen Ländern (PATHOS, Postoperativ Analgesic Therapy Observational Survey) zeigt, dass Verbesserungsbedarf im Bereich des postoperativen Schmerzmanagement besteht. In der Umfrage hatte ein Drittel der befragten Krankenhäuser angegeben keine Schmerzmessung durchzuführen, in einem weiteren Drittel wurden Schmerzen nur in Ruhe gemessen (Benhamou, Berti et al. 2008).

2.1 Definition von postoperativem behandlungsbedürftigem Schmerz

Die Arbeitsgruppe für Taxonomie der „International Association for the Study of Pain“ ISAP hat Schmerz definiert als ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache (Listed 1986). Eine gute Analgesie muss sich daher am subjektiven Erleben des Schmerzes des Patienten orientieren. Qualität und Intensität von erlebten Schmerzen werden dabei individuell von jedem Patienten unterschiedlich empfunden (Diatchenko, Slade et al. 2005). Zum besseren Vergleich und zur besseren Einschätzung von Schmerzintensitäten im klinischen Verlauf wurden verschiedene Instrumente zur Algesimetrie entwickelt. Hierbei wurde beobachtet, dass die Fremdeinschätzung des Schmerzes durch einen Beobachter von der Selbsteinschätzung des Patienten abweicht. Ärzte und Pflegepersonal schätzen den Schmerz des Patienten signifikant geringer ein

als Patienten selbst (Striebel, Hackenberger et al. 1992; Mantyselka, Kumpusalo et al. 2001; Davoudi, Afsharzadeh et al. 2008). Die ungenaue Fremdeinschätzung durch Ärzte und Pflegepersonal sollte daher nur dann eingesetzt werden, wenn eine subjektive Selbsteinschätzung des Patienten aufgrund eingeschränkter Bewusstseinslage nicht möglich bzw. durch psychologische Probleme verzerrt ist. Zur Fremdeinschätzung liegen verschiedene Fragebögen sowie Schmerzskalen vor. Zur Selbsteinschätzung stehen eindimensionale und mehrdimensionale Schmerzskalen zur Verfügung. Beispiele für mehrdimensionale Skalen sind der McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack 1975), SES (Schmerzempfindungsskala) (Geissner 1996), BPI (Brief Pain Inventory) (Cleeland and Ryan 1994) sowie im Bereich der Pädiatrie zum Beispiel der „Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale“ (CHEOPS) (McGrath 1985) und der CRIES (Crying, Requires oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness) (Krechel and Bildner 1995). Es werden den Schmerz begleitende Symptome, körperliche Beeinträchtigung, den Schmerz beschreibende Wörter, Verhaltensweisen, Schmerzlokalisation, Schmerzverlauf sowie psychische und soziale Beeinträchtigung erfragt. Eindimensionale Schmerzskalen sind aufgrund ihrer Einfachheit und guten Vergleichbarkeit im klinischen Alltag das gebräuchlichste Instrument der Schmerzevaluierung. Es stehen die visuelle Analogskala (VAS), die verbale Rating-Skala (VRS) und die numerische Rating-Skala (NRS) zur Verfügung. Bei der verbalen (deskriptiven) Rating-Skala müssen die vorgegebenen Auswahloptionen (Einschätzung der Schmerzen in keine Schmerzen, leichte Schmerzen, moderate Schmerzen, starke Schmerzen) in der jeweiligen Sprache verstanden werden. Bei der visuellen Analogskala wählt der Patient auf einer Linie zwischen keinem Schmerz und stärkstem Schmerz einen Punkt, der anschließend einem Zahlenwert zugeordnet wird. Bei der Numerischen Rating-Skala ordnet der Patient seine Schmerzen direkt einen Zahlenwert zwischen 0 und 10 zu. Ein Wert > 4 auf der Numerischen Rating-Skala entspricht auf einer Verbalen Rating-Skala mindestens moderaten Schmerzen. Die kategorische Einteilung der Schmerzen als mittelstarke bzw. starke Schmerzen entspricht auf einer 100 mm Visuellen Analogskala 30 mm für mittelstarke Schmerzen und 54 mm für starke Schmerzen (Collins, Moore et al. 1997). Spätere Studien teilen mittelstarken Schmerzen Werte über 54 mm und schweren Schmerzen Werte über 70 mm zu (Aubrun, Langeron et al. 2003; Jensen, Chen et al. 2003). Auf einer NRS werden Werte von 1 bis 4 als leichte, Werte von 5 bis 6 als mittelstarke und Werte von 7 bis 10 als starke Schmerzen eingestuft (Serlin, Mendoza et al. 1995; Gerbershagen, Rothaug et al. 2011). Die Selbsteinschätzung der Schmerzen durch die Patienten auf einer NRS korrespondiert dabei mit beobachtbaren Einschränkungen von Aktivität, Stim-

mung und Schlaf der Patienten (Serlin, Mendoza et al. 1995). Deutliche schmerzbedingte Funktionseinschränkungen wurden ab Werten über 4 bzw. über 6 auf einer NRS festgestellt (Serlin, Mendoza et al. 1995; Twycross, Harcourt et al. 1996). Als Interventionsgrenze zur Schmerzbehandlung bei Tumorpatienten wurde ein Wert von 3 oder 4 auf einer NRS identifiziert (Benedetti, Brock et al. 2000). In der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung akuter und perioperativer und posttraumatischer Schmerzen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Laubenthal, Becker et al. 2006) wird unabhängig von der verwendeten Messmethode eine Schmerzintensität als gering bezeichnet, wenn die Angabe des Patienten auf einer Skala weniger als 30% der maximal vorstellbaren Schmerzen entsprechen. Die Intensität ist mittel, wenn sie zwischen 30% und 50% liegt. Sie ist hoch bei Angaben größer 50% der maximal vorstellbaren Schmerzen. Der Wunsch nach Schmerzbehandlung hängt gleichzeitig von der individuellen Schmerzakzeptanz des Patienten ab. Manche Patienten geben stärkste Schmerzen an, finden diese aber erträglich und wünschen keine Intervention (Maroney, Litke et al. 2004). Die Interventionsgrenzen liegen laut S3-Leitlinie bei Werten größer oder gleich 30 bzw. 50% der maximal vorstellbaren Schmerzen (Laubenthal, Becker et al. 2006).

In einer Studie zur Untersuchung des „Cut-Off-Point“ zwischen leichten Schmerzen und mäßigen bis starken Schmerzen wurde ein Schmerzscore von ≥ 4 auf einer NRS identifiziert. Die Patienten wurden zunächst präoperativ nach ihrer geschätzten tolerablen Schmerzgrenze auf einer NRS gefragt. 24 Stunden postoperativ wurden die Patienten gefragt ob sie sich eine stärkere Analgesie gewünscht hätten und ob sie zufrieden mit der Schmerztherapie waren (Gerbershagen, Rothaug et al. 2011).

In unserer Studie wurde postoperativer behandlungsbedürftiger Schmerz (PPINI, postoperative pain in need of intervention), im Aufwachraum als Werte > 4 auf der numerischen Rating-Skala definiert.

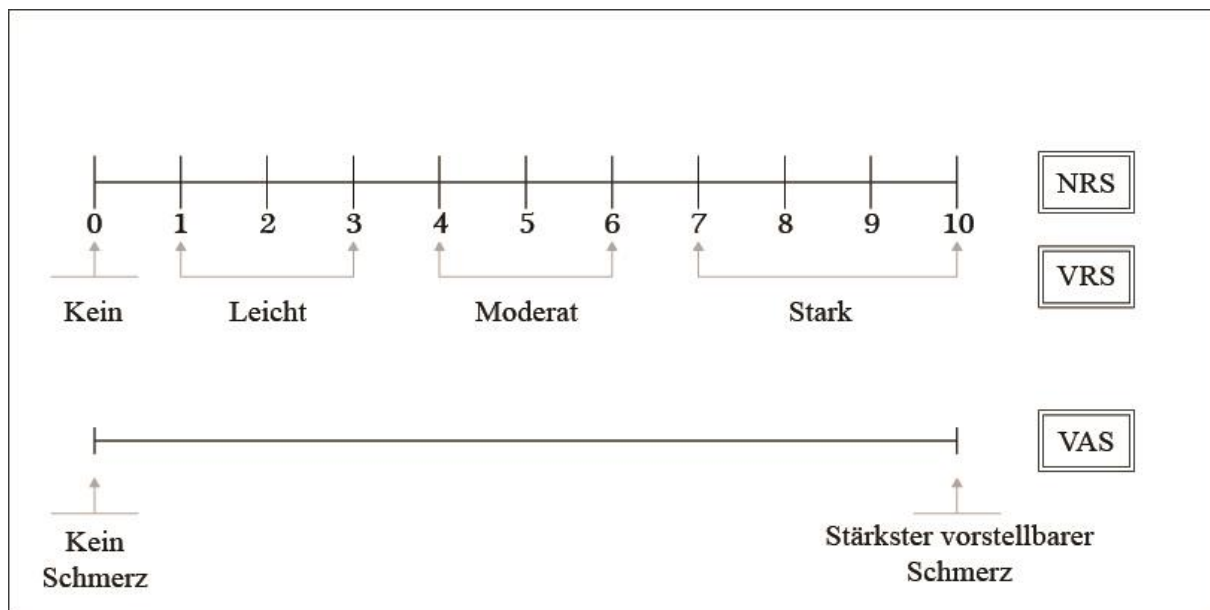


Abbildung 1: Schmerzskalen (Mei, Seeling et al 2009.)

2.2 Pathogenese von behandlungsbedürftigem postoperativem Schmerz

Bei der Genese des Schmerzes wird zwischen nozizeptivem Schmerz und neuropathischem Schmerz unterschieden. Während der nozizeptive Schmerz eine physiologische Antwort des Körpers auf Gewebeschädigung darstellt wird der neuropathische Schmerz durch eine Schädigung von Nervenfasern verursacht. Akuter postoperativer Schmerz kann als Initialphase einer durch Gewebe- und Nervenverletzung getriggerten extensiven nozizeptiven und psychologischen Kaskade angesehen werden. Chronische postoperative Schmerzen ähneln häufig neuropathischen Schmerzen, gelegentlich sind sie allerdings auch auf chronisch-entzündliche Prozesse zurückzuführen (Nau 2010). Besonders bei größeren traumatischen Eingriffen (Mastektomie, Thorakotomie, Extremitätenamputation, Hernienchirurgie) kommt es durch Schädigung von nervösen Strukturen häufiger zu chronischen neuropathischen Schmerzen (Rasmussen and Kehlet 2007; Ibarra, GC et al. 2011). Die durch Operation verursachten Schmerzen entstehen im Gewebe durch thermische (Elektrokoagulation), mechanische (scharfe Durchtrennung von Gewebe, Quetschung, Manipulation) oder chemische (Gallenflüssigkeit, Wasserstoffperoxid) Reizung. Durch die Reizung werden Mediatoren freigesetzt, die lokal zu einer Hyperämie und einem Einwandern von Entzündungszellen führen. Desweiteren werden freie Nervenendigungen (Nozizeptoren) stimuliert, die den Reiz verarbeiten und nach Überschreitung einer Schwelle ein Aktionspotential auslösen. Als Mediatoren der Schmerzre-

aktion gelten Kinine, ATP, Protonen, Sauerstoff-Radikale, Kalium-Ionen sowie Prostaglandin. Nach Reizung der Nozizeptoren werden die Impulse über myelinisierte schnelle A δ und langsamere C-Fasern über das Rückenmark und den Hirnstamm weitergeleitet. Die schnellen „ersten“ Impulse werden anschließend in der sensorischen Rindenregion S1 verarbeitet. Die langsameren „zweiten“ Informationen werden zunächst im Anterioren cingulären Cortex (Präfrontaler Cortex, Brodman Areal 24, 32, 33) verarbeitet. Beide Informationen werden gleichermaßen im sensiblen Assoziationsareal S2 weiterverarbeitet. Die unterschiedliche Verarbeitung der Informationen spiegelt möglicherweise die unterschiedliche Funktion der zwei Schmerzantworten wieder. Während die erste Schmerzantwort eine schnelle und präzise Lokalisation des Schmerzes ermöglicht, verursacht die zweite Schmerzantwort eine längere Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz sowie eine gezielte Verhaltensreaktion um zum Beispiel eine weitere Verletzung zu vermeiden (Ploner, Gross et al. 2002). Der Thalamus als zentrales Verteilerorgan verschaltet die eingehenden Signale zum limbischen System zum Hypothalamus und zur Hypophyse (Gallacchi 2001). Der komplexe Sinneseindruck Schmerz hat neben einer sensorisch-diskriminativen Komponente zusätzlich eine affektive sowie eine kognitive Komponente. So lässt sich stark vereinfachend die weitere zentrale Schmerzverarbeitung in ein laterales und ein mediales Schmerzverarbeitungssystem einteilen. Das laterale System beinhaltet die thalamischen Strukturen des VPL, VPM und VPI (ventraler posteriolateraler Nucleus, ventraler posteriomedialer Nucleus, und ventraler posterioinferiorer Nucleus). Das mediale System beinhaltet auf thalamischer Ebene den VMpo, MDvc, Pf und den CL (posteriorer Anteil des ventromedialen Nucleus, ventrocaudaler Anteil des mediodorsalen Nucleus, parafasciculärer Nucleus und centrolateraler Nucleus). Auf Cortex-Ebene besteht das laterale System aus den sensiblen Rinden-Regionen SI und SII. Das mediale System aus der Insula und dem Anterioren cingulären Cortex (ACC). Diese Einteilung spiegelt vereinfachend eine Aufgabeneinteilung der zentralen Schmerzverarbeitung wieder. Das laterale System (SI und SII) ist für die Diskrimination der Lokalisation und der Intensität des Schmerzreizes verantwortlich, wobei der ACC des medialen System eher eine Rolle in der affektiven (kognitiv-evaluativen) Komponente des Schmerzes spielt (Brooks and Tracey 2005). Die Inselrinde ist sowohl für die Verarbeitung von Intensität und Lateralität eines Schmerzreizes (sensorisch-diskriminativ), als auch dessen affektive (kognitiv-evaluative) Verarbeitung zuständig (Brooks and Tracey 2005). Desweiteren spielt die Inselrinde neben dem somatosensorischen Kortex (SI und SII) eine wichtige Rolle in der Antwort des autonomen Nervensystems auf einen Schmerzreiz (Mobascher, Brinkmeyer et al. 2009). Der individuelle Umgang mit Schmerzen

(Coping) ist therapeutisch beeinflussbar und spielt eine große Rolle in der Schmerzverarbeitung (LaMontagne, Hepworth et al. 2003; Grawe, Mirow et al.). Die kognitive Verarbeitung von Schmerz kann durch Patientenaufklärung und Patienteninformation positiv beeinflusst werden und die Zufriedenheit des Patienten erhöhen (Niemi-Murola, Poyhia et al. 2007).

2.3 Inzidenz von postoperativem Schmerz

Trotz großer Fortschritte in der Behandlung von postoperativen Schmerzen liegt der Anteil der Patienten mit mäßigen bis starken postoperativen Schmerzen immer noch zwischen 20 bis 80 % (Harmer 1991; Warfield and Kahn 1995). Die angegebenen Inzidenzen in den unterschiedlichen Studien variieren sowohl in der Dokumentation und Einschätzung der Schmerzen durch das Personal, dem Zeitpunkt der Messung als auch der in den Studien untersuchten chirurgischen Eingriffe. In einem Review-Artikel des „British Journal of Anaesthesia“ aus dem Jahre 2002 zur Untersuchung der Effektivität unterschiedlicher postoperativer Schmerztherapien wurde die mittlere Inzidenz von mäßigen bis starken Schmerzen mit 29,7 (26,4 - 33,0) % und von starken Schmerzen mit 10,9 (8,4 – 13,4) % angegeben (Insgesamt 20.000 Patienten) (Dolin, Cashman et al. 2002). In einer im „European Journal of Anaesthesia“ erschienen Studie zur Erhebung der Prävalenz von postoperativem Schmerz gaben 41 % der Patienten mäßige bis starke postoperative Schmerzen am Operationstag an (Sommer, de Rijke et al. 2008). In einer Studie zur Untersuchung der Schmerzintensität am ersten Tag nach einer Operation mit Einschluss von 50.523 Patienten in 105 deutschen Krankenhäusern gaben 20 - 40 % der Patienten starke Schmerzen nach Operation an. Der hierbei höchste angegebene Schmerzwert auf einer NRS war im Mittel 5.0. (IQR, 3.0–7.0) (Gerbershagen, Aduckathil et al. 2013) Eine im Rahmen des Projekts „Schmerzfrees Krankenhaus“ durchgeführte anonymisierte Befragung von 2252 operativ versorgten Patienten in Deutschland im Zeitraum von 2004 bis 2006 zeigte eine Inzidenz von 28,5 % moderater bis starker Schmerzen in Ruhe. Unter Belastung gaben 50 % der Patienten Schmerzen an (Maier, Nestler et al. 2010).

2.4 Folgen von postoperativem Schmerz

Adäquate Schmerztherapie stellt einen Prozess-Indikator für die Behandlungs-Qualität und Patientenzufriedenheit dar; des weiteren trägt eine inadäquate postoperative Schmerztherapie zur Entwicklung von chirurgischen Wundinfektionen (Akca, Melischek et al. 1999), pulmonalen (Ballantyne, Carr et al. 1998) und kardiovaskulären Komplikationen (Beattie, Buckley et al. 1993), chronischen Schmerzen (VanDenKerkhof, Hopman et al.; Tasmuth, Estlander et al.

1996) mit längerfristiger Einschränkung der Lebensqualität (Poobalan, Bruce et al. 2001) und Delirium im Alter bei (Leung, Sands et al. 2013).

Eine adäquate perioperative Schmerztherapie hingegen verbessert nicht nur das subjektive Erleben des gesamten Behandlungsverlaufs (Thomas, Robinson et al. 1998), sondern reduziert auch die Zeit des Krankenhausaufenthalts und vermindert das Risiko pulmonaler und kardiovaskulärer Komplikationen (Tsui, Law et al. 1997; Gloth 2001; Kehlet and Holte 2001; Walder, Schafer et al. 2001). Der Stellenwert einer adäquaten postoperativen Schmerztherapie zeigt sich in der Reduktion der postoperativen Mortalität durch eine gezielte Schmerzbehandlung (Walder, Schafer et al. 2001; Wu, Hurley et al. 2004; Bonnet and Marret 2005). Der Einfluss auf die postoperative Mortalität wird allerdings kontrovers diskutiert. In einer im Jahre 2007 im Journal of Anesthesia & Analgesia veröffentlichten Meta-Analyse konnte in 18 Metaanalysen und 10 systematischen Reviews sowie 8 randomisiert kontrollierten Studien kein Beweis dafür gefunden werden, dass neue favorisierte Methoden der Schmerzbekämpfung einen positiven Effekt auf postoperative Mortalität oder Morbidität haben. (Liu and Wu 2007).

Aktuell wird die gewählte Schmerztherapie meist nur durch die Art der chirurgischen Prozedur bestimmt und berücksichtigt nicht das individuelle Patientenprofil (Warfield and Kahn 1995). Es gibt bisher keinen allgemeingültigen Konsens über idealerweise zu erreichende Ziele im postoperativen Schmerzmanagement. Darüber hinaus bleibt die Definition von „akzeptablem“ Schmerz immer noch uneinheitlich. In den derzeit vorhandenen, den postoperativen Schmerz untersuchenden Studien wird mit unterschiedlichen Instrumenten gemessen und unterschiedlich dokumentiert (Coll, Ameen et al. 2004). Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie, „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ sollte präoperativ eine genaue Schmerzanamnese erhoben werden. Die Anamnese sollte Faktoren wie Angst, Depression, Möglichkeit der sozialen Unterstützung, das familiäre Umfeld, bisherige Erfahrung mit Schmerzen sowie aktuellen Schmerzmittelgebrauch einbeziehen. Bei Vorhandensein aktueller präoperativer Schmerzen sollte der Patient gezielt nach Schmerzintensität unter Ruhe und Belastung, Schmerzbeginn, Schmerzlokalisierung, Schmerzqualität und schmerzauslösenden Faktoren befragt werden. Nach Möglichkeit empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie die Anamnese um die psychische Befindlichkeit, den früheren Gebrauch von Schmerzmitteln, deren Effektivität und die Erwartung des Patienten über den Schmerzverlauf zu erweitern. Es sollte bei allen schmerzverursachenden Maßnahmen eine Einschätzung der

Schmerzintensität mit Hilfe einfacher eindimensionaler Skalen durch den Patienten erfolgen. Geeignet ist hierzu aufgrund der hohen Sensitivität die NRS. Die Gabe von Analgetika sollte laut Leitlinie dem individuellen Empfinden des Patienten angepasst werden. Eine Standardtherapie ist nicht sinnvoll. Die Gabe von Schmerzmittel richtet sich dabei nach Empfehlung der Leitlinie immer nach der vom Patienten geäußerten Schmerzintensität. Bei starken und mittelstarken Schmerzen sollten Opioide in Kombination mit Nicht-Opioide-Analgetika verabreicht werden. Bei leichten Schmerzen ist die alleinige Gabe von Nichtopioiden ausreichend (Laubenthal, Becker et al. 2006). Im Rahmen eines balancierten Analgesieregimes sollten Nichtopioide immer zur Opioideinsparung als Basismedikation verabreicht werden (Dahl, Rosenberg et al. 1990).

Laut Leitlinie der American Society of Anesthesiologists zur Behandlung akuter postoperativer Schmerzen sollte wann immer es möglich ist eine multimodale Schmerztherapie angewendet werden (Apfelbaum JL 2012). Eine zentrale Regionalanästhesie sollte immer in Betracht gezogen werden (Apfelbaum JL 2012). Bei fehlender Kontraindikation sollten, laut US-amerikanischer Leitlinie, COXIBE (Selektive COX-2-Hemmer) oder NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) als Basistherapeutika ohne Unterbrechung verabreicht werden (Apfelbaum JL 2012). Die Auswahl der Medikamente, Applikationsart und Therapiedauer sollte laut Expertenkonsens für den einzelnen Patienten individuell geplant werden (Apfelbaum JL 2012).

1.5 Ziele bei der Behandlung postoperativer Schmerzen

Eine komplette Schmerzfreiheit nach Operationen ist ein schwer zu erreichendes Ziel. Schmerzen in einem Bereich zu halten, in dem sie für den Patienten erträglich sind, ist laut aktueller Leitlinie hingegen ein geeignetes und wichtiges Ziel einer Schmerztherapie (Laubenthal, Becker et al. 2006). Postoperative Schmerzen stellen einen Risikofaktor für die Chronifizierung von postoperativen Schmerzen dar, wobei das höchste Risiko bei starken Schmerzen liegt (VanDenKerkhof, Hopman et al.). Die Vermeidung von starken Schmerzen gelingt durch eine ausführliche präoperative Anamnese, eine auf den Eingriff und den Patienten zugeschnittene Anästhesie, antizipierende Analgetikagabe und häufige Reevaluation der Schmerzen des Patienten (Schmerzintensität, schmerzhaftes Funktionseinschränkung, Nebenwirkungen). Hierfür benötigt man eine hohe Aufmerksamkeit durch gut geschultes Personal. Laut den aktuellen Leitlinien der American Society of Anesthesiologists (ASA) zur Behandlung akuter postoperativer Schmerzen sollte während der präoperativen Visite eine genaue

Anamnese der Schmerzgeschichte des Patienten sowie eine körperliche Untersuchung erfolgen. Desweiteren sollte ein genauer Ablaufplan der Schmerzbehandlung erstellt werden (Apfelbaum JL 2012). Die genaue Einschätzung, wieviel Schmerz vom Patienten individuell angemessen verarbeitet werden kann, und die Einschätzung des Pflegepersonals können erheblich differieren (Salmon and Manyande 1996). Die individuelle Akzeptanz und Toleranz des Patienten von Schmerz müssen hierfür auch berücksichtigt werden (Maroney, Litke et al. 2004). Bei der Überprüfung der Maßnahmen und ihrer Effektivität sind Initiativen wie „Schmerzfremde Klinik“ oder Benchmarkingprojekte wie z.B. QUIPS (Qualitätsverbesserung in der postoperativen Schmerztherapie) hilfreich. QUIPS wurde und wird seit 1998 am Universitätsklinikum Jena entwickelt. QUIPS ist ein multizentrisches, interdisziplinäres Benchmark-Projekt zur Verbesserung der Akutschmerztherapie in operativen Zentren/Krankenhäusern. Ziel ist die Verbesserung der Ergebnisqualität in der postoperativen Schmerztherapie durch eine standardisierte Erhebung weniger Qualitätsindikatoren, ihre Analyse und Rückmeldung an die beteiligten Kliniken. Ziel von QUIPS ist die Verbesserung der postoperativen Symptomkontrolle durch eine regelmäßige Erhebung von Parametern der Ergebnisqualität, ihre Analyse und Rückmeldung an die beteiligten Kliniken (Schmerztherapie).

3 Fragestellung

Patienten mit einem hohen Risiko für postoperative Schmerzen zu identifizieren ermöglicht einen frühzeitigeren Therapiebeginn und eine Optimierung der Therapieplanung (Dahmani, Dupont et al. 2001). In dieser retrospektiven Studie wurde die Inzidenz von postoperativem therapiebedürftigem Schmerz (postoperative pain in need of intervention, PPINI), definiert als NRS >4 in Ruhe, direkt nach Erwachen im Aufwachraum untersucht. Das Ziel der Arbeit war, mögliche Risikofaktoren, die mit PPINI assoziiert sind, zu identifizieren, um Patienten mit einem hohen Risiko für postoperative Schmerzen frühzeitig zu erkennen und einer geeigneten Schmerztherapie zuzuführen.

4 Methoden

4.1 Studienkonzept

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie zur Untersuchung der Inzidenz von behandlungsbedürftigem postoperativem Schmerz (PPINI), definiert als NRS >4. Des Weiteren sollen mögliche Risikofaktoren für PPINI identifiziert werden. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

4.2 Patientenkollektiv

Die in der Studie untersuchten Daten stammen von Patienten, die zwischen Januar 2006 und Juni 2007 in Allgemeinanästhesie operiert wurden. Alle Patienten erhielten vor dem Aufwachen aus der Narkose eine prophylaktische Standardschmerztherapie nach SOP (Kox 2005) gegen postoperativ auftretende Schmerzen. Die Daten wurden am Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin während regulärer Arbeitszeiten (09:00-17:00 Uhr) von Patienten unmittelbar nach ihrer Aufnahme in den Aufwachraum durch geschultes Personal erhoben. Patienten, die nicht bereit waren Fragen über ihr Befinden zu beantworten oder der deutschen Sprache nicht ausreichend mächtig waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit Delir oder unklaren Bewusstseinszuständen konnten nicht an der Befragung teilnehmen. Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhielten, aber nach der Operation nicht in den Aufwachraum verlegt wurden, wurden in der Studie nicht erfasst (z. B. Angiographie, Endoskopie, elektrokonvulsive Therapie, Herzchirurgie und Thoraxchirurgie falls eine direkte Verlegung auf Intensivstation stattfand). Weitere Ausschlusskriterien waren eine Regionalanästhesie oder eine Regionalanästhesie in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie sowie ein Alter unter 18 Jahren. Alle Patienten, die bei der ersten Befragung noch zu schläfrig waren um eine adäquate Antworten zu geben, wurden übersprungen, und nach Befragen der anderen Patienten im Aufwachraum (je nach Belegung ca. 10 Patienten) erneut befragt bis sie erwacht waren und adäquate Antworten geben konnten.

4.3 Standard Operating Procedure

Gemäß unserer Standard Operating Procedure (SOP)(Kox 2005) wurde die Allgemeinanästhesie mit Thiopental, Propofol, Etomidat oder Midazolam in Kombination mit Fentanyl, Remifentanyl, Alfentanil oder Sufentanil eingeleitet. Zur endotrachealen Intubation wurde ein Muskelrelaxans gegeben. Die Anästhesie wurde als TIVA mit Propofol oder einem inhalativen Anästhetikum (Desfluran, Isofluran oder Sevofluran) fortgeführt. Nach Ermessen des verantwortlichen Anästhesisten erhielten manche Patienten Lachgas. Nach den in unserer Klinik geltenden SOP für Allgemeinanästhesien ohne Kombination mit Regionalanästhesie und nach Ausschluss von Kontraindikationen wurde dem Patienten 30 Minuten vor Ende der Operation ein Nicht-Opioid-Analgetikum (Paracetamol 1 g/100 ml oder Metamizol 1-2 g/100 ml) zur postoperativen Schmerzbekämpfung verabreicht. Bei großen Eingriffen, wie z. B. größeren abdominellen Eingriffen oder thorakalen Eingriffen, wurde zusätzlich zu einem Nicht-Opioid-Analgetikum 30 Minuten vor Narkoseausleitung ein Opioid-Analgetikum verabreicht (Remifentanyl oder Morphin, 0,05-0,1 mg/kg). Vom Pflegepersonal im Aufwachraum wurden bei einem NRS-Wert >4 , postoperativ Schmerzmittel verabreicht. Ab einem NRS-Wert von 3 oder 4 wurden auf Verlangen des Patienten Schmerzmittel gegeben. Nach geltenden SOP in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin werden zur Behandlung postoperativer Schmerzen für Erwachsene im Allgemeinen 1-2 g Metamizol oder Paracetamol i. v appliziert, je nach intraoperativer Gabe und zeitlichem Abstand. Bei stärkeren Schmerzen werden zusätzlich 3-5 mg Piritramid i. v. verabreicht. Ist ein hoher postoperativer Analgetikabedarf zu erwarten, besteht die Möglichkeit einer PCA-Pumpe (Patient-Controlled Analgesia, Patientengesteuerte Schmerztherapie) mit Piritramid. Hiermit kann sich der Patient mit einer Infusionspumpe 1,5 mg Piritramid als Bolus mit einem Sperrintervall von 5 Minuten applizieren. Eine Regionalanästhesie mittels PDK (Periduralkatheter) bei potentiell sehr schmerzhaften Operationen kann postoperativ als kontinuierliche Regionalanästhesie für 3-5 Tage belassen werden(Kox 2005). Hiermit ist eine weitest gehende Schmerzfreiheit zu erwarten, die eine frühe Mobilisation des Patienten erlaubt. Die Anwendung von regionalen Anästhesieverfahren war ein Ausschlusskriterium dieser Analyse. Das untersuchte Patientenkollektiv hatte intraoperativ und postoperativ keine regionalen Anästhesieverfahren.

4.4 Primärer Zielparameter

Postoperativer therapiebedürftiger Schmerz (PPINI), definiert als NRS >4 in Ruhe, unmittelbar nach Erwachen aus einer Allgemeinanästhesie, wurde als primärer Zielparameter definiert. Der Schweregrad der Schmerzen wurde anhand des NRS von hierin eingearbeiteten wissenschaftlichen Mitarbeitern unmittelbar nach Eintreffen des Patienten im Aufwachraum erhoben. Die Einarbeitung erfolgte durch einen Facharzt der Anästhesie und beinhaltete eine Schulung in der Verwendung der Schmerzskala.

4.5 Patientenvariablen

Die Auswahl der erhobenen Patientenvariablen erfolgte aufgrund von Ergebnissen früherer Studien. Potentielle demographische, klinische und psychologische Risikofaktoren des Patienten beinhalten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI), (Untergewicht: $\text{BMI} \leq 18 \text{ kg/m}^2$; Normalgewicht: $\text{BMI} 18 \text{ kg/m}^2 - 25 \text{ kg/m}^2$; Übergewicht: $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$; Adipositas: $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) (I-II vs. III-IV) (Die ASA-Klassifikation ist ein Instrument zur Beschreibung der körperlichen Verfassung eines Patienten vor Operation. ASA I: Normaler, gesunder Patient; ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung; ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung; ASA IV: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist; ASA V: Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird; ASA VI: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden.) (Saklad 1941), Risiko für PONV (postoperative nausea and vomiting, postoperative Übelkeit und Erbrechen) ermittelt mit dem vereinfachten Score nach Apfel (0-2 vs. 3-4), Drogenabhängigkeit (Opiat-Abhängigkeit definiert als anamnestisch bekannter Drogenabusus oder chronischer Gebrauch von Opiat-Schmerzmitteln (Anmerkung: Bei „cleanen“ Patienten oder Patienten, die in einem Entzugsprogramm sind, sollten Opioide perioperativ genau dosiert werden, da eine ungenaue Dosierung möglicherweise einen Rückfall bewirken kann (Stromer, Michaeli et al. 2013). Ebenso sollte die Opioidzufuhr vor Rückkehr des Bewusstseins gestoppt werden (Jörg Helge Junge 2006). Retrospektiv aus den OP-Berichten der Patienten ausgelesen wurden: Alkoholabusus definiert als $> 60 \text{ g/d}$ für Männer und $> 20 \text{ g/d}$ für Frauen, anamnestisch bekannter Nikotinabusus, Eingriffslokalisation („Kopf/Hals“, „intraabdominell“, „urogenital“, „muskuloskelettal“ und „peripher“), Einleitungshypnotikum („Propofol“, „Etomidat“, „Thio-

pental“ oder „Midazolam“), Einleitungsopioid („Fentanyl“, „Remifentanyl“, „Alfentanil“ und „Sufentanil“) und Erhaltungsopioid („kein“, „Remifentanyl“ oder „Fentanyl“), intraoperative Opioid-Dosis („Fentanyl“), Narkoseerhaltung („TIVA“ oder „volatiles Anästhetikum“), Einsatz von Lachgas, hämodynamische Parameter (Herzfrequenz und Blutdruck), Sauerstoffsättigung während der Operation, intraoperative Flüssigkeitsgabe (Kristalloide und Kolloide und Gesamtflüssigkeitsmenge), Schmerzmittelgabe vor Narkoseausleitung („Nicht-Opioid“, „Paracetamol“, „Metamizol“ und/oder „Opioid: „Piritramid“, „Morphin“) sowie die OP-Dauer.

Im Aufwachraum wurden die minimale und maximale Herzfrequenz aufgezeichnet. Ereignisse wie Shivering, Übelkeit und Erbrechen und psychomotorische Agitiertheit wurden erfasst. Die Wahl der Schmerztherapie (keine Schmerztherapie, Schmerztherapie mit Opioid, Schmerztherapie mit Nicht-Opioid) sowie die Menge des verabreichten Medikaments wurden ebenfalls dokumentiert. Die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum wurde dem Aufwachraumprotokoll und die postoperative Krankenhausverweildauer dem Abrechnungsdatensatz entnommen. Die erhobenen Daten wurden vor der statistischen Auswertung sorgfältig auf Plausibilität und Richtigkeit geprüft. Patientendatensätze mit mehr als drei fehlenden Parametern wurden aus der Analyse entfernt. Durch diesen Prüfungsvorgang verblieben nur wenige Variablen mit mehr als 3 % fehlenden Daten (BMI: 6,9 %, OP-Dauer: 5,2 %, Einsatz von Lachgas: 4 %, Risiko für PONV nach Apfel-Score: 3,3 %). Bei einem entsprechend niedrigen Anteil fehlender Daten wurden die Datensätze durch folgende Maßnahmen vervollständigt:

- Fehlende Daten in einer kontinuierlichen Variablen wurden durch den Mittelwert der Gruppe ersetzt. Für kategorische Variablen wurde die fehlende Variable durch die mittlere Kategorie ersetzt.
- Bei einer geraden Anzahl an Kategorien wurde zufällig eine Kategorie aus den beiden mittleren gewählt.

4.6 Statistische Methoden

Für alle untersuchten Parameter wurden beschreibende statistische Werte berechnet. Zur Überprüfung der kontinuierlichen Variablen auf Normalverteilung wurden zunächst der Kolmogorov-Smirnov-Test und zur graphischen Darstellung Normal-Quantil-Plots verwendet. Es wurden nur nicht-parametrische Tests angewandt. Als Test mit hoher Güte wurde zusätzlich der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Bei Abweichungen von der Normalverteilung und/oder Symmetrie wurden die Ergebnisse als Median [25-75 %] angegeben; Absolute und relative Häufigkeiten wurden für kategoriale und dichotome Variablen verwendet. Im Falle von großen Unterschieden in der Stichprobengröße und/oder identischen Variablen oder zu wenig Daten in einer Kontingenztabelle wurden die exakten Versionen der Tests angewandt (StatXact 6©, CYTEL 2004, Cambridge, USA). Unterschiede in den Zielparametergruppen ($NRS \leq 4$ vs. $NRS > 4$) wurden nicht nur univariat, sondern auch multivariat mit Hilfe von logistischer Regression geprüft. Um die Anzahl der Variablen im multivariaten Verfahren gering zu halten, wurden der Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher) oder der Mann-Whitney-U-Test für jede Variable einzeln durchgeführt. Variable mit einem p-Wert $< 0,05$ oder Variable, die in früheren Studien bereits als Risikofaktoren identifiziert wurden, wurden als potentielle Risikofaktoren definiert und einer multivariaten Analyse zugeführt. Regressions-Koeffizienten und Odds-Ratio (OR) mit 95 % Konfidenz-Intervall und der jeweils zugehörige p-Wert wurden in der logistischen Regression für jeden Risikofaktor einzeln festgelegt. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle Berechnungen wurden mit SPSS, Version 15 durchgeführt (Copyright© SPSS, Inc, Chicago, Illinois 60606, USA, und StatXact6©, Cytel Software Corp., Cambridge, MA 02139, USA).

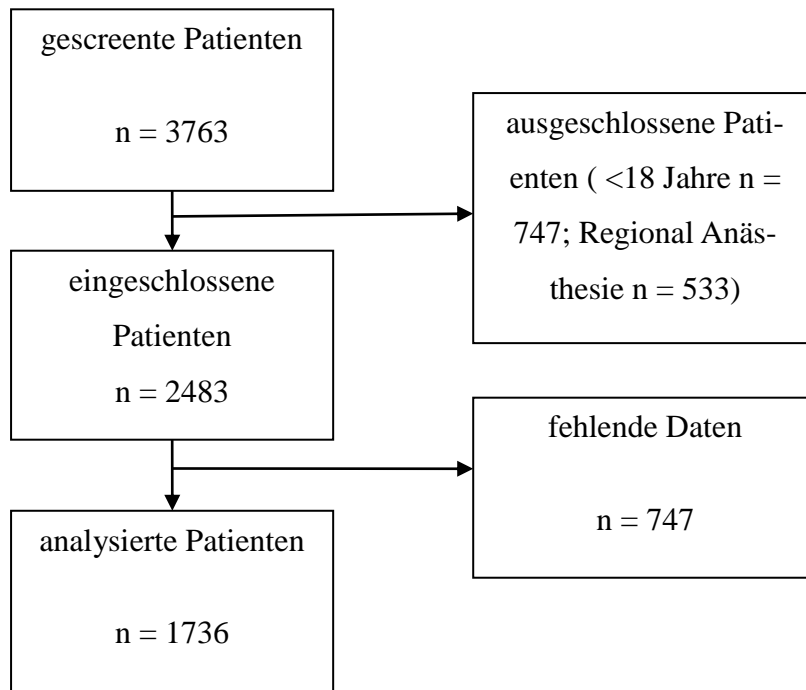


Abbildung 2; Flussdiagramm der Datengewinnung (Mei, Seeling et al 2009.)

5 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 1736 Patienten Datensätze in die Analyse einbezogen. Von den 1736 Patienten hatten 494 Patienten (28,5%) einen NRS >4 und 1.242 Patienten (71,5%) einen NRS ≤ 4 . Nach muskuloskelettalen Eingriffen war die Inzidenz des PPINI (38,2%) am höchsten, gefolgt von intraabdominellen Eingriffen (33,5%), Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich (23,3%), peripherer Gefäßchirurgie (22,0%) und urologischen Eingriffen (18,3%).

4.2 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($P < 0.05$) in Bezug auf Patienten Alter, Geschlecht, ASA-PS, Alkoholabusus, Eingriffslokalisation, Einlei-

tungshypnotikum, Einleitungsopioid und Erhaltungsopioid , intraoperativer Opioid-Dosis, Einsatz von Lachgas, intraoperativer Flüssigkeitsgabe und OP-Dauer.

Alle anderen vermuteten Faktoren hatten keinen Einfluss auf den Schmerzscore.

4.3 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse wurden

- jüngeres Alter (OR=1,300 [1,007-1,678], p = 0,044),
- weibliches Geschlecht (OR=1,494 [1,138-1,962], p = 0,004),
- Adipositas (OR=1,683 [1,226-2,310], p = 0,001),
- Einsatz von Lachgas (OR=1,621 [1,110-2,366], p = 0,012),
- längere Dauer der Operation (OR=1,165 [1,050-1,292], p = 0,004),
- ASA-PS I-II (OR= 1,519 [1,131-2,039] p = 0,005)
- Eingriffslokalisation (musculoskeletal OR=2,026 [1,326-3,095], p = 0,001; intraabdominell OR=1,869 [1,184-3,043], p = 0,012),

als unabhängige Risikofaktoren für PPINI identifiziert.

Tabelle 1: Schmerzmanagement im WAR (Mei, Seeling et al 2009.)

Schmerzmanagement	NRS ≤ 4 (n = 1242)	NRS > 4 (n =494)	p-Wert
Kein Analgetikum oder Nicht-Opioid-Analgetikum	942 (75,8 %)	184 (37,2 %)	<0,001
Opioid-Analgetikum	300 (24,2 %)	310 (62,8 %)	<0,001

Angegebene Zahlen sind absolute und relative Häufigkeiten

Tabelle 2: Opioid-Gebrauch im WAR (Mei, Seeling et al 2009.)

	<i>n</i>	NRS \leq 4	NRS $>$ 4	p-Wert
Piritramid	563	5,0 [3,0-7,8] (<i>n</i> = 265)	8,0 [5,0-12,0] (<i>n</i> = 298)	<0,001
Morphin	33	5 [5,0-5,0] (<i>n</i> = 18)	5,0 [5,0-10,0] (<i>n</i> = 15)	0,166

Angegebene Zahlen sind Mediane [25-75 % Perzentilen]

Tabelle 3: Opioid-Gebrauch im AWR bei Alter $<$ 60 und Alter $>$ 60 (Mei, Seeling et al 2009.)

	<i>n</i>	18 \leq Alter $>$ 60	Alter \geq 60	p-Wert
Piritramid	563	4,3 [2,7-6,4] (<i>n</i> = 391)	3,6 [2,3-6,0] (<i>n</i> = 172)	0,041

Angegebene Zahlen sind Mediane [25-75 %]

4.4 Patientencharakteristika

Patienten mit PPINI hatten

- eine statistisch signifikante längere Aufenthaltsdauer im Aufwachraum (89,6min [70-120] vs. 80min [60-100], $p < 0,001$)
- eine längere mittlere Krankenhausverweildauer (6,6 Tage [4,0-8,8] vs. 6,0 Tage [3,2-7,8], $p < 0,001$)
- eine längere postoperative Krankenhausverweildauer (5,0 Tage [3,0-6,5] vs. 4,1 Tage [2,5-5,8], $p < 0,001$).

Patienten mit PPINI hatten signifikant

- mehr PONV (10,3% vs. 6,2%, $p = 0,003$),
- mehr psychomotorische Unruhe (5,5% vs. 2,2%, $p = 0,004$).

Patienten mit PPINI erhielten zu einem größeren Anteil Opiode oder Opiode in Kombination mit Nicht-Opioiden zur Schmerzbekämpfung als die Patienten ohne PPINI. (62,8 % vs. 24,2 % $p < 0,001$). Darüber hinaus brauchten Patienten mit PPINI mehr Piritramid (8,0 mg [5,0-12,0] vs. 5,0 mg [3,0-7,8] $p < 0,001$) im Aufwachraum als Patienten ohne PPINI. Des Weiteren war die Gabe von Piritramid pro Stunde in der jüngeren Altersgruppe (4,3 mg/h [2,7-6,4 mg/h] vs. 3,6 mg/h [2,3-6,0 mg/h], $p = 0,041$) signifikant höher.

6 Diskussion

6.1 Inzidenz von PPINI im Aufwachraum

Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit ist, dass 28,5 % der Patienten nach Erwachen aus einer Allgemeinanästhesie PPINI haben. Als Interventionsgrenze wurde für diese Analyse ein NRS > 4 gewählt. In einer im Jahre 2008 im European Journal of Anaesthesiology veröffentlichten Studie zur Messung der Prävalenz postoperativer Schmerzen gaben 41 % der Patienten moderate bis starke Schmerzen bis zu 24 Stunden nach Operation an (Sommer, de Rijke et al. 2008). Kalkman et al. fanden eine Inzidenz von 28,5 % starker postoperativer Schmerzen, definiert als NRS > 7 , innerhalb der ersten 60 Minuten nach Aufwachen im Aufwachraum

(Kalkman, Visser et al. 2003). Katz et al. fanden eine Inzidenz von 54,1 % klinisch relevanter Schmerzen, definiert als NRS ≥ 5 bis zu 24 Stunden postoperativ (Katz, Poleshuck et al. 2005). In einem Review-Artikel von Huang und Kollegen zur Untersuchung der Inzidenz von postoperativem Schmerz der Jahre 1996-2000 zeigte sich eine Inzidenz von mäßigen bis starken Schmerzen nach kardialen, abdominellen oder orthopädischen Operationen von 25 % bis 50% (Huang, Cunningham et al. 2001). In einer Untersuchung von Liu und Kollegen aus dem Jahre 2012 zur Untersuchung postoperativer Schmerzen bei 897 orthopädischen Patienten gaben 20 % der Patienten in Ruhe und 33 % bei Aktivität mindestens mäßige bis starke Schmerzen an (Liu, Buvanendran et al. 2012). Ein unterschiedlicher Cut-Off-Point bei der Definition mäßiger bis starker Schmerzen, ein unterschiedliches Patientengut und unterschiedliche Ausschlusskriterien tragen zu den abweichenden Inzidenzen bei. Bereits der Zugangsweg einer Operation entscheidet über den postoperativen Schmerzmittelbedarf. Laubenthal und Kollegen konnten zeigen, dass Thorakotomien und Sternotomien Eingriffe mit sehr hohem postoperativem Schmerzmittelbedarf sind (Laubenthal, Becker et al. 2006). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Gerbershagen und Kollegen in ihrer Studie zur Untersuchung der Schmerzintensität am ersten postoperativen Tag. Mehr als die Hälfte der Patienten, die eine niedrige Schmerzintensität (NRS < 4) nach „großen“ Laparotomien und Thorakotomien angaben, wurden mit einer Regionalanästhesie behandelt. Patienten ohne eine Regionalanästhesie hatten einen sehr hohen Opioid-Bedarf (> 35 mg). Drei von Sechs Operationen mit einem mittleren Schmerzscore von 7 auf einer NRS waren Wirbelsäulenoperationen (Gerbershagen, Aduckathil et al. 2013). Durch den Ausschluss von Patienten mit Regionalanästhesie wurden unter anderem große Bauchoperationen und Gelenkersatzoperationen nicht in die Analyse einbezogen und führten zu einer Verminderung der Inzidenz postoperativer Schmerzen. An der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin ist es Standard, bereits vor der Narkoseausleitung langwirksame Analgetika zu verabreichen, was möglicherweise zusätzlich die Inzidenz des postoperativen Schmerzes nach Aufwachen im Aufwachraum vermindert. 76,5% der Patienten erhielten eine Schmerztherapie (Nicht-Opioid [Metamizol, Paracetamol] oder Opioid [Piritramid, Morphine]), die gezielt im postoperativen Zeitraum wirken sollte.

6.2 Risikofaktoren für PPINI

Ein interessantes Ergebnis unserer Studie war, dass Patienten jüngeren Alters mehr PPINI hatten als Patienten höheren Alters. In der Gruppe der Patienten mit PPINI war das mittlere Alter signifikant jünger als das mittlere Alter in der Gruppe ohne PPINI (49 Jahre vs. 54 Jahre, $p < 0,002$). Zur statistischen Vereinfachung, und wie bereits in früheren Studien (Gagliese and Melzack 2003) angewandt, wurden die Patienten in zwei Altersgruppen (< 60 Jahre oder ≥ 60 Jahre) geteilt.

Die multivariate Analyse identifizierte jüngeres Alter als einen unabhängigen Risikofaktor für PPINI. Dieses Ergebnis ergänzt Ergebnisse früherer Studien in denen jüngeres Alter ein Risikofaktor für erhöhten Schmerz und Analgetikagabe war (Bisgaard, Klarskov et al. 2001; Caumo, Schmidt et al. 2002; Kalkman, Visser et al. 2003; Gramke, de Rijke et al. 2009) (Gerbershagen, Rothaug et al. 2011). Jüngeres Alter war in der Studie von Joels et al. mit einer signifikant höheren Analgetikagabe assoziiert (Joels, Mostafa et al. 2003). Es konnte in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und absoluter Menge an gegebenen Analgetika festgestellt werden, jedoch war die Gabe von Piritramid pro Stunde in der jüngeren Altersgruppe höher. Patienten die postoperativ Opioide erhielten hatten vermehrt Übelkeit und Erbrechen (PONV). Dies bestätigt die Ergebnisse von Apfel (Apfel, Laara et al. 1999).

Die durchgeführte Studie zeigt, dass adipöse Patienten mit einem BMI > 30 kg/m², verglichen mit normalgewichtigen Patienten (BMI > 18 kg/m² und < 25 kg/m²), ein erhöhtes Risiko für postoperative Schmerzen haben (OR = 1,683, $p = 0,001$). Die Identifikation von erhöhtem BMI als Risikofaktor für postoperative Schmerzen ist bisher wenig untersucht und deshalb ein wichtiges Ergebnis dieser Studie. In der Leitlinie zur Therapie postoperativer und posttraumatischer Schmerzen der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie gibt es keine Empfehlung für eine spezielle Therapie adipöser Patienten. Empfehlungen wie Durchführung einer multimodalen Analgetikatherapie, Bevorzugung von regionalen Anästhesieverfahren oder Vermeidung der Gabe von Sedativa beruhen auf Expertenmeinungen und sind nicht in randomisierten Studien überprüft (Schug and Raymann 2011). Chung und Kollegen konnten zeigen, dass ein höherer BMI ein Prädiktor für starke Schmerzen im Aufwachraum ist (Chung, Ritchie et al. 1997). Massaron et al. berichteten, dass ein BMI > 25 kg/m² ein unabhängiger Risikofaktor für stärkere postoperative Schmerzen nach Leistenhernienoperatio-

nen ist (Massaron, Bona et al. 2007). Liu und Kollegen identifizierten einen erhöhten BMI als unabhängigen Risikofaktor für postoperative Schmerzen (Liu, Buvanendran et al. 2012). Liu und Kollegen untersuchten nur Patienten, die sich einer Hüftersatz-Operation unterzogen, bei Massaron und Kollegen wurden nur Patienten untersucht, die sich einer Leistenhernien-Operation unterzogen. In der Studie von Chung und Kollegen wurden nur ambulante Operationen untersucht. Die Aussagekraft der bisherigen Studien ist aufgrund des jeweils begrenzten Patientenkollektivs deutlich kleiner im Vergleich zu unserer Studie. Eine Review-Arbeit zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Schmerz und Adipositas zeigte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Rückenschmerzen und Adipositas sowie Osteoarthritis und Adipositas. Der genaue Zusammenhang von Schmerzen und Adipositas bleibt in den aktuellen Studien ungeklärt. Mögliche hypothetische pathophysiologische Mechanismen beinhalten mechanische, strukturelle und metabolische Ursachen sowie Unterschiede in den Verhaltensmustern von adipösen Patienten (Janke, Collins et al. 2007). Eine im Jahre 2011 veröffentlichte Studie im Journal „Pain“ mit Einschluss von 407 Patienten (Alter > 70 Jahre) untersuchte den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Schmerzen im Alter und Adipositas. Untersucht wurden Komponenten des metabolischen Syndroms, Insulinresistenz, Entzündungsmarker sowie Vorhandensein von schmerzhaften Komorbiditäten. Schmerz wurde gemessen mit dem TPI (Total Pain Index: Telefoninterview mit Abfrage von Häufigkeit und Intensität von Schmerzen an 8 unterschiedlichen Lokalisationen innerhalb der 3 letzten Monate). Stammfettsuch als Komponente des metabolischen Syndroms zeigte den stärksten Zusammenhang mit chronischen (OR 1,70, 95% CI 1,05-2,75) und akuten (OR 1,55, 95% CI 1,04-2,33) Schmerzen. Dieser Zusammenhang ließ sich nicht durch Insulinresistenz, Entzündung oder Vorhandensein anderer Komorbiditäten (Osteoarthritis, Neuropathie, etc.) erklären (Ray, Lipton et al. 2011). Zukünftige Studien an jüngeren Patienten sollte diese Zusammenhänge weiter untersuchen. Die Einführung eines speziellen Schmerzmittelregimes für adipöse Patienten sollte aufgrund der wachsenden Zahl adipöser Patienten angestrebt werden.

In unserer Untersuchung zeigte sich auch, dass eine längere OP-Dauer mit einem erhöhten Risiko für postoperativen Schmerz einhergeht. Eine längere OP-Dauer (OR = 1,165; p = 0,004) wurde als unabhängiger Risikofaktor für PPINI identifiziert. Patienten mit einem NRS > 4 hatten eine 17,5 Minuten (Median) längere Operationszeit als Patienten mit einem NRS < 4 (p=0,001). Chung und Kollegen fanden bei der Analyse von 10.008 ambulant operierten Patienten, dass Patienten mit längerer Anästhesiedauer stärkere postoperative Schmerzen hatten. Patienten mit starken postoperativen Schmerzen hatten im Durchschnitt eine 25 Minuten

längere Anästhesiedauer. Bei einer Operationsdauer länger als 120 Minuten war die Inzidenz starker Schmerzen nach Operation 19%. Dauerte die Operation kürzer als 30 Minuten war die Inzidenz starker Schmerzen 2,5 % (Chung, Ritchie et al. 1997). Entsprechend fanden Joels und Kollegen einen Zusammenhang zwischen erhöhter postoperativer Morphingabe und Operationsdauer (Joels, Mostafa et al. 2003). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Dauer einer Operation mit dem Ausmaß der postoperativen Schmerzen korreliert und ein maßgeblicher Risikofaktor für Schmerzen direkt nach Beendigung der Narkose ist. Ob die Grundkrankheit des Patienten oder physikalische OP-Faktoren (Lagerung, Temperatur, etc.) für diesen Zusammenhang verantwortlich sind geht aus unserer Studie nicht hervor.

In der univariaten Analyse unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem muskuloskelettalen Eingriff die höchste Inzidenz an postoperativen Schmerzen hatten. Mit abnehmender Inzidenz postoperativer Schmerzen folgen intraabdominelle Eingriffe, Eingriffe im Kopf- und Hals- Bereich, gefäßchirurgische Eingriffe und urologische Eingriffe. Chung et al. berichteten von einer ähnlichen Verteilung postoperativer Schmerzen bezüglich der Eingriffslokalisation im ambulanten Bereich (Chung, Ritchie et al. 1997). In der multivariaten Analyse unserer Studie konnte gezeigt werden, dass muskuloskelettale Chirurgie und intraabdominelle Chirurgie unabhängige Risikofaktoren für postoperativen Schmerz sind. Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen von Kalkman und Kollegen, die in einer Studie an 1.416 Patienten einen Einfluss des Operationsgebietes auf die Stärke der Schmerzen in der ersten postoperativen Stunde zeigen konnten (Kalkman, Visser et al. 2003). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass im Falle einer eingriffsbedingten Verletzung von Strukturen mit einer hohen Dichte an Nozizeptoren (Peritoneum, Periost, Pleura etc.) der postoperative Schmerz stärker ist als bei weniger invasiven Eingriffen. Gerbershagen und Kollegen hingegen konnten zeigen, dass bei vielen Operationen das Gewebetrauma und die Inzisionsgröße nicht mit der Intensität der postoperativ angegebenen Schmerzen korreliert. Bei Eingriffen mit großem Gewebetrauma wie Oberschenkelamputation, offene Lungenresektion oder Gastrektomie gaben die Patienten im Mittel Schmerzintensitäten von $NRS \leq 4$ am ersten postoperativen Tag an. Kleinere Eingriffe wie Appendektomie, Hämorrhoidektomie oder Cholezystektomie befanden sich in der Studie unter den 25 schmerzhaftesten Eingriffen (Gerbershagen, Aduckathil et al. 2013). Bei geplanten Operationen in den oben genannten Bereichen sollte entsprechend dem Eingriff die Dosis und Applikationsart entsprechend geplant werden. Im Falle einer ungeplanten Ausweitung der Operation ist es die Aufgabe des Anästhesisten die postoperative

Analgesie antizipierend anzupassen. Zusätzlich ist es wichtig die Schmerzmedikation dem individuellen Patientenprofil anzupassen.

Die univariate Analyse der Daten zeigte einen höheren Anteil an Patienten mit ASA-PS I-II in der PPINI-Gruppe. Die multivariate Analyse bestätigte dieses Ergebnis. Ein niedriger ASA-PS-Wert zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor für PPINI (OR = 1,519; $p = 0,005$). Der präoperativ erhobene ASA-PS ist ein den individuellen Patientenzustand beschreibender Score. Er lässt sich hervorragend zur deskriptiven Analyse des untersuchten Patientenkollektives heranziehen. Die Datenlage zur Bestätigung eines niedrigen ASA-PS als Risikofaktor für postoperative Schmerzen erscheint hingegen unzureichend. Die Ergebnisse unterschiedlicher Studien variieren erheblich. Caumo und Kollegen fanden heraus, dass nach einem abdominalen Eingriff Patienten mit ASA-PS III sowohl 12 als auch 24 Stunden postoperativ stärkere Schmerzen hatten (gemessen als VAS > 30mm) als Patienten mit einem ASA-PS I (Caumo, Schmidt et al. 2002). Peters und Kollegen fanden keinen Unterschied des ASA-PS in Bezug auf postoperative Schmerzen definiert als VAS > 40 mm innerhalb der ersten vier postoperativen Tage (Peters, Sommer et al. 2007). Chung und Kollegen konnten in einer Studie ambulant operierter Patienten zeigen, dass Patienten mit niedrigerem ASA-PS eine höhere Inzidenz von Schmerzen im Aufwachraum hatten, was sich mit den Ergebnissen unserer Studie deckt (Chung, Ritchie et al. 1997).

Die univariate Analyse unserer Daten zeigte, dass bei Verwendung von Lachgas eine höhere Inzidenz von PPINI auftrat als bei Narkosen ohne Verwendung von Lachgas (13,8 % vs. 8,5 %, $p = 0,001$). Die multivariate Analyse bestätigte Lachgas als unabhängigen Risikofaktor für PPINI (OR = 1,162, $p = 0,012$). Für die inhalativen Anästhetika Desfluran und Isofluran ist eine Reizung der Atemwege bekannt (Zwischen 1 MAC und 1,5 MAC, MAC = minimale alveoläre Konzentration) (Eger 1995). Für Sevofluran und Halothan konnte kein entsprechender Effekt nachgewiesen werden (Eger 1995). Zhang und Kollegen konnten bei inhalativen Anästhetika, bei einer Konzentration von 0,1 MAC, einen hyperalgetischen Effekt bei Mäusen nachweisen (Zhang, Eger et al. 2000). Matta und Kollegen fanden heraus, dass intravenöse und inhalative Narkotika durch Aktivierung von TRPA1, ein Ionenkanal mit Schlüsselfunktion in der Schmerzsignalkette, einen pronozizeptiven Effekt besitzen. Narkotika die eine Reizung der Vene (Etomidat, Propofol) oder der Atemwege (Desfluran, Isofluran) hervorrufen zeigen, im Gegensatz zu Narkotika die keine reizenden Eigenschaften besitzen, durch Aktivierung des Ionenkanals TRPA1, einen pronozizeptiven Effekt (Matta, Cornett et al. 2008). In

Verbindung mit der Gewebeschädigung durch die Operation kommt es so zu verstärkten postoperativen Schmerzen durch selektive Aktivierung von sensorischen Neuronen mittels des Ionen-Kanals TRPA1. Eine statistisch signifikante Zunahme postoperativer Schmerzen bei Verwendung von Narkotika die eine Reizung der Vene oder Atemwege verursachen ließ sich bei der Analyse unserer Daten nicht zeigen. Die Art des Hypnotikums war zwar in der univariaten Analyse der Daten, nicht aber in der multivariaten Analyse signifikant. Unsere Studie zeigte ein verstärktes Auftreten postoperativer Schmerzen bei Verwendung von Lachgas. Ein Zusammenhang auf molekularer Ebene, im Sinne eines pronozizeptiven Effekt, erscheint aber spekulativ. Möglicherweise wurden bei Verwendung von Lachgas weniger intraoperative Opioide verabreicht. Leung und Kollegen fanden keinen Unterschied des postoperativen Schmerzes bezüglich N₂O Gebrauch (Leung, Sands et al. 2006). In unserer Studie erhielten 174 Patienten eine Narkose mit Verwendung von Lachgas. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sind die dargestellten Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Einige Studien zeigten, dass die Auswahl des Anästhetikums ebenso wie die Wahl des intraoperativen Schmerzmittels einen wichtigen Einfluss auf den postoperativen Schmerz haben (Aubrun, Valade et al. 2008). Zum Beispiel führt eine intraoperative Verwendung von Remifentanyl zu verstärkten postoperativen Schmerzen und zu einem erhöhten postoperativen Morphin-Bedarf (Guignard, Bossard et al. 2000). Eine intraoperative Gabe von Ketamin verhindert diesen Effekt. Ursächlich ist möglicherweise eine Interferenz der Medikamente an NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren) (Joly, Richebe et al. 2005). In unserer Studie waren die Schmerzmedikation in der Einleitung und während der Operation sowie die gegebene Menge Fentanyl in der univariaten Analyse, nicht aber in der multivariaten Analyse, signifikant. Ebenso nur in der univariaten Analyse nicht aber in der multivariaten Analyse signifikant zeigten sich Alkohol-Abusus sowie das intraoperative Flüssigkeitsmanagement. Eine Lokalanästhesie (Oberflächenanästhesie, Regionalanästhesie, Infiltrationsanästhesie) oder eine Kombination aus einer Allgemeinanästhesie und einer Lokalanästhesie galt als Ausschlusskriterium unserer Studie. In einer Studie mit Einschluss verschiedener Anästhesieverfahren von Aubrun und Kollegen zeigte sich eine reine Allgemeinanästhesie als Risikofaktor für postoperativen Schmerz (Aubrun, Valade et al. 2008). In der aktuellen Leitlinie zur Behandlung akuter, perioperativer und posttraumatischer Schmerzen wird empfohlen grundsätzlich lokale oder regionale Formen der Analgesie gegenüber systemischen Formen der Analgesie vorzuziehen (Laubenthal, Becker et al. 2006). Eine zusätzliche Verwendung von lokalen Anästhesieverfahren, wie zum Beispiel einer Wundinfiltration mit einem langwirksamen Lo-

kalanästhetikum führt zu einer Reduktion postoperativer Schmerzen und des Opioidkonsums in der frühen Phase nach Operation (Eriksson, Tenhunen et al. 1996; Michaloliakou, Chung et al. 1996). Regionale Analgesieverfahren wie zum Beispiel die Periduralanästhesie (PDA) haben sich im Vergleich mit einer intravenösen patientenkontrollierten Analgsie (PCA) zur Behandlung postoperativer Schmerzen im Vorteil gezeigt (Cohen, Hartman et al. 1997; Wu, Cohen et al. 2005). Ein Ausschluss von lokalen und regionalen Anästhesieverfahren zeigt somit Risikofaktoren, die sich auf eine Allgemeinanästhesie beziehen, und führt möglicherweise zu einer erhöhten Inzidenz postoperativer Schmerzen. Ein charakteristisches Merkmal von opioidergen Analgetika ist die Beeinflussung der affektiven Schmerzkomponente (Riley, Hastie et al. 2010). Die analgetische Wirkung insbesondere von Morphin entsteht also nicht nur durch Beeinflussung der sensorischen Komponente (Schmerzlokalisierung, Intensität, Dauer, etc.) sondern auch der affektiven Komponente (Schmerzwahrnehmung und Schmerzbewertung) (Wang, Huang et al. 2009). Die unterschiedlichen Schmerzkomponenten von opioidergen Analgetika konnten in unserer Studie nicht berücksichtigt werden, spielen aber wahrscheinlich in einer Ausnahmesituation, die das Erwachen im Aufwachraum nach einer Operation darstellt, eine große Rolle.

In anderen Studien zeigten weitere Faktoren Einfluss auf den postoperativen Schmerz, die in unserer Studie nicht erfasst wurden. In welchem Umfang der Patient präoperativ bereits Schmerzen hatte (Kalkman, Visser et al. 2003) sowie die präoperative Schmerzschwelle (Pan, Coghill et al. 2006) hatten Einfluss auf den postoperativen Schmerz. Liu und Kollegen konnten präoperativ bereits existente Schmerzen im Operationsgebiet als Risikofaktor für postoperative Schmerzen identifizieren (Liu, Buvanendran et al. 2012). Eine gezielte präoperative Anamnese bei Risikopatienten wird von der „Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie“ empfohlen. Durch eine detaillierte Schmerzanamnese sollte, bei Patienten die in der Vorgeschichte bereits über länger andauernde Schmerzen berichten, auch die Qualität der Schmerzen sowie Faktoren die den postoperativen Schmerzverlauf begünstigen bzw. verschlechtern erfragt werden (Laubenthal, Becker et al. 2006).

Es konnte in der multivariaten Analyse auch gezeigt werden, dass weibliches Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor für PPINI darstellt. Ergebnisse klinischer Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung sind widersprüchlich. Das Ergebnis unserer Studie ist konform mit Ergebnissen früherer prospektiver Beobachtungsstudien, Querschnitts-Multicenter-Studien und randomisiert-kontrollierter Studien, die weibli-

ches Geschlecht als Risikofaktor für postoperative Schmerzen identifizierten (Thomas, Robinson et al. 1998; Kalkman, Visser et al. 2003; Liu, Buvanendran et al. 2012). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung konnten auch in einer experimentellen Studie von Jensen und Kollegen gezeigt werden. Es zeigte sich allerdings nur sehr geringe Unterschiede in der nozizeptiven Übertragung und der neuronalen Sensibilisierung (Jensen and Petersen 2006). Es konnte gezeigt werden, dass der postoperativ empfundene Schmerz im Durchschnitt signifikant größer bei Patientinnen als bei Patienten ist. (Averbuch and Katzper 2001). Patientinnen berichteten häufiger über mittlere bis starke Schmerzen als Patienten nach arthroskopischen Operationen (Rosseland and Stubhaug 2004). Patientinnen berichteten auch häufiger über starke postoperative Schmerzen in der frühen postoperativen Phase (Uchiyama, Kawai et al. 2006). Die festgestellten Geschlechtsunterschiede existieren möglicherweise nur in der Schmerzinterpretation. Im Vergleich zu Frauen zeigen Männer eine schwächere Schmerzantwort bei Betrachtung der sensorischen Schmerzkomponente (z.B. erhöhte Reizschwelle, erhöhte Schmerztoleranz, etc.) (Keogh and Herdenfeldt 2002). Analgetika hingegen haben einer Studie von Gear und Kollegen zu Folge den gleichen oder größeren schmerzstillenden Effekt bei Frauen im Vergleich zu Männern (Gear, Miaskowski et al. 1999). Chia und Kollegen konnten zeigen, dass sich Frauen in den ersten drei postoperativen Tagen eine signifikant niedrigere Menge an Morphinen über eine PCA-Pumpe verabreichten als Männer. In die Studie wurden 2.298 chinesische Patienten/ -innen eingeschlossen. Männer verabreichten sich 24 bis 43 % mehr Morphine über eine PCA-Pumpe (Patient–Controlled–Analgesia) als Frauen in den ersten drei postoperativen Tagen (Chia, Chow et al. 2002). Bei Patienten nach Kolektomie konnten Joels et al. zeigen, dass weibliches Geschlecht ein Prädiktor für erniedrigten Schmerzmittelbedarf nach Kolektomie ist (Joels, Mostafa et al. 2003). Den Ergebnissen zufolge geben Frauen bei einem vergleichbaren Eingriff postoperativ mehr Schmerzen an als Männer. Die angebotenen Analgetika zeigen einen vergleichbaren oder größeren Effekt bei Frauen und werden von Frauen in geringerem Maße genutzt als von Männern.

Unabhängig von der Frage postoperativer Schmerzen, ergeben Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der Schmerzwahrnehmung folgendes Bild. In einer experimentellen Studie, in der die Ohrläppchen der Probanden mit einem schmerzhaften elektrischen Signal stimuliert wurden, zeigten Männer im Vergleich zu Frauen eine höhere Schmerzempfindungsschwelle und eine höhere Schmerztoleranz (Walker and Carmody 1998). Der Unterschied in der Schmerzintensität ergibt sich möglicherweise aufgrund geschlechtsabhängiger Unterschiede im Hinblick auf die emotionale Bewertung des Schmerzes. In einer

Studie zur Untersuchung des Einflusses von Tempoänderung und Tongeschlechtänderung klassischer Musik auf die Schmerzantwort auf einen Hitzereiz, zeigte sich nur bei Frauen ein Einfluss der Tempoänderung auf die Schmerzintensität und Schmerzbewertung (Kenntner-Mabiala, Gorges et al. 2007). Der Einfluss des Stimmungszustandes auf die unterschiedliche Schmerzwahrnehmung und Schmerztoleranz zwischen Frauen und Männern wurde in einer Studie von Garofalo et al. untersucht. Es zeigte sich, dass negative Stimmungszustände (zum Bsp. Erschöpfung, Hilflosigkeit, Ermüdung, Mattigkeit) einen größeren Einfluss auf die Bewertung eines Hitzereizes bei Männern im Vergleich zu Frauen haben. Männer die eine negativere Stimmung schilderten (insbesondere Müdigkeit), gaben im Vergleich zu Frauen mehr Schmerzen bei einem Hitzereiz an. Andererseits gaben Frauen mit positiver Stimmung (zum Bsp. Fröhlichkeit, Hoffnung) stärkere Schmerzen an. Desweiteren gaben Frauen bei wiederholter Reizung zunächst schwächere Schmerzen bei einem Hitzereiz an im Vergleich zu Männern. Die Schmerzen nahmen im Gegensatz zu Männern bei Wiederholung des selben Schmerzreizes bei Frauen zu und nicht ab (Garofalo, Lawler et al. 2006). In einer Studie von Fillingim et al. gaben Männer eine höhere Schmerztoleranz an, hatten aber gleichzeitig eine stärkere Schwankung des Blutdruckes während der Testung. Obwohl Frauen auf physiologischer Ebene und in ihrem Verhalten eine höhere Schmerzschwelle im Vergleich zu Männern zeigten, gaben sie mehr Schmerzen bei dem selben Schmerzreiz an (Fillingim, Browning et al. 2002). Nayak et al. führten eine Studie zur Untersuchung des Einflusses von Geschlecht und Kultur auf die Schmerzwahrnehmung und die Schmerztoleranz in Indien und den USA durch. Frauen und Männer beider Kulturen beschrieben offene Schmerzäußerung bei Frauen angemessener als bei Männern. Allerdings gestanden Frauen Männern eine höhere Schmerzäußerung zu als Männer sich selbst. Übereinstimmend mit der geschilderten soziokulturellen Vorstellung über eine angemessene Schmerzäußerung („Männer zeigen keine oder wenig Schmerzäußerung“) zeigten Männer eine höhere Schmerztoleranz bei Schmerzreiz im Vergleich zu Frauen (Sangeetha Nayak 2000). Diese Ergebnisse legen nahe, dass geschlechtsspezifische Unterschiede bei Schmerzangaben und Schmerztoleranzen zum Teil auf ein sozial erlerntes Verhalten zurückzuführen sind. Ein frühzeitiges Erfassen von relevanten Einflussfaktoren auf, sowie Therapie der affektiven Schmerzkomponente (z.B. Psychische Befindlichkeit bezogen auf die aktuelle Krankenhaussituation wie Ängstlichkeit, Traurigkeit, Wut, Ärger etc.) ist möglicherweise ein geeignetes Instrument um eine überhöhte Analgetikagabe bei Patientinnen zu verhindern.

Weitere psychologische Faktoren, wie zum Beispiel das präoperative emotionale Befinden (Ozalp, Sarioglu et al. 2003), Patientenerwartungen bezüglich der Operation (Thomas, Robinson et al. 1998) sowie unzureichende präoperative Patienteninformation (Grawe, Mirow et al. 2010) zeigten sich in anderen Studien als Risikofaktoren für postoperativen Schmerz. Eine dementsprechende Anamnese erscheint allerdings im klinischen Alltag, aufgrund des hohen Zeitaufwandes nur schwer durchführbar, und wurde in unserer Studie nicht erhoben. Allerdings besteht die realistische Möglichkeit zumindest psychiatrische/psychosomatische Vorerkrankungen zu erfragen und bei somatisch nicht erklärbaren und sehr starken postoperativen Schmerzen konsiliarisch einen mit Schmerzpatienten ausreichend erfahrenen Kollegen der Psychiatrie/Psychosomatik und/oder psychologischen Schmerztherapeuten hinzuzuziehen. Die präoperative affektiv-emotionale Komponente des Schmerzempfindens scheint allerdings auch perioperativen Einfluss zu haben und sich auf den postoperativen Schmerz auszuwirken (Breme, Altmeyen et al. 2000; Caumo, Schmidt et al. 2002; Ozalp, Sarioglu et al. 2003; Cohen, Fouladi et al. 2005). In den Studien von Ozalp et al. und Cohen et al., Breme et al. sowie Caumo et al. konnte gezeigt werden, dass präoperative psychologische Variablen (zum Beispiel Angst, Depression, Coping-Strategien, soziale Unterstützung) signifikant mit einer erhöhten postoperativen Analgetika-Gabe zusammenhängen (Breme, Altmeyen et al. 2000; Caumo, Schmidt et al. 2002; Ozalp, Sarioglu et al. 2003; Cohen, Fouladi et al. 2005).

6.3 Klinische Anwendung

Ziel der Arbeit war die Identifizierung von Risikofaktoren für behandlungsbedürftigen postoperativen Schmerz im Aufwachraum.

Behandelnde Ärzte haben nun die Möglichkeit, bereits bei der präoperativen Visite anhand der identifizierten Faktoren ein erhöhtes Risiko für postoperative Schmerzen und einen entsprechend höheren Analgetikabedarf zu ermitteln. So können Risikopatienten einer geeigneten Anästhesie und einem geeigneten postoperativem Schmerzmanagement, zum Beispiel einer PCA-Pumpe zugeführt werden. Des Weiteren kann 15-20 Minuten vor Narkoseausleitung durch Gabe von z. B. 2 g Metamizol als Kurzinfusion postoperativer Schmerz vermindert werden (Kox 2005).

Die Studie hat gezeigt, dass der Anteil der Patienten mit Schmerzen im Aufwachraum noch deutlich über dem angestrebten Bereich liegt. Eine Abfrage der subjektiv empfundenen Schmerzen mittels NRS ist ein gutes Instrument zur Identifikation behandlungsbedürftiger

Schmerzen und sollte standardmäßig bei jedem Patienten durchgeführt werden. Der Einfluss der affektiven Schmerzkomponente konnte in unserer Studie nicht untersucht werden, spielt aber eine wichtige Rolle in der Erstellung eines Patienten-Risikoprofils für postoperative Schmerzen (Breme, Altmeyen et al. 2000; Caumo, Schmidt et al. 2002; Ozalp, Sarioglu et al. 2003; Cohen, Fouladi et al. 2005).

6.4 Methodenkritik

Der Ausschluss von Patienten mit regionalen Anästhesieverfahren führte in unserer Studie möglicherweise zu einer erhöhten Inzidenz der postoperativ im Aufwachraum beobachteten Schmerzen. Die postoperative Anwendung von regionalen Analgesieverfahren ist eine wichtige Säule der Schmerztherapie und führt bei richtiger Anwendung zu weitestgehender Schmerzfreiheit. Ein Einschluss von Patienten mit regionalen Anästhesieverfahren in unsere Studie hätte möglicherweise zu einer verminderten Inzidenz postoperativer Schmerzen im Aufwachraum geführt.

In unserer Studie wurden Patienten beobachtet, die nach dem Aufwachen aus einer Allgemeinanästhesie, im Aufwachraum überwacht wurden. Patienten, die nach dem Eingriff direkt auf eine Normalstation oder Intensivstation verlegt wurden, wurden in unserer Studie nicht erfasst. Nach längeren Operationen oder ausgedehnten Tumoroperationen werden die Patienten teilweise intubiert und beatmet auf die Intensivstation übergeben. Da längere Operationsdauer auch ein Risikofaktor für PPINI darstellt, führte der alleinige Einschluss von Patienten mit Erwachen im Aufwachraum möglicherweise zu einer verminderten Inzidenz an PPINI.

Patienten unter 18 Jahre wurden aus unserer Studie ausgeschlossen. In unserer Studie stellte sich jüngeres Alter als Risikofaktor für PPINI heraus. Ein Ausschluss von Patienten unter 18 Jahren könnte so zu einer verminderten Inzidenz beobachteter PPINI geführt haben.

Patienten die nach dem Aufwachen im Aufwachraum starke Schmerzen hatten waren möglicherweise weniger motiviert an der Befragung teilzunehmen. Patienten mit Delir oder unklaren Bewusstseinszuständen konnten nicht an der Befragung teilnehmen.

Die gezielte Befragung der Patienten nach ihren Schmerzen sowie die Anwesenheit eines Befragungsteams im Aufwachraum führte zu einer erhöhten Aufmerksamkeit des Personals auf Schmerzen im Aufwachraum und somit möglicherweise zu einer Beobachtungsverzerrung.

Eine frühzeitiges Erfragen der Schmerzen sowie eine frühzeitige Medikation führte möglicherweise zu einer niedrigeren Inzidenz von Schmerzen insgesamt. Obwohl unsere Studie einen statistischen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und erhöhtem PPINI zeigt kann eine Kausalität nicht nachgewiesen werden. In unserer Studie wurde Schmerz nur eindimensional mittels einer NRS gemessen. Die NRS bezieht sich nur auf die Intensität des zu messenden Schmerzes. Schmerz beinhaltet unterschiedliche Empfindungen und Qualitäten und lässt sich mittels einer eindimensionalen Skala nur schwer erfassen. Aufgrund der einfachen Anwendung und guten Vergleichbarkeit ist die Messung von Schmerz mit der NRS international akzeptiert und wurde auch in dieser Studie verwendet. Ob präoperativ bereits Schmerzen bestanden, präoperativ bereits Schmerzmittel eingenommen wurden oder in welcher psychischen Verfassung die Patienten waren wurde in unserer Studie nicht erfasst. Die Ergebnisse unserer Studie lassen sich nicht auf andere Situationen wie Notfalloperationen oder ambulante Operationen übertragen, da sie nur bei geplant stationären Operationen durchgeführt wurde. Die eingeschlossene Studienpopulation war auf Grund ihrer Größe und der Vielzahl der unterschiedlichen operativen Eingriffe angemessen um Risikofaktoren für postoperativen Schmerz zu identifizieren. Ein wichtiger Aspekt postoperativer Schmerzen ist die individuelle Schmerzverarbeitung des Patienten. Erfahrungen mit Schmerzen in der Vergangenheit oder präoperativ bereits existente Schmerzen wurden in anderen Studien als Risikofaktoren für chronischen postoperativen Schmerz identifiziert (Liu, Buvanendran et al. 2012). Ein Instrument zur Evaluation präoperativer Schmerzen wurde in unserer Studie nicht angewandt. Des Weiteren wurde in unserer Studie postoperativer Schmerz nur im Aufwachraum erfragt. Patienten die zu einem späteren Zeitpunkt nach Verlassen des Aufwachraums Schmerzen entwickelt haben, wurden nicht erfasst. Mehrere Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten hätten zu einem exakteren Ergebnis geführt. Zur Untersuchung der Auswirkung akuter postoperativer Schmerzen auf die Entwicklung chronischer Schmerzen wäre zusätzlich eine spätere Befragung der Patienten nötig gewesen. Für die klinische Praxis ergibt sich die Folge, dass bereits während der präoperativen Visite patientenbezogene Risikofaktoren identifiziert werden können und die postoperative Schmerztherapie angepasst werden kann. Ist eine lange Operationsdauer und ein Eingriff im muskuloskeletalen oder abdominellen Bereich geplant, muss eine postoperative Schmerztherapie geplant werden, die dem Risikoprofil entspricht, insbesondere bei Patienten jüngeren Alters, weiblichen Patienten oder adipösen Patienten. Es sollte ein Vermerk auf dem Protokoll der präoperativen Visite erscheinen. Der zuständige Anästhesist kann so zum Beispiel mit einem höheren Analgetikabedarf rechnen. In unserer Stu-

die wurde versäumt die präoperative affektive Schmerzkomponente zu erheben. Ein möglicher Einfluss auf den postoperativen Schmerz konnte so nicht nachgewiesen werden.

7 Zusammenfassung

7.1 Hintergrund

Patienten mit einem hohen Risiko für postoperative Schmerzen zu identifizieren ermöglicht einen rechtzeitigen Therapiebeginn und eine adäquatere Therapieplanung sowie die prophylaktische Gabe eines Analgetikum (Dahmani, Dupont et al. 2001). In früheren Studien wird eine hohe Inzidenz an postoperativem Schmerz beschrieben (20% bis 80%) (Harmer 1991; Warfield and Kahn 1995).

7.2 Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurde die Inzidenz von postoperativem therapiebedürftigem Schmerz (PPINI), definiert als NRS >4 in Ruhe, direkt nach Erwachen im Aufwachraum untersucht. Es wurden Patienten direkt nach Erwachen aus einer Allgemeinanästhesie im Aufwachraum mittels einer „Numerischen Rating-Skala“ (NRS) nach ihres Schmerzbefindens befragt. Primärer Zielparameter war postoperativer therapiebedürftiger Schmerz (PPINI), definiert als NRS >4 in Ruhe.

7.3 Ergebnisse

In unserer Studie hatten 28,5% der Patienten postoperative therapiebedürftige Schmerzen (PPINI), definiert als NRS >4 in Ruhe. Als unabhängige Prädiktoren für PPINI zeigten sich jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, Adipositas, Gebrauch von N₂O, längere Dauer der Operation, muskuloskelettale und intraabdominelle Eingriffe sowie ASA-PS I-II als Risikofaktoren für PPINI. Die Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für PPINI ist ein wichtiger Schritt, um das Schmerzmanagement im postoperativen Verlauf zu optimieren.

8 Danksagung

Ich danke:

Frau Univ. Prof. Dr. med Claudia Spies (Klinikleitung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin) für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die hervorragende Betreuung.

PD Dr. med. Georg Winterer (Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin) für die hervorragende Betreuung, wissenschaftliche Anleitung und immer konstruktive Unterstützung.

PD Dr. med. Finn M. Radtke (Facharzt für Anästhesie, Oberarzt in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin des Universitätsklinikum Charité) für die dauerhafte Betreuung der Arbeit, die große Geduld und die investierte Zeit.

Dr. med. Martin Franck (Facharzt für Anästhesie) für die investierte Zeit und die Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke (Geschäftsführer der SOSTANA GmbH und ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité, Universitätsmedizin Berlin) für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin und meinen studentischen Kollegen, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren und mich bei der Erhebung und Auswertung der Daten unterstützt haben.

Meiner Familie und meinen Freunden für ihre dauernde Motivation und die gute Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht angezeigt

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Benedikt Brantner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risikofaktoren für therapiebedürftigen postoperativen Schmerz nach Allgemeinanästhesie“ 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Benedikt Brantner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Autoren: Wei Mei, Matthes Seeling, Martin Franck, Finn Radtke, Benedikt Brantner, Klaus-Dieter Wernecke, Claudia Spies,

Titel: Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia,

Zeitschrift: European Journal of Pain

Erscheinungsjahr: 2009

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit am Aufbau der Datenbank, Fragestellung, Zusammenstellung der erhobenen Parameter, Befragung der Patienten, Auswertung der Daten.

11 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Schmerzskalen	11
Abbildung 2: Flussdiagramm der Datengewinnung	22
Tabelle 1: Schmerzmanagement im AWR	17
Tabelle 2: Opioid-Gebrauch im AWR	18
Tabelle 3: : Opioid-Gebrauch im AWR bei Alter <60 und Alter > 60	18

Sämtliche Tabellen und Abbildungen sind der Veröffentlichung „Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia. (Mei, Seeling et al.) European Journal of Pain 2009“ entnommen.

12 Veröffentlichungen im Rahmen der Dissertation

Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia. (Mei, Seeling et al.) European Journal of Pain 2009

13 Literaturverzeichnis

- Akca, O., M. Melischek, et al. (1999). "Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension." Lancet **354**(9172): 41-2.
- Apfel, C. C., E. Laara, et al. (1999). "A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers." Anesthesiology **91**(3): 693-700.
- Apfelbaum JL, A. M., Connis RT, Gan TJ, Nickinovich DG, Caplan RA, Carr DB, Ginsberg B, Green CR, Lema MJ, Rice LJ. (2012). "Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management." Anesthesiology **116**(2): 248-73.
- Aubrun, F., O. Langeron, et al. (2003). "Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration." Anesthesiology **98**(6): 1415-21.
- Aubrun, F., N. Valade, et al. (2008). "Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthesia care unit." Anesth Analg **106**(5): 1535-41, table of contents.
- Averbuch, M. and M. Katzper (2001). "Gender and the placebo analgesic effect in acute pain." Clin Pharmacol Ther **70**(3): 287-91.
- Ballantyne, J. C., D. B. Carr, et al. (1998). "The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials." Anesth Analg **86**(3): 598-612.
- Beattie, W. S., D. N. Buckley, et al. (1993). "Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischaemia in patients with cardiac risk factors." Can J Anaesth **40**(6): 532-41.
- Benedetti, C., C. Brock, et al. (2000). "NCCN Practice Guidelines for Cancer Pain." Oncology (Williston Park) **14**(11A): 135-50.
- Benhamou, D., M. Berti, et al. (2008). "Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries." Pain **136**(1-2): 134-41.
- Bisgaard, T., B. Klarskov, et al. (2001). "Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy." Pain **90**(3): 261-9.
- Bonnet, F. and E. Marret (2005). "Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery." Br J Anaesth **95**(1): 52-8.
- Breme, K., J. Altmepfen, et al. (2000). "Patientenkontrollierte Analgesie. Psychologische Prädiktoren des postoperativen Schmerzerlebens, des Schmerzmittelverbrauchs und der Patientenzufriedenheit." Schmerz **14**(3): 137-45.

- Brooks, J. and I. Tracey (2005). "From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways." J Anat **207**(1): 19-33.
- Caumo, W., A. P. Schmidt, et al. (2002). "Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery." Acta Anaesthesiol Scand **46**(10): 1265-71.
- Chia, Y. Y., L. H. Chow, et al. (2002). "Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients." Can J Anaesth **49**(3): 249-55.
- Chung, F., E. Ritchie, et al. (1997). "Postoperative pain in ambulatory surgery." Anesth Analg **85**(4): 808-16.
- Cleeland, C. S. and K. M. Ryan (1994). "Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory." Ann Acad Med Singapore **23**(2): 129-38.
- Cohen, B. E., M. B. Hartman, et al. (1997). "Postoperative pain control after lumbar spine fusion. Patient-controlled analgesia versus continuous epidural analgesia." Spine (Phila Pa 1976) **22**(16): 1892-6; discussion 1896-7.
- Cohen, L., R. T. Fouladi, et al. (2005). "Preoperative coping strategies and distress predict postoperative pain and morphine consumption in women undergoing abdominal gynecologic surgery." J Psychosom Res **58**(2): 201-9.
- Coll, A. M., J. R. Ameen, et al. (2004). "Reported pain after day surgery: a critical literature review." J Adv Nurs **46**(1): 53-65.
- Dahl, J. B., J. Rosenberg, et al. (1990). "Prevention of postoperative pain by balanced analgesia." Br J Anaesth **64**(4): 518-20.
- Dahmani, S., H. Dupont, et al. (2001). "Predictive factors of early morphine requirements in the post-anaesthesia care unit (PACU)." Br J Anaesth **87**(3): 385-9.
- Davoudi, N., P. Afsharzadeh, et al. (2008). "A comparison of patients' and nurses' assessments of pain intensity in patients with coronary artery disease." Int J Nurs Pract **14**(5): 347-56.
- Diatchenko, L., G. D. Slade, et al. (2005). "Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition." Hum Mol Genet **14**(1): 135-43.
- Dolin, S. J., J. N. Cashman, et al. (2002). "Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data." Br J Anaesth **89**(3): 409-23.
- Eger, E. I., 2nd (1995). "New drugs in anesthesia." Int Anesthesiol Clin **33**(1): 61-80.
- Eriksson, H., A. Tenhunen, et al. (1996). "Balanced analgesia improves recovery and outcome after outpatient tubal ligation." Acta Anaesthesiol Scand **40**(2): 151-5.

- Filligim, R. B., A. D. Browning, et al. (2002). "Sex differences in perceptual and cardiovascular responses to pain: the influence of a perceived ability manipulation." J Pain **3**(6): 439-45.
- Gagliese, L. and R. Melzack (2003). "Age-related differences in the qualities but not the intensity of chronic pain." Pain **104**(3): 597-608.
- Gallacchi, R. B. u. G. (2001). "Schmerzkompodium : Schmerzen verstehen und behandeln." Stuttgart ; New York : Thieme **2**.
- Garofalo, J. P., C. Lawler, et al. (2006). "The role of mood states underlying sex differences in the perception and tolerance of pain." Pain Pract **6**(3): 186-96.
- Gear, R. W., C. Miaskowski, et al. (1999). "The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain." Pain **83**(2): 339-45.
- Geissner, E. (1996). "Die Schmerzempfindungs-Skala (SES)." Hogrefe, Göttingen.
- Gerbershagen, H. J., S. Aduckathil, et al. (2013). "Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures." Anesthesiology **118**(4): 934-44.
- Gerbershagen, H. J., J. Rothaug, et al. (2011). "Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods." Br J Anaesth **107**(4): 619-26.
- Gloth, F. M., 3rd (2001). "Principles of perioperative pain management in older adults." Clin Geriatr Med **17**(3): 553-73, vii-viii.
- Gramke, H. F., J. M. de Rijke, et al. (2009). "Predictive factors of postoperative pain after day-case surgery." Clin J Pain **25**(6): 455-60.
- Grawe, J. S., L. Mirow, et al. (2010). "Einfluss präoperativer Patienteninformationen auf postoperative Schmerzen unter Berücksichtigung individueller Stressverarbeitung." Schmerz **24**(6): 575-86.
- Guignard, B., A. E. Bossard, et al. (2000). "Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement." Anesthesiology **93**(2): 409-17.
- Harmer, M. (1991). "Postoperative pain relief--time to take our heads out of the sand?" Anaesthesia **46**(3): 167-8.
- Huang, N., F. Cunningham, et al. (2001). "Can we do better with postoperative pain management?" Am J Surg **182**(5): 440-8.

- Ibarra, M. M., S. C. GC, et al. (2011). "Chronic postoperative pain after general anesthesia with or without a single-dose preincisional paravertebral nerve block in radical breast cancer surgery." Rev Esp Anesthesiol Reanim **58**(5): 290-4.
- Janke, E. A., A. Collins, et al. (2007). "Overview of the relationship between pain and obesity: What do we know? Where do we go next?" J Rehabil Res Dev **44**(2): 245-62.
- Jensen, M. P., C. Chen, et al. (2003). "Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain." J Pain **4**(7): 407-14.
- Jensen, M. T. and K. L. Petersen (2006). "Gender differences in pain and secondary hyperalgesia after heat/capsaicin sensitization in healthy volunteers." J Pain **7**(3): 211-7.
- Joels, C. S., G. Mostafa, et al. (2003). "Factors affecting intravenous analgesic requirements after colectomy." J Am Coll Surg **197**(5): 780-5.
- Joly, V., P. Richebe, et al. (2005). "Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine." Anesthesiology **103**(1): 147-55.
- Jörg Helge Junge, K., Teufel (2006). "Suchterkrankungen, Anästhesie und Intensivmedizin." 290-296.
- Kalkman, C. J., K. Visser, et al. (2003). "Preoperative prediction of severe postoperative pain." Pain **105**(3): 415-23.
- Katz, J., E. L. Poleshuck, et al. (2005). "Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery." Pain **119**(1-3): 16-25.
- Kehlet, H. and K. Holte (2001). "Effect of postoperative analgesia on surgical outcome." Br J Anaesth **87**(1): 62-72.
- Kenntner-Mabiala, R., S. Gorges, et al. (2007). "Musically induced arousal affects pain perception in females but not in males: a psychophysiological examination." Biol Psychol **75**(1): 19-23.
- Keogh, E. and M. Herdenfeldt (2002). "Gender, coping and the perception of pain." Pain **97**(3): 195-201.
- Kox, W. J. S., Claudia D. (2005). Check-up Anästhesiologie; Standards Anästhesie-Intensivmedizin-Schmerztherapie- Notfallmedizin. Berlin, Springer.
- Krechel, S. W. and J. Bildner (1995). "CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability." Paediatr Anaesth **5**(1): 53-61.
- LaMontagne, L., J. T. Hepworth, et al. (2003). "Effects of coping instruction in reducing young adolescents' pain after major spinal surgery." Orthop Nurs **22**(6): 398-403.

- Laubenthal, H., M. Becker, et al. (2006). "Leitlinie "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" : Aktualisierung und Anhebung von S2- auf S3-Niveau: ein Vorbericht." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **41**(7-8): 470-2.
- Leung, J. M., L. P. Sands, et al. (2013). "Does Preoperative Risk for Delirium Moderate the Effects of Postoperative Pain and Opiate Use on Postoperative Delirium?" Am J Geriatr Psychiatry.
- Leung, J. M., L. P. Sands, et al. (2006). "Nitrous oxide does not change the incidence of postoperative delirium or cognitive decline in elderly surgical patients." Br J Anaesth **96**(6): 754-60.
- listed], N. a. (1986). "Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy." Pain Suppl **3**: S1-226.
- Liu, S. S., A. Buvanendran, et al. (2012). "Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement." Int Orthop.
- Liu, S. S. and C. L. Wu (2007). "Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence." Anesth Analg **104**(3): 689-702.
- Maier, C., N. Nestler, et al. (2010). "Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern." Deutsches Ärzteblatt International **107**(36): 607-14.
- Mantyselka, P., E. Kumpusalo, et al. (2001). "Patients' versus general practitioners' assessments of pain intensity in primary care patients with non-cancer pain." Br J Gen Pract **51**(473): 995-7.
- Maroney, C. L., A. Litke, et al. (2004). "Acceptability of severe pain among hospitalized adults." J Palliat Med **7**(3): 443-50.
- Massaron, S., S. Bona, et al. (2007). "Analysis of post-surgical pain after inguinal hernia repair: a prospective study of 1,440 operations." Hernia **11**(6): 517-25.
- Matta, J. A., P. M. Cornett, et al. (2008). "General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(25): 8784-9.
- McGrath, J. G., Goodman JT et al. (1985). "The CHEOPS: a behavioural scale to measure postoperative pain in children." Advances in Pain Research and Therapy.
- Mei, W., M. Seeling, et al. "Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia." Eur J Pain **14**(2): 149 e1-7.
- Melzack, R. (1975). "The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods." Pain **1**(3): 277-99.
- Michaloliakou, C., F. Chung, et al. (1996). "Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy." Anesth Analg **82**(1): 44-51.

- Mobascher, A., J. Brinkmeyer, et al. (2009). "Fluctuations in electrodermal activity reveal variations in single trial brain responses to painful laser stimuli--a fMRI/EEG study." Neuroimage **44**(3): 1081-92.
- Myles, P. S., D. L. Williams, et al. (2000). "Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients." Br J Anaesth **84**(1): 6-10.
- Nau, C. (2010). "Chronische Schmerzen nach Operationen. Pathophysiologie und prädisponierende Faktoren." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **45**(7-8): 480-6; quiz 487.
- Niemi-Murola, L., R. Poyhia, et al. (2007). "Patient satisfaction with postoperative pain management--effect of preoperative factors." Pain Manag Nurs **8**(3): 122-9.
- Ozalp, G., R. Sarioglu, et al. (2003). "Preoperative emotional states in patients with breast cancer and postoperative pain." Acta Anaesthesiol Scand **47**(1): 26-9.
- Pan, P. H., R. Coghil, et al. (2006). "Multifactorial preoperative predictors for postcesarean section pain and analgesic requirement." Anesthesiology **104**(3): 417-25.
- Peters, M. L., M. Sommer, et al. (2007). "Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention." Ann Surg **245**(3): 487-94.
- Ploner, M., J. Gross, et al. (2002). "Cortical representation of first and second pain sensation in humans." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(19): 12444-8.
- Poobalan, A. S., J. Bruce, et al. (2001). "Chronic pain and quality of life following open inguinal hernia repair." Br J Surg **88**(8): 1122-6.
- Rasmussen, S. and H. Kehlet (2007). "Management of nerves during leg amputation--a neglected area in our understanding of the pathogenesis of phantom limb pain." Acta Anaesthesiol Scand **51**(8): 1115-6.
- Ray, L., R. B. Lipton, et al. (2011). "Mechanisms of association between obesity and chronic pain in the elderly." Pain **152**(1): 53-9.
- Riley, J. L., 3rd, B. A. Hastie, et al. (2010). "Cognitive-affective and somatic side effects of morphine and pentazocine: side-effect profiles in healthy adults." Pain Med **11**(2): 195-206.
- Rosseland, L. A. and A. Stubhaug (2004). "Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery." Pain **112**(3): 248-53.
- Saklad, M. M. D. (1941). "Grading of Patients for surgical Procedures." Anesthesiology **Volume 2**(Issue 3): ppg 281-284.
- Salmon, P. and A. Manyande (1996). "Good patients cope with their pain: postoperative analgesia and nurses' perceptions of their patients' pain." Pain **68**(1): 63-8.

- Sangeetha Nayak, S. C. S., Sussie Eshun and Fredric M. Levine (2000). "Culture and Gender Effects in Pain Beliefs and the Prediction of Pain Tolerance." Cross-Cultural Research **Vol. 34 No. 2**(May 2000): 135-151.
- Schmerztherapie, Q. i. d. p. from <http://www.quips-projekt.de>.
- Schug, S. A. and A. Raymann (2011). "Postoperative pain management of the obese patient." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **25**(1): 73-81.
- Serlin, R. C., T. R. Mendoza, et al. (1995). "When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function." Pain **61**(2): 277-84.
- Simanski, C., R. Lefering, et al. (2006). "Die Qualität der postoperativen Schmerztherapie beeinflusst die Krankenhauswahl, Ergebnisse einer anonymen Patientenumfrage." Schmerz **20**(4): 327-33.
- Singelyn, F. J., M. Deyaert, et al. (1998). "Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty." Anesth Analg **87**(1): 88-92.
- Sommer, M., J. M. de Rijke, et al. (2008). "The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients." Eur J Anaesthesiol **25**(4): 267-74.
- Striebel, H. W., J. Hackenberger, et al. (1992). "Beurteilung der postoperative Schmerzintensität Selbst-versus Fremdbeurteilung." Schmerz **6**(3): 199-203.
- Stromer, W., K. Michaeli, et al. (2013). "Perioperative pain therapy in opioid abuse." Eur J Anaesthesiol **30**(2): 55-64.
- Tasmuth, T., A. M. Estlanderb, et al. (1996). "Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer." Pain **68**(2-3): 343-7.
- Thomas, T., C. Robinson, et al. (1998). "Prediction and assessment of the severity of postoperative pain and of satisfaction with management." Pain **75**(2-3): 177-85.
- Tsui, S. L., S. Law, et al. (1997). "Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after esophagectomy." Am J Surg **173**(6): 472-8.
- Twycross, R., J. Harcourt, et al. (1996). "A survey of pain in patients with advanced cancer." J Pain Symptom Manage **12**(5): 273-82.
- Uchiyama, K., M. Kawai, et al. (2006). "Gender differences in postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy." Surg Endosc **20**(3): 448-51.
- VanDenKerkhof, E. G., W. M. Hopman, et al. "Impact of perioperative pain intensity, pain qualities, and opioid use on chronic pain after surgery: a prospective cohort study." Reg Anesth Pain Med **37**(1): 19-27.

- Walder, B., M. Schafer, et al. (2001). "Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review." Acta Anaesthesiol Scand **45**(7): 795-804.
- Walker, J. S. and J. J. Carmody (1998). "Experimental pain in healthy human subjects: gender differences in nociception and in response to ibuprofen." Anesth Analg **86**(6): 1257-62.
- Wang, J. Y., J. Huang, et al. (2009). "Morphine modulation of pain processing in medial and lateral pain pathways." Mol Pain **5**: 60.
- Warfield, C. A. and C. H. Kahn (1995). "Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults." Anesthesiology **83**(5): 1090-4.
- Wu, C. L., S. R. Cohen, et al. (2005). "Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis." Anesthesiology **103**(5): 1079-88; quiz 1109-10.
- Wu, C. L., R. W. Hurley, et al. (2004). "Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients." Reg Anesth Pain Med **29**(6): 525-33; discussion 515-9.
- Zhang, Y., E. I. Eger, 2nd, et al. (2000). "Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration." Anesth Analg **91**(2): 462-6.