

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

## **DISSERTATION**

# Zur Modulierbarkeit des Schmerzerlebens bei Patienten mit Fibromyalgie und anderen Patientengruppen: Effekte von Gammahydroxybuttersäure, Opioiden und Geschlecht

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Reuter

aus München

Datum der Promotion: 08.12.2017

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
1.1	Deutschsprachige Zusammenfassung	1
1.2	Englischsprachige Zusammenfassung [ <i>Abstract</i> ]	2
<b>2</b>	<b>Einführung</b>	<b>3</b>
2.1	Schmerzerleben als biopsychosoziales Geschehen	3
2.2	Akuter versus chronischer Schmerz	4
2.3	Biopsychosoziales Konzept des chronischen Schmerzes	5
2.3.1	Somatische Faktoren	5
2.3.2	Modulation durch psychologische Faktoren	6
2.4	Behandlung chronischer Schmerzen	8
2.4.1	Medikamentöse Behandlung	8
2.4.2	Psychologische Behandlung	8
2.5	Aktuelle Problemstellungen in der Erklärung und Behandlung von Schmerzen	9
2.5.1	Hintergrund und Zielstellung von Studie 1	10
2.5.2	Hintergrund und Zielstellung von Studie 2	11
2.5.3	Hintergrund und Zielstellung von Studie 3	11
<b>3</b>	<b>Methoden</b>	<b>12</b>
3.1	Studie 1	12
3.2	Studie 2	13
3.3	Studie 3	13
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>14</b>
4.1	Studie 1	14
4.2	Studie 2	14
4.3	Studie 3	15
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>15</b>
5.1	Studie 1	15
5.2	Studie 2	16
5.3	Studie 3	16
5.4	Zusammenfassende Diskussion	16
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>18</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	
	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	
	Eingereichte Publikationen	
	Lebenslauf	
	Vollständige Publikationsliste	
	Danksagung	

# **1 Zusammenfassung**

## **1.1 Deutschsprachige Zusammenfassung**

Die Behandlung von Schmerzen ist eine zentrale Herausforderung der medizinischen Versorgung. Aktuelle Theorien gehen davon aus, dass bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen neben somatischen auch psychologische Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Entsprechend werden in der Behandlung vor allem chronischer Schmerzsyndrome neben pharmakologischen auch psychologische Interventionen eingesetzt. In dieser Dissertation werden drei Studien zusammengefasst, die den Einfluss biologischer und psychologischer Variablen auf Schmerzerleben in unterschiedlichen medizinischen Kontexten analysieren.

In der ersten Studie wurde mit einem randomisiert-placebokontrollierten Versuchsplan die Wirkung von Gammahydroxybuttersäure auf Schmerzintensität, Depressivität, physische Beeinträchtigung und Schlafqualität bei Fibromyalgie-Patientinnen untersucht. Alle Studienteilnehmerinnen erhielten außerdem eine Verhaltenstherapie im Gruppensetting. Es zeigte sich bei Patienten beider Therapiearme eine signifikante Symptomreduktion im Behandlungsverlauf, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Gammahydroxybuttersäure und Placebobehandlung. Dass Gammahydroxybuttersäure anders als in anderen Studien nicht wirksam war, wird möglicherweise durch die niedrige Dosierung in der aktuellen Studie und durch Effekte der Patientenselektion erklärt. In der zweiten Studie wurden die Nebenwirkungen einer Opioidbehandlung bei Patienten mit Schmerzen untersucht und Risikofaktoren für das Auftreten von Obstipation evaluiert. Hierbei zeigte sich, dass neben bekannten Faktoren wie weibliches Geschlecht vor allem die Dosis und das Patientenalter eine Rolle spielten. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei der Opioidbehandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen ein individualisiertes Vorgehen notwendig ist. In der dritten Studie wurde untersucht, ob sich Frauen und Männer in der vor chirurgischen Eingriffen erlebten Schmerzintensität unterscheiden und welchen Einfluss weitere demographische und klinische Merkmale haben. Die Schmerzintensität wurde mit einer visuellen Analogskala erfasst. Als potenzielle Einflussfaktoren wurden psychopathologische Symptome mit Fragebögen erfasst und routinemäßig erhobene klinische und demographische Merkmale in die Analyse einbezogen. Es zeigte sich, dass Frauen eine höhere Schmerzintensität als Männer berichten. Mit einer multiplen Regressionsanalyse wurde gezeigt, dass der Geschlechtsunterschied nicht vollständig durch die analysierten Co-Variablen erklärt werden kann. Allerdings scheinen die Geschlechtsunterschiede vom Patientenalter und von der Schwere des Eingriffs abzuhängen. Außerdem zeigte sich, dass psychopathologische Faktoren unabhängig vom Geschlecht die Schmerzintensität beeinflussen.

In der Zusammenschau dieser Studien zeigen sich Möglichkeiten und Grenzen der therapeutischen Beeinflussung von Schmerzen. Bei den untersuchten Pharmakotherapien ist das Ausmaß erwünschter und unerwünschter Wirkungen von der Dosierung und Patientenmerkmalen abhängig. Psychologische Interventionen scheinen den Behandlungserfolg zu verbessern, müssen aber hinsichtlich ihrer Interaktion mit Pharmakotherapie genauer untersucht werden. Unabhängig von Interventionen spielt das Geschlecht eine wichtige Rolle für das Schmerzerleben. Zusammenfassend legen die Studienergebnisse nahe, dass Schmerztherapien nur unter Berücksichtigung individueller psychologischer und somatischer Patientenmerkmale optimiert werden können.

## 1.2 Englischsprachige Zusammenfassung [Abstract]

The treatment of pain is a major challenge for health care. According to current theories, pain is generated and perpetuated by somatic as well as psychological factors. Therefore, treatment includes pharmacological and psychological interventions, especially for chronic conditions. This dissertation comprises three studies analyzing the influence of biological and psychological variables on the experience of pain in different medical contexts.

The first study used a randomized placebo-controlled design in order to investigate the efficacy of gamma-hydroxybutyrate on pain intensity, depression, physical impairment and sleep quality in fibromyalgia patients. All patients also received behavior therapy in a group setting. Patients of both treatment arms experienced significant symptom reduction in the course of treatment, but there was no difference between the gamma-hydroxybutyrate and the placebo groups. The failure to find effects of gamma-hydroxybutyrate as observed in earlier studies might be due to low dosage in the present study and to effects of patient selection. The second study investigated side effects of opioid treatment in patients with pain and evaluated risk factors for the emergence of constipation. It showed that beyond known risk factors like female gender, dosage and patient age predicted the emergence of constipation. The results suggest that opioid treatment of patients with chronic pain necessitates individualized procedures. The third study investigated whether women and men differ with respect to pain intensity before surgical interventions and analyzed the influence of further demographic and clinical patient characteristics. Pain intensity was assessed using a visual analog scale. Potentially influencing factors were psychopathological symptoms as assessed by various questionnaires and routine data on further clinical and demographic characteristics. Women reported higher pain intensity than men. Multiple regression analyses showed that gender differences are not fully explained by the analyzed co-variables. However, gender differences seem to depend on patient age and severity of subsequent surgery. In

addition, the results showed that psychopathological symptoms influence pain intensity independently of gender.

The synopsis of all three studies shows opportunities and limitations of therapeutically influencing pain. For the pharmacological interventions studied here, the extent of desired and undesired effects depends on dosage and patient characteristics. Psychological interventions appear to improve outcome, but need closer analysis of interaction with medication. Independently of interventions, gender plays an important role for pain experience. In summary, the study results suggest that pain related therapies may only be optimized under consideration of individual somatic and psychological patient characteristics.

## **2 Einführung**

### 2.1 Schmerzerleben als biopsychosoziales Geschehen

Phylogenetisch ist die Sensitivität für noxische Reize ein „uraltetes“ und gemeinsames Merkmal vieler Organismen. Beim Menschen gehört das Erleben von Schmerzen ontogenetisch zu den frühesten und häufigsten Erfahrungen. Schmerzen sind ein häufiges Problem und eine zentrale Herausforderung für die Gesundheitsversorgung, insbesondere wenn sie persistieren und aufrechterhaltende Faktoren zu einer chronischen Schmerzstörung führen (1). Verschiedene epidemiologische Studien zeigen eine Prävalenz chronischer Schmerzen von 17% (1, 2). Vor allem chronische Schmerzen haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Menschen und führen zu hohen direkten und indirekten Kosten im Gesundheitssystem (2).

Durch die *International Association for the Study of Pain* (IASP) werden Schmerzen als unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis beschrieben, das mit einer aktuellen oder potenziellen Gewebeschädigung verknüpft ist oder in Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. Die Definition verdeutlicht unter anderem den emotionalen Aspekt einer Schmerzerfahrung. Demnach ist Schmerz mehr als eine reine Reizwahrnehmung und die Annahme einer notwendigen kausalen Verknüpfung von Gewebeschädigung und Schmerzreaktion wird aufgegeben. Schmerz ist ein subjektives Erleben, das durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren hervorgerufen und moduliert werden kann. Die Definition der IASP ist offen für komplexe multifaktorielle Modelle der Schmerzentstehung und -aufrechterhaltung. Der Begriff „psychogener“ Schmerz, welcher eine Unterscheidung zwischen psychogenen und somatogenen Schmerzen impliziert, wird dieser Sichtweise nicht gerecht und wird deshalb in der modernen Schmerzforschung nicht mehr verwendet.

Die oben dargestellte Definition von Schmerzen legt vielmehr nahe, der Erklärung und Behandlung von Schmerzen ein biopsychosoziales Modell zugrunde zu legen. Es ist wichtig zu verstehen, welche somatischen und psychologischen Faktoren Schmerzerleben auslösen und aufrechterhalten. Auf dieser Basis können Interventionen auf somatischer und psychologischer Ebene ergriffen werden.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss verschiedener biologischer und psychologischer Variablen auf Schmerzerleben in unterschiedlichen medizinischen Kontexten analysiert. Die erste Studie untersucht mit einem randomisiert-kontrollierten Versuchsdesign den Einfluss der Gabe von Gammahydroxybuttersäure (GHB) auf Schmerzintensität bei Patienten mit Fibromyalgie, die gleichzeitig eine Verhaltenstherapie erhielten. Die zweite Studie fokussiert auf Nebenwirkungen der bei vielen Schmerzsyndromen angewendeten ambulanten Behandlung mit Opioiden. In der dritten Studie wurde der Einfluss des Geschlechts und verschiedener damit korrelierender psychologischer Merkmale auf das Erleben präoperativer Schmerzen untersucht. Die Arbeiten berühren damit unterschiedliche Aspekte des Erlebens von Schmerzen (akute vs. chronische Schmerzen), verschiedene Bedingungsfaktoren bzw. Analyseebenen (biologische und psychologische) und unterschiedliche Interventionsformen (pharmakologische und psychologische). Zum besseren Verständnis wird der Darstellung der Arbeiten deshalb ein kurzer Abriss der konzeptuellen Unterscheidung akuter und chronischer Schmerzen, biopsychosozialer Erklärungsansätze sowie pharmakologischer und psychologischer Interventionen vorangestellt.

## 2.2 Akuter versus chronischer Schmerz

Besonders die Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Schmerzen ist für das Verständnis des chronischen Schmerzes und der Grundlagen der Schmerzbehandlung entscheidend. So sollen hier Unterschiede zwischen diesen beiden Schmerzformen kurz dargestellt werden.

Von zentraler Bedeutung ist die Dauer des Schmerzerlebens. Ein akuter Schmerz ist vorübergehend. Für den chronischen Schmerz werden unterschiedliche Zeitgrenzen formuliert (3). Die *International Association for the Study of Pain* geht von einer Zeitgrenze von drei Monaten aus. Andere Autoren setzen eine Mindestdauer von sechs Monaten für chronischen Schmerz an (4). Bei akuten Schmerzen besteht meistens ein direkter Zusammenhang zwischen Gewebeschädigung durch einen exogenen schädigenden Reiz oder durch endogene Prozesse (z.B. Entzündungen). Diese enge Kopplung mit einem eindeutig bestimmbar, schädigenden Faktor liegt beim chronischen Schmerz nicht mehr vor. Nicht selten können zwar organische Schädigungsfaktoren identifiziert und diagnostiziert werden. Allerdings bestehen diese somatischen Faktoren nicht in

einem Ausmaß und Schweregrad, die das Schmerzerleben und die oftmals daraus resultierenden Beeinträchtigungen ausreichend erklären könnten. Akuter und chronischer Schmerz unterscheiden sich weiterhin in der Bedeutung und Funktion für den Organismus. Akute Schmerzen warnen den Organismus vor weiterer Schädigung und lösen heilungsförderliches Verhalten aus. Damit gehen autonome und motorische Aktivierungsreaktionen einher, die den Organismus zu Flucht oder Kampf befähigen sollen. Akuter Schmerz hat damit eine sinnvolle Warn- und Schutzfunktion für den Organismus. Beim chronischen Schmerz hingegen besteht keine Warnfunktion. Meist besteht kein klar assoziierter Auslöser, den man durch geeignete Maßnahmen beseitigen könnte. Beim akuten Schmerz ist Schmerz ein Symptom. Beim chronischen Schmerz hat sich Schmerz zu einer eigenständigen Erkrankung entwickelt (5).

Die emotionalen und kognitiven Bewertungen, die mit akuten oder chronischen Schmerzen einhergehen, sind sehr unterschiedlich. Bei akuten Schmerzen besteht meistens eine identifizierbare Ursache, die mit hoher Wahrscheinlichkeit suffizient behandelt werden kann. Der vorübergehende zeitliche Charakter des Schmerzes ist dem Betroffenen implizit klar. Die Situation wird als vorhersehbar und kontrollierbar erlebt. Die Bedrohlichkeit des Geschehens ist herabgesetzt und die damit einhergehende psychische Belastung ist gering. Beim chronischen Schmerz wird im Laufe der Zeit die Überzeugung, Kontrolle und Einfluss auf den Schmerz ausüben zu können, immer geringer. Der Schmerz wird als unvorhersehbar und unkontrollierbar wahrgenommen. Chronifizierung ist häufig mit hoher psychischer Belastung assoziiert (5).

### 2.3 Biopsychosoziales Konzept des chronischen Schmerzes

Der chronische Schmerz ist eine eigenständige Erkrankung und ein multifaktorielles Geschehen. Seine Entstehung und Aufrechterhaltung können nur im Rahmen einer biopsychosozialen Betrachtungsweise verstanden werden. Das Schmerzerleben lässt sich im Kern durch Lokalisation, Intensität, Schmerzqualität und zeitlichen Verlauf charakterisieren und wird von somatischen und psychologischen Faktoren moduliert.

#### 2.3.1 Somatische Faktoren

Bei Menschen mit chronischen Schmerzen zeigen sich eine Reihe neurobiologischer Veränderungen. Bei einer chronischen Schmerzerkrankung entwickelt sich mit einer andauernden Schmerzreizung eine Sensibilisierung von Nozizeptoren und keine Habituation (6, 7). Diese Sensibilisierungsprozesse finden sowohl am Rezeptor, als auch auf spinaler und supraspinaler Ebene statt und gehen mit einer langanhaltenden Modulation des schmerzverarbeitenden Systems einher. Funktional ist damit eine Speicherung von schmerzbezogenen Informationen im zentralen

Nervensystem (im Sinne eines Schmerzgedächtnisses) verbunden. Aufgrund dieser maladaptiven neurobiologischen Veränderungen kann eine Schmerzwahrnehmung auch ohne Reizung am peripheren Nozizeptor entstehen (8). Weiterhin spielen absteigende Bahnen eine große Rolle in der Schmerzverarbeitung, da diese Bahnen im Normalfall den nozizeptiven Einstrom hemmen können. Man geht davon aus, dass beim chronischen Schmerzsyndrom eine insuffiziente descendierende Hemmung besteht.

Insbesondere für das Verständnis des neuropathischen Schmerzes ist die neurobiologische Erkenntnis einer maladaptiven kortikalen Reorganisation bedeutsam. Die beschriebenen zentralen Sensibilisierungsprozesse sind mit einer vergrößerten Repräsentation der schmerzhaften Körperregion im somatosensorischen Kortex assoziiert (9).

### 2.3.2 Modulation durch psychologische Faktoren

Auf psychologischer Ebene lassen sich verschiedene Bereiche unterscheiden, die für eine Chronifizierung bedeutsam sind: emotionale Schmerzverarbeitung, schmerzbezogene Kognitionen und verhaltensbezogene Schmerzbewältigung (10). Auch das Bestehen komorbider psychischer Störung wie Depressionen, Angsterkrankungen und posttraumatische Belastungsstörungen spielen für die Schmerzchronifizierung eine große Rolle. Emotionale und kognitive Schmerzverarbeitung sind stark miteinander verbunden und führen zu einem funktionalen oder dysfunktionalen Umgang mit Schmerzen auf der Verhaltensebene. Es lassen sich unmittelbare schmerzbezogene Gedanken, im Sinne einer Selbstverbalisation, von übergeordneten Kognitionen unterscheiden. Dysfunktionale kognitive Verarbeitungsmuster bestehen vor allem in einer Überbewertung oder Unterbewertung der Schmerzerfahrung. Eine Überbewertung geht mit katastrophisierenden und/oder mit Hilflosigkeits- und Hoffnungslosigkeitsgedanken sowie depressiven und ängstlichen Affekten einher. Eine unterbewertende kognitive Verarbeitung ist mit bagatellisierende Gedanken und Überforderungsaffekten verbunden (11). Sehr häufig untersuchte Metakognitionen sind die sogenannten „fear-avoidance beliefs“. Darunter versteht man die übergeordnete feste Überzeugung, dass körperliche Aktivität zu Schmerzzunahme führt. Aus Angst vor Schmerzzunahme wird auf der Verhaltensebene Bewegung vermieden (12, 13). Es werden körperliche, soziale und berufliche Aktivitäten reduziert bzw. vermieden, viele Medikamente eingenommen und viele Behandlungen in Anspruch genommen. Dieses Zusammenspiel aus Kognition, Affekt und Verhalten fördert die Chronifizierung über operante Konditionierungsprozesse und über den Mechanismus der negativen Verstärkung. Viele empirische Studien zeigen, dass fear-avoidance beliefs mit einer ausgeprägt ungünstigen Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf verbunden

sind (11, 14, 15). Neben den fear-avoidance beliefs spielen auch Metakognitionen, die zum Durchhalten bei Schmerzen auffordern, die sogenannten „endurance-beliefs“, eine große Rolle. Das Durchhalteverhalten und die häufig damit verbundene Unfähigkeit schmerzabhängige Pausen zu machen führt zu physischer Überbelastung und muskulärer Überaktivität und trägt so zur Schmerzchronifizierung bei (16).

Die Komorbidität von depressiven Erkrankungen und chronischen Schmerzen ist hoch (17). Das heißt, dass Menschen mit depressiven Erkrankungen häufig unter chronischen Schmerzen leiden und umgekehrt Menschen mit chronischen Schmerzen häufig eine depressive Erkrankung entwickeln. Negative Affekte bzw. depressive Stimmungslagen gehen mit erhöhter muskulärer Aktivität einher und fördern damit Schmerz. Reduzierter Antrieb, ein zentrales Diagnosekriterium depressiver Erkrankungen, führt zu körperlicher Inaktivität und damit zur Schwächung und Abbau von Muskulatur, welche sich ebenfalls schmerzchronifizierend auswirken. Depressive Stimmungslagen sind weiterhin charakterisiert durch negatives emotionales Erleben und dysfunktionale kognitive Verarbeitungsmuster, die eine funktionale Schmerzverarbeitung schwieriger machen (18). Auch Angsterkrankungen zeigen eine hohe Komorbidität mit chronischen Schmerzen (19). Das Erleben von Angst führt zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Daraus resultiert erhöhte muskuläre Aktivität, die wiederum Schmerzen verstärkt. In ähnlicher Weise können Stressoren im beruflichen und privaten Alltag das Erleben von Schmerzen verstärken. Bedeutsame Risikofaktoren sind dabei insbesondere eine hohe psychische Belastung, geringe Entscheidungs- und Kontrollmöglichkeiten, mangelnde soziale Unterstützung am Arbeitsplatz und eine geringe Arbeitszufriedenheit (20, 21).

Will man der Komplexität von Prozessen der Schmerzchronifizierung gerecht werden, müssen neben Faktoren auf Patientenebene auch iatrogene Faktoren Berücksichtigung finden. Ein wichtiger iatrogen Faktor besteht darin, dass häufig viele diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden, die zu einseitigen und häufig falsch positiven Ursachenzuschreibungen führen. Oftmals führen Befunde noch nicht einmal zu neuen Therapiemaßnahmen, die der Patient jedoch dringend erwartet. Es werden einseitig somatische Krankheitskonzepte vermittelt und dabei psychologische und soziale Faktoren der Schmerzentstehung und – aufrechterhaltung sowie der Gesundung vernachlässigt. Auch inadäquate Medikation kann zur Schmerzchronifizierung beitragen. Insbesondere die Verschreibung mehrerer Analgetika der gleichen Substanzgruppe, schmerzkontingente statt zeitkontingente Medikamenteneinnahme und die Verschreibung von Opioiden ohne Indikation führen häufig zu erheblichen Folgeproblemen (22).

## 2.4 Behandlung chronischer Schmerzen

Aufgrund der multifaktoriellen Entstehung und Aufrechterhaltung des chronischen Schmerzes haben sich multimodale Behandlungsprogramme, die neben Einzelaspekten auch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren adressieren, als effektiv erwiesen (23). Eine multimodale Schmerztherapie kombiniert medikamentöse und nichtmedikamentöse Verfahren, die nachfolgend kurz dargestellt werden sollen.

### 2.4.1 Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Behandlung ist eine wichtige Säule der Therapie chronischer Schmerzen, sollte jedoch in ein multimodales Behandlungssetting eingebettet sein. Die medikamentöse Schmerztherapie, bei anhaltenden Schmerzen und intaktem nozizeptiven System, erfolgt nach dem Dreistufenschema der World Health Organization (WHO). Analgetika nach WHO Stufe I sind peripher wirksame Analgetika, sogenannte Nichtopioid-Analgetika, wie z.B. Azetylsalizylsäure, Ibuprofen, Diclofenac, Paracetamol, Metamizol und COX2-Inhibitoren. Analgetika nach WHO Stufe II sind schwach wirksame Opioide, wie z.B. Tramal, Tilidin / Naloxon und Codein. Analgetika nach WHO Stufe III sind stark wirksame Opioide, wie z.B. Morphin, Fentanyl, Methadon, Hydromorphon und Oxycodon. Bei Verletzungen des nozizeptiven Systems kann es zu neuropathischen Schmerzen kommen. Bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen ist eine Therapie mit Analgetika meist nicht ausreichend und es kommen sogenannte Koanalgetika, Antidepressiva und Antikonvulsiva, zum Einsatz.

### 2.4.2 Psychologische Behandlung

Psychologische Behandlung bei chronischen Schmerzen hat das Ziel, Lebensqualität zu verbessern, psychische Beeinträchtigung abzubauen und Schmerzverarbeitung funktionaler zu gestalten. Die wichtigsten evidenzbasierten psychologischen Behandlungen bei chronischen Schmerzen sind kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und Entspannungsverfahren. Die Akzeptanz- und Commitment Therapie (ACT) hat bezüglich einzelner Outcome-Parameter Wirksamkeitsnachweise erzielen können.

Der KVT ist ein kognitives Modell zugrunde gelegt, deren zentrale Annahme darin besteht, dass das Erleben von Menschen durch Gedanken, innere Bewertungen und Einstellungen geprägt ist. Kognitionen, Emotionen und Verhaltensweisen stehen in wechselseitiger Beziehung zueinander. So kann eine Veränderung gedanklicher Verarbeitung zu funktionaleren Gefühlen und Verhaltensweisen führen. Dementsprechend hat die Veränderung dysfunktionaler schmerzbezogener

Kognitionen einen hohen Stellenwert. In der KVT spielt auch die Bearbeitung operanter Aspekte der Schmerzaufrechterhaltung eine wichtige Rolle. Dem operanten Modell folgend, wirken sich die Konsequenzen von Verhaltensweisen verstärkend oder löschend auf diese Verhaltensweisen aus (24). Die Veränderung der Konsequenzen, die Schmerzpatienten z.B. von wichtigen Bezugspersonen erfahren, ist wichtig, um Schmerzverhalten abzubauen. Zu Beginn einer schmerzpsychotherapeutischen Behandlung erfolgt häufig eine Erweiterung der somatischen Betrachtungsweise des Patienten um psychosoziale Aspekte, welche mit zur Schmerzchronifizierung geführt haben und diese mit aufrechterhalten. Zentrale Ziele einer schmerzfokussierten verhaltenstherapeutischen Behandlung sind: Akzeptanz eines realistischen Therapiezieles in Bezug auf Schmerz, Analyse und Veränderung schmerzfördernder Bedingungen, Herstellung eines adäquaten Gleichgewichts aus Ruhe und Aktivität, Erlernen von Entspannungsverfahren und der Abbau angstmotivierter Vermeidung, aber auch unangemessener Durchhaltetendenzen. Die Wirksamkeit der KVT ist vielfach belegt und zeigt mittlere Effektstärken (Cohen's  $d = 0.4 - 0.65$ ). Studien zeigen Verbesserungen in den Parametern Schmerzverhalten, Alltagsbeeinträchtigung, Stimmung, schmerzbezogene Kognitionen, Schmerzintensität und Schmerzdauer (25, 26, 27).

In der Akzeptanz- und Commitment Therapie (ACT) werden verhaltenstherapeutische Techniken mit achtsamkeits- und akzeptanzbasierten Strategien und Interventionen zur Wert- und Zielklärung kombiniert. Im Gegensatz zur KVT versucht man den Schmerz nicht zu verändern, sondern ihn, durch Erlernen von Achtsamkeit, zu akzeptieren. In der ACT wird unter anderem angenommen, dass die Vermeidung von Schmerzen oder Versuche Schmerzen zu kontrollieren, nicht oder nur kurz wirkt und mit einem erheblichen Verlust an Lebensqualität einhergeht. Aus diesem Blickwinkel heraus soll eine akzeptierende Haltung gegenüber dem Schmerz zu weniger innerer Reibung sowie mehr psychischer Flexibilität führen und ziel- und wertgerichtetes Handeln ermöglichen. Die Überblicksarbeit von Hughes (2016) zeigt, dass ACT bei chronischen Schmerzen signifikante Verbesserungen erzielen kann (28). Die größten Effekte waren hinsichtlich der Outcome-Parameter Schmerzakzeptanz und psychische Flexibilität zu beobachten. Außerdem zeigten sich moderate Effekte für physische Beeinträchtigung. Beim Parameter Schmerzintensität lassen sich keine signifikanten Veränderungen zeigen.

## 2.5 Aktuelle Problemstellungen in der Erklärung und Behandlung von Schmerzen

Die Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, stellt eine Herausforderung dar und macht ein interdisziplinäres Setting notwendig. Es bestehen wirksame Behandlungsansätze. Trotzdem werden viele Schmerzpatienten zum Teil noch nicht zufriedenstellend

behandelt. Etablierte pharmakologische Behandlungen weisen zum Teil viele Nebenwirkungen auf und sind dadurch limitiert. Hier fehlt es an Untersuchungen, die herausarbeiten, welche Patienten unter Nebenwirkungen leiden werden und welche Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen bestehen. Darüber hinaus gibt es Erkrankungen, die mit chronischen Schmerzen einhergehen, für die noch keine zufriedenstellende pharmakologische Behandlung verfügbar ist. Ein Beispiel hierfür ist das Fibromyalgiesyndrom (FMS), bei dem pharmakologische Behandlungsoptionen limitiert sind. In neuerer Zeit gibt es vielversprechende Befunde zur Wirksamkeit von Gammahydroxybuttersäure (GHB) bei Fibromyalgie. In diesen Untersuchungen wurde GHB in mittlerer und zum Teil höherer Dosis verabreicht. Trotz evidenter Effekte auf Schmerzintensität oder physische Beeinträchtigung ist man aufgrund des hohen Missbrauchspotentials der Substanz zurückhaltend, GHB therapeutisch einzusetzen. Wichtig wäre, Fragen bezüglich der Dosierung von GHB zu evaluieren. Es fehlen Studien, die Effekte von GHB in niedrigerer Dosierung untersuchen. Unabhängig von spezifischen Interventionen zeigen sich auch Lücken in den Grundlagen des Schmerzverständnisses. Insbesondere die Frage nach der Beeinflussung des Schmerzerlebens durch Personenmerkmale ist bislang nicht zufriedenstellend bearbeitet. Ein besseres Verständnis von Personenmerkmalen könnte das Verstehen von Bedingungsfaktoren für Schmerz erweitern und eine an die individuellen Patientenmerkmale angepasste Schmerzbehandlung ermöglichen.

Zur Verbesserung des Wissenstandes bezüglich der genannten Problemstellungen wurden im Rahmen dieser Dissertation drei Studien durchgeführt. Ihre jeweils spezifischen theoretischen und empirischen Hintergründe und Fragestellungen werden im Folgenden dargestellt.

### 2.5.1 Hintergrund und Zielstellung von Studie 1

Nach den aktuellen Kriterien des American College for Rheumatology (ACR) von 2010 ist Fibromyalgie sowohl durch chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen, mit zum Teil wechselnder Lokalisation, als auch durch die Trias von Schmerz, Schlafstörungen und Erschöpfung gekennzeichnet. Trotz multimodal ausgerichteter Behandlungsmöglichkeiten persistieren bei den meisten Fibromyalgie-Patienten die Beschwerden und die physischen Beeinträchtigungen im Langzeitverlauf. Ätiologie und Pathogenese des Fibromyalgie-Syndroms sind bislang nicht hinreichend geklärt. Endokrinologisch wurden Auffälligkeiten der Schilddrüse-, der Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinden-Achse und des Wachstumshormons bzw. insulinähnlichen Wachstumsfaktors beschrieben. Viele Studien belegen Schlafauffälligkeiten bei Fibromyalgie-Patienten. Gammahydroxybuttersäure (GHB) ist eine Substanz, die potentiell den Schlaf verbessert und auch die Wachstumshormon-Ausschüttung erhöht. Die Studienlage zeigt

signifikante positive Effekte einer GHB Applikation in mittlerer Dosierung bei FMS auf Schmerzintensität, sowie fibromyalgiespezifische Parameter wie Schlaf, physische Beeinträchtigung und Erschöpfung. Bislang fehlen jedoch Informationen über eine Wirkung von GHB auf FMS im niedrigen Dosisbereich. Vor diesem Hintergrund war es Ziel der Studie zu untersuchen, ob GHB in niedriger Dosierung bei ambulanten FMS Patienten zu einer Verbesserung der Schmerzintensität führt, sich affektive Verstimmung, physische Beeinträchtigung und Schlafqualität verbessern.

### 2.5.2 Hintergrund und Zielstellung von Studie 2

Bei Patienten, die mit einem Opioid behandelt werden, können viele arzneimittel-assoziierte Nebenwirkungen auftreten. Neben Übelkeit, Erbrechen, Sedierung, Verwirrtheitszuständen und Miosis, sind gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Obstipation, die häufigste Nebenwirkung bei Anwendung von Opioiden. Die Angaben zur Inzidenz der Obstipation schwankt zwischen 0% und 60%, in Abhängigkeit der Definition von Obstipation. Obstipation geht nicht nur mit Einschränkungen der Lebensqualität einher, sondern auch mit einer Steigerung morbiditätsassoziiierter Therapiekosten aufgrund Nebenwirkungen, die durch die Opioidaufnahme entstehen. Es bestehen Empfehlungen zur generellen, prophylaktischen Laxaneseinnahme für alle opioidbehandelten Patienten, aber auch Empfehlungen zur spezifischen Behandlung von Patienten, die Risikofaktoren, wie z.B. weibliches Geschlecht oder höheres Lebensalter, aufweisen. Pathophysiologisch wird angenommen, dass der Obstipation eine Aktivierung lokaler  $\mu$ -Rezeptoren auf Neuronen des Plexus myentericus und submucosus zugrunde liegt. Obstipation wird prophylaktisch oder therapeutisch mit Laxantien oder naloxonhaltigen Präparaten behandelt. Gegenstand dieser Untersuchung war es, die Inzidenz von Obstipation in einer Stichprobe von Schmerzpatienten mit ambulanter Opioidtherapie zu beschreiben und die Risikofaktoren für das Auftreten von Obstipation zu evaluieren.

### 2.5.3 Hintergrund und Zielstellung von Studie 3

Eine Reihe experimenteller Studien zeigen bedeutsame Unterschiede in der Wahrnehmung von Schmerzen zwischen Frauen und Männern, die häufig mit Unterschieden in den Hormonsystemen in Verbindung gebracht wurden. Experimentelle Befunde können nicht ohne weiteres in den klinischen Kontext übertragen werden, sondern Studien zeigen zum Teil heterogene Ergebnisse. In einigen Studien zeigten sich höhere postoperative Schmerzintensitäten bei Männern, in anderen Studien jedoch bei Frauen. Viele Untersuchungen sind limitiert, da Aussagen zu präoperativen Schmerzintensitäten bei Frauen und Männern und zu assoziierten psychologischen Parame-

tern fehlen, obwohl viele Studien einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen psychologischen Parameter, wie Angst, Depression und Substanzmissbrauch, aufzeigen. Vor diesem Hintergrund war das Ziel der Studie zu untersuchen, ob sich weibliche und männliche Patienten in den Angaben zu präoperativen Schmerzen unterscheiden, bei Erfassung relevanter psychologischer und somatischer Parameter.

### **3 Methoden**

#### **3.1 Studie 1**

Bei der durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte und doppelblinde klinische Pilotstudie. Die Datenerhebung erfolgte prospektiv. Einschlusskriterien waren eine gesicherte Fibromyalgie-Diagnose, entsprechend den Kriterien des ACR, weibliches Geschlecht, Beherrschung der deutschen Sprache, Therapiemotivation und eine schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, schwere psychiatrische Erkrankungen (z.B. Schizophrenie, schwere depressive Episode), Einnahme sedierender Medikamente (Sedativa, Hypnotika), Einnahme von Opioiden, laufendes Rentenverfahren, Alter unter 18 und über 80 Jahre, arterieller Hypertonus und spezifische körperliche Erkrankungen (wie z.B. Epilepsie, schwere Nierenfunktionsstörung, Tumorerkrankungen). Die ambulanten Patientinnen wurden prospektiv randomisiert zwei Gruppen zugewiesen und nahmen über einen Zeitraum von 15 Wochen entweder GHB oder ein Placebo ein. In der GHB-Gruppe erhielten die Patientinnen Somsanit® Lösung (1ml enthält 4-Hydroxybuttersäure (GHB), Natriumsalz 0,2423g) in einer Dosierung von 25mg/kg Körpergewicht zur Nacht. Entsprechend diesem Protokoll erhielten die Patientinnen in der Kontrollgruppe ein Placebo, das aus isotonischer Kochsalzlösung bestand und in gleicher Dosierung wie GHB (25mg/kg) eingenommen wurde. Während des Studienzeitraumes nahmen alle Patientinnen an einer 15-wöchigen operant-verhaltenstherapeutischen Schmerztherapie in Gruppen teil. Es fanden insgesamt fünf Fragebogen-Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten statt. Es wurden Schmerzintensität, affektive Verstimmung und physische Beeinträchtigung als primäre Studien-Parameter und Schlafqualität als sekundärer Parameter erfasst. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der serologischen Wachstumshormonkonzentration zur Baseline und nach Abschluss der Interventionsphase. Um die Sicherheit der Studienteilnehmerinnen bewerten zu können, wurden unerwünschte Ereignisse erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte als Per-Protocol-Analyse. Für alle Parameter wurde pro Untersuchungszeitpunkt und Gruppe ein Median, sowie der Mittelwert mit zugehörigem Streuungsmaß gebildet. Signifikanzprüfungen er-

folgten mittels Mann-Whitney-U-Test. Binäre Parameter wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben und für die Signifikanztestung der exakte Test nach Fischer angewendet. Die Auswertung zum Verlauf von Variablen erfolgte mit einer nichtparametrischen longitudinalen Datenanalyse in einem zweifaktoriellen Design nach Brunner.

### 3.2 Studie 2

Bei dieser Untersuchung handelte es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Erwachsene Patienten mit ambulanter Opioidtherapie, über mindestens vier Wochen, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren Patienten mit Erkrankungen, die zu einer erheblichen Beeinflussung der Stuhlfrequenz führten und Patienten mit einer intrathekalen Opioidtherapie. Basierend auf den Behandlungsdokumentationen der eingeschlossenen Patienten, wurde die Schmerzintensität als mittlere Schmerzstärke während der letzten vier Wochen auf einer numerischen Skala von 0-10 (NRS) gemessen. Es wurde die zentrale, im therapeutischen Mittelpunkt stehende, Schmerzcharakteristik erfasst und entsprechend der Leitlinie, Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS), erfolgte eine Berechnung der Morphinäquivalente. Zur Definition von Obstipation dienten die ROM-III-Kriterien. Prüfungen auf statistische Signifikanz erfolgten mit dem exakten  $\chi^2$  – oder Mann-Whitney-Test. Zusätzlich wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

### 3.3 Studie 3

Diese prospektive klinische Beobachtungsstudie ist Teil des Forschungsprojektes *Brückenintervention in der Anästhesiologie* (BRIA). Eingeschlossen werden konnten Patienten der Prämedikationsambulanz über 18 Jahre, die schriftlich in die Studie eingewilligt haben. Ausschlusskriterien waren Notfalloperationen oder Operationen mit dringender Indikation, Patienten, die nicht an der prämedizinischen Untersuchung teilnehmen konnten, unzureichende Deutschkenntnisse, Klinikpersonal, Patienten, die unter Polizeigewahrsam stehen, betreute Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Geschäftsfähigkeit. Die Studienteilnehmer bearbeiteten elektronischen Fragebögen zu sozialen und psychologischen Faktoren, wie auch schmerzbezogene Fragen. Die medizinischen Daten wurden aus dem Datenerfassungssystem der Klinik entnommen. Details der erhobenen psychologischen und medizinischen Parameter können beim BRIA Projekt nachgelesen werden. Als primärer Endpunkt wurde die aktuelle präoperative Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 100 erfasst. In einem ersten Schritt wurde mit Hilfe univariater Analysen geprüft, ob sich Frauen und Männern in der präoperativen Schmerzintensität, sowie in soziodemographischen und medizinischen Merkmalen unterscheiden. In einem

zweiten Schritt wurde geprüft, ob Geschlecht die Schmerzintensität auch dann prädiziert, wenn relevante psychologische und medizinische Kovariablen, in denen sich Männer und Frauen unterscheiden, kontrolliert werden.

## **4 Ergebnisse**

### 4.1 Studie 1

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Das heißt, dass die Gabe von GHB nicht zu einer signifikanten Verbesserung von Schmerzintensität, affektiver Verstimmung, physischer Beeinträchtigung oder Schlafqualität im Vergleich zu einem Placebo führte. Betrachtet man alle Studienteilnehmerinnen, unabhängig von der Gabe von GHB, zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung der Parameter vom Zeitpunkt der Baseline bis zum Ende des Interventionszeitraumes. Diese Effekte sind nicht signifikant, entsprechen jedoch mittlere Effektstärken (Cohen's  $d$ : 0,45 bis 0,75). Die Analyse zu den Wachstumshormonkonzentrationen im Blut zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Gabe von GHB führte demnach nicht zu einer stärkeren Ausschüttung von Wachstumshormon im Vergleich zur Placebobedingung. Auch zeigten sich keine signifikanten Veränderungen bezüglich des Wachstumshormons über den zeitlichen Verlauf hinweg.

### 4.2 Studie 2

Insgesamt konnten 171 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die Inzidenz von Obstipation, entsprechend der ROM-III-Kriterien, betrug 49%. 14% der Patienten wiesen trotz Behandlung mit Laxantien, Symptome einer Obstipation auf. 35% der Patienten erreichten unter Laxantien eine Symptomkontrolle. Insgesamt 51% der Studienpopulation gaben keinerlei aktuellen Probleme mit Obstipation unter ambulanter Opioidtherapie an, auch ohne Einnahme von Laxantien. In der Studienpopulation wendeten 47% der Patienten unter Opioidtherapie regelmäßig Laxantien an. Insgesamt 78% der Patienten mit Laxantherapie erreichten eine Symptomkontrolle. Die drei häufigsten eingenommenen Opioidpräparate waren Hydromorphon, Tapentadol und eine fixe Kombination Oxycodon und Naloxon. Im Median wurden Opioide in einer Dosierung von 90mg pro Tag eingenommen. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Obstipation von der Opioiddosierung abhängt. Mit steigender Dosis steigt auch das Risiko für Obstipation signifikant an. Weitere Einflussfaktoren sind das Alter der Patienten und der Wirkstoff. Dauer der Opioidtherapie, Applikationsart, Geschlecht und Behandlung mit Koanalgetika hatten jedoch keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens

von Obstipation. In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte unter Einbeziehung aller untersuchten Faktoren gezeigt werden, dass die orale Morphinäquivalenzdosis, unabhängig von allen betrachteten Kofaktoren, statistisch signifikant mit der Wahrscheinlichkeit einer Obstipation assoziiert bleibt.

#### 4.3 Studie 3

Es konnten 1487 Frauen und 1555 Männer in die Studie eingeschlossen werden. Die Angaben zur aktuellen präoperativen Schmerzintensität waren zwischen Frauen und Männern signifikant unterschiedlich. Frauen gaben im Median auf der visuellen Analogskala eine Schmerzintensität von 30 und Männer im Median eine Schmerzintensität von 21 an. In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich weibliches Geschlecht als ein statistisch signifikanter Prädiktor für Schmerzintensität, der unabhängig von anderen Variablen, die zwischen Frauen und Männern differenzieren, mit präoperativer Schmerzintensität assoziiert ist. Ab dem 40. Lebensjahr zeigten sich signifikante Unterschiede in den Angaben zur präoperativen Schmerzintensität, die mit zunehmenden Alter größer wurden. Patienten mit großen bevorstehenden Operationen gaben höhere Schmerzintensitäten an, unabhängig von Geschlecht. Bei kleineren Operationen gaben Frauen signifikant höhere Schmerzen im Vergleich zu Männern an. Weiterhin bestand auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen klinisch relevanter Angst- oder Depressionsproblematik und Schmerzintensität, bei beiden Geschlechtern. Patienten mit klinisch relevanter Angst oder Depression zeigten höhere präoperative Schmerzintensitäten.

### 5 Diskussion

#### 5.1 Studie 1

Die Untersuchung zeigte, dass niedrig dosiertes GHB bei ambulanten Patientinnen mit FMS keine Verbesserung der klinischen Symptome erreichte. Dies steht im Widerspruch zu früheren Studien, die eine Schmerzreduktion durch GHB nahelegen. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied zu früheren Studien könnte die in der aktuellen Studie niedrigere Dosierung darstellen. Es ist aber auch denkbar, dass die Studien sich im Hinblick auf nicht kontrollierte Patientenmerkmale unterscheiden. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass nur Fibromyalgie-Patienten mit spezifischen endokrinologischen (Defizienz des insulinähnlichen Wachstumsfaktor-1) oder polysomnographischen (mindestens 30% Alpha-Intrusion während des Non-REM-Schlafes) Merkmalen von einer Behandlung mit Wachstumshormon profitierten. Da auch die Wirkung von GHB über eine erhöhte Ausschüttung von GH vermittelt werden soll, könnten diese Patienten-

merkmale auch die Effekte einer GHB-Behandlung moderieren. Zu prüfen wäre also, ob GHB in niedriger Dosierung in dieser spezifischen Subgruppe wirksam ist.

## 5.2 Studie 2

Diese Untersuchung zeigte, dass Obstipation bei Patienten mit Opioidtherapie zu einer der wesentlichen unerwünschten Nebenwirkungen gehört, die nicht im Behandlungsverlauf sistiert. Weiterhin zeigte sich, dass Obstipation offensichtlich nicht über den gesamten Behandlungszeitraum besteht. Vor diesem Hintergrund und insbesondere unter Berücksichtigung patientenindividueller Risikofaktoren, sollte eine bedarfsgerechte Verschreibung von Laxantien statt einer prophylaktischen Daueranwendung in Erwägung gezogen werden.

## 5.3 Studie 3

Diese Untersuchung zeigte, dass Frauen und Männer sich signifikant in der präoperativen Schmerzintensität unterscheiden. Weibliches Geschlecht ist, unabhängig von anderen Faktoren, statistisch signifikant mit höherer Schmerzintensität assoziiert. Insbesondere die Faktoren Altersgruppe und Schweregrad einer bevorstehenden Operation sind relevante Einflussgrößen auf geschlechtsbezogene Unterschiede in der Schmerzintensität. Die Tatsache, dass mit zunehmendem Alter der Unterschied in der Schmerzintensität zwischen den Geschlechtern größer wird, widerspricht der pathophysiologischen Hypothese, dass Geschlechtshormone die höhere Schmerzintensität bei Frauen erklären könnte. Neuronale Strukturen und deren Verbindungen, wie auch psychosoziale Faktoren könnten bedeutsam sein. Die genauen Gründe für die geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Schmerzintensität sind noch nicht hinreichend verstanden. Mit einem besseren Verständnis dieser Hintergründe, könnten auch bei perioperativen Interventionen geschlechtsspezifische Besonderheiten Berücksichtigung finden und Patientenbehandlung verbessert werden.

## 5.4 Zusammenfassende Diskussion

Gemeinsames Merkmal aller drei Studien ist eine Untersuchung modulierender Effekte auf das Erleben von Schmerzen. Die erste Studie untersucht Wirkungen von GHB bei Patientinnen mit Fibromyalgie. Die zweite Studie fokussiert auf Nebenwirkungen der bei vielen Schmerzsyndromen angewendeten ambulanten Behandlung mit Opioiden. In der dritten Studie wurde der Einfluss des Geschlechts und verschiedener damit korrelierender psychologischer Merkmale auf das Erleben präoperativer Schmerzen untersucht.

Die erste Studie zeigt beispielhaft, dass eine pharmakologische Behandlung chronischer Schmerzen, die sich unter bestimmten Bedingungen als wirksam erwiesen hat, unter anderen Bedingungen ineffektiv sein kann. Dabei könnte eine für das Ausbleiben eines Effektes in dieser Studie relevante Bedingung in der relativ niedrigen Dosierung liegen. Eine weitere Erklärung für die unterschiedliche Wirksamkeit der GHB-Behandlung in verschiedenen Studien bezieht sich auf möglicherweise moderierende Patientenmerkmale. Die unter 6.1 diskutierten Befunde lassen vermuten, dass nur eine Subgruppe von Patienten mit bestimmten endokrinologischen oder polysomnographischen Merkmalen von der GHB-Gabe profitiert. Dass eine Berücksichtigung spezifischer Merkmale nicht nur für Wirkungen von pharmakologischen Behandlungen wichtig sein könnte, sondern auch für Nebenwirkungen, zeigt die zweite Studie. Offenbar ist auch das Auftreten von Obstipation einerseits von der Dosis und andererseits von Patientenmerkmalen (hier Alter) abhängig. Zusammengenommen sind die beiden Studien Beispiele dafür, dass erwünschte und unerwünschte Effekte pharmakologischer Behandlungen von vielfältigen Bedingungsfaktoren, insbesondere aber von der Dosierung und jeweils spezifischen Patientenmerkmalen abhängig sind. Die Kenntnis der spezifischen Bedingungsfaktoren für die Wirksamkeit einer Behandlung und das Auftreten unerwünschter Wirkungen ist von großer Bedeutung für eine individualisierte und patientengerechte Pharmakotherapie chronischer Schmerzsyndrome.

Auch die dritte Studie untersucht den Einfluss eines modulierenden Faktors, das Geschlecht, auf Schmerzintensität. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass weibliches Geschlecht mit höheren präoperativen Schmerzen assoziiert ist. Das Ergebnis zeigt, dass das Geschlecht der Patienten für das Schmerzerleben und damit möglicherweise auch für die Behandlung von Schmerzsyndromen eine wichtige Rolle spielt und zukünftig stärker berücksichtigt werden sollte (z.B. im perioperativen Schmerzmanagement).

Weiterhin findet in den ersten beiden Studien eine Auseinandersetzung mit Möglichkeiten, aber auch Grenzen pharmakologischer Behandlung statt. GHB und Opioide haben neben erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Nebenwirkungen. Bei der Einnahme zentral nervös wirksamer Medikamente sollte immer eine kritische Risiko-Nutzen-Abwägung diskutiert werden, da Risiken wie Substanzmissbrauch, Fehlgebrauch und potentielle Überdosierungen bestehen. In der ersten Studie wurde neben der Prüfung einer potentiellen pharmakologischen Option als ergänzende Maßnahme eine kognitive Verhaltenstherapie durchgeführt. Möglicherweise ist der Trend zur Symptomreduktion in GHB- und Placebogruppe auf diese Intervention zurückzuführen. Obwohl die Wirksamkeit der KVT mit dem hier verwendeten Versuchsplan nicht überprüft werden konnte, sprechen die aus anderen Studien vorliegenden Befunde zur Wirksamkeit von KVT bei

chronischen Schmerzen dafür, sie ergänzend zur Pharmakotherapie chronischer Schmerzen anzubieten. Allerdings ist insbesondere die Interaktion pharmakologischer und psychotherapeutischer Interventionen noch nicht ausreichend untersucht. Dies sollte bei der Planung zukünftiger Interventionsstudien stärker berücksichtigt werden.

## 6 Literatur

- 1 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
- 2 Wolff R, Clar C, Lerch C, Kleijnen J. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Germany. *Schmerz*. 2011;25(1):26-44.
- 3 Raspe H, Huppe A, Matthis C. Theories and models of chronicity: on the way to a broader definition of chronic back pain. *Schmerz*. 2003;17(5):359-66.
- 4 Striebel HW, Frank G, Philippi W, Fischer A, Böhm U, Schwagmeier R. Therapie chronischer Schmerzen: Ein praktischer Leitfaden. Schattauer. Stuttgart. 2002.
- 5 Kröner-Herwig B, Frettlöh J, Klinger R, Nilges P. Schmerzpsychotherapie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. 2011.
- 6 Kleinbohl D, Holz R, Moltner A, Rommel C, Weber C, Osswald PM. Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain*. 1999;81(1-2):35-43.
- 7 Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2001;91(1-2):165-75.
- 8 Sandkuhler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain*. 2000;88(2):113-8.
- 9 Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*. 1997; 7;224(1):5-8.
- 10 Hasenbring M, Hallner D, Klasen B. Psychological mechanisms in the transition from acute to chronic pain: over- or underrated?. *Schmerz*. 2001;15(6):442-7.
- 11 Hasenbring MI, Verbunt JA. Fear-avoidance and endurance-related responses to pain: new models of behavior and their consequences for clinical practice. *Clin J Pain*. 2010;26(9):747-53.
- 12 Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*. 1993;52(2):157-68.
- 13 Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Held U, Weiser S, Bachmann LM, Brunner F. Fear-avoidance beliefs-a moderator of treatment efficacy in patients with low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2014;1;14(11):2658-78.

- 14 Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med.* 2007;30(1):77-94.
- 15 Pflingsten M, Leibing E, Harter W, Kröner-Herwig B, Hempel D, Kronshage U, Hildebrandt J. Fear-avoidance behavior and anticipation of pain in patients with chronic low back pain: a randomized controlled study. *Pain Med.* 2001;2(4):259-66.
- 16 Hasenbring MI, Chehadi O, Titze C, Kreddig N. Fear and anxiety in the transition from acute to chronic pain: there is evidence for endurance besides avoidance. *Pain Manag.* 2014;4(5):363-74.
- 17 Poole H, White S, Blake C, Murphy P, Bramwell R. Depression in chronic pain patients: prevalence and measurement. *Pain Pract.* 2009;9(3):173-80.
- 18 Goesling J, Clauw DJ, Hassett AL. Pain and depression: an integrative review of neurobiological and psychological factors. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(12):421.
- 19 Bandelow B. Generalized Anxiety Disorder and Pain. *Mod Trends Pharmacopsychiatri.* 2015;30:153-65.
- 20 Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;15;25(16):2114-25.
- 21 Kopec JA, Sayre EC. Work-related psychosocial factors and chronic pain: a prospective cohort study in Canadian workers. *J Occup Environ Med.* 2004;46(12):1263-71.
- 22 Kouyanou K, Pither CE, Rabe-Hesketh S, Wessely S. A comparative study of iatrogenesis, medication abuse, and psychiatric morbidity in chronic pain patients with and without medically explained symptoms. *Pain.* 1998;76(3):417-26.
- 23 Dale R, Stacey B. Multimodal Treatment of Chronic Pain. *Med Clin North Am.* 2016;100(1):55-64.
- 24 Fordyce WE. Operant conditioning as a treatment method in management of selected chronic pain problems. *Northwest Med.* 1970;69(8):580-1.
- 25 Gatchel RJ, Okifuji A. Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *J Pain.* 2006;7(11):779-93.
- 26 Knoerl R, Lavoie Smith EM, Weisberg J. Chronic Pain and Cognitive Behavioral Therapy: An Integrative Review. *West J Nurs Res.* 2016;38(5):596-628.
- 27 Kaiser RS, Mooreville M, Kannan K. Psychological Interventions for the Management of Chronic Pain: a Review of Current Evidence. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(9):43.
- 28 Hughes LS, Clark J, Colclough JA, Dale E, McMillan D. Acceptance and Commitment Therapy (ACT) for Chronic Pain: A systematic Review and Meta-analyses. *Clin J Pain.* 2016.

## 7 Anhang

Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eingereichte Publikationen

- Reuter E, Tafelski S, Thieme K, West C, Haase U, Beck L, Schäfer M, Spies C.  
Treating fibromyalgia-syndrome with gamma-hydroxybutyrate: a randomized controlled study. Schmerz. In press.

Erratum (nachträglich eingereicht):

Reuter E, Tafelski S, Thieme K, West C, Haase U, Beck L, Schäfer M, Spies C.  
Erratum to: Treating fibromyalgia-syndrome with gamma-hydroxybutyrate: a randomized controlled study. Schmerz. 2017 Aug; 31(4): 407-412

- Tafelski S, Beutlhauser T, Bellin F, Reuter E, Fritzsche T, West C, Schäfer M.  
Incidence of constipation in patients with outpatient opioid therapy. Schmerz. 2016 Apr;30(2):158-65.
- Tafelski S, Kerper LF, Salz AL, Spies C, Reuter E, Nachtigall I, Schäfer M, Krannich A, Krampe H. Prospective clinical observational study evaluating gender-associated differences of preoperative pain intensity. Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(27):e4077.

Lebenslauf

Vollständige Publikationsliste

Danksagung

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eva Reuter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zur Modulierbarkeit des Schmerzerlebens bei Patienten mit Fibromyalgie und anderen Patientengruppen: Effekte von Gammahydroxybuttersäure, Opioiden und Geschlecht“ 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](http://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 den ausgewählten Publikationen 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 unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Eva Reuter hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Reuter E., Tafelski S., Thieme K., West C., Haase U., Beck L., Schäfer M., Spies C., Treating fibromyalgia-syndrome with gamma-hydroxybutyrate: a randomized controlled study, Schmerz, 2016, In press

Beitrag an der Publikation: 85%

Beitrag im Einzelnen: Erarbeitung der Fragestellung, Patientenrekrutierung, Datenerhebung, Erstellung der Datenmatrix und Dateneingabe, Dateninterpretation und statistische Analyse der Daten unter Supervision und Mithilfe von Prof. Dr. Wernecke, selbständige Erstellung des Manuskripts, Finalisierung, Submission unter Einbeziehung von Coautoren, Editor und Reviewer des Journals „Der Schmerz“

Publikation 2: Tafelski S., Beutlhauser T., Bellin F., Reuter E., Fritzsche T., West C., Schäfer M., Incidence of constipation in patients with outpatient opioid therapy, Schmerz, 2016

Beitrag an der Publikation: 30%

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Daten, Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts, Mitwirkung bei der Submission des Manuskriptes.

Publikation 3: Tafelski S., Kerper L. F., Salz A.-L., Spies C., Reuter E., Nachtigall I., Schäfer M., Krannich A., Krampe H., Prospective clinical observational study evaluating gender-differences of preoperative pain intensity, Medicine, 2016

Beitrag an der Publikation: 20%

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Daten, Korrektur und Überarbeitung des Manuskripts, Mitwirkung bei der Submission des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

## **Publikation 1**

Reuter E, Tafelski S, Thieme K, West C, Haase U, Beck L, Schäfer M, Spies C. Treating fibromyalgia-syndrome with gamma-hydroxybutyrate: a randomized controlled study. Schmerz. In press.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-016-0166-x>

## **Publikation 1 - Erratum**

Reuter E, Tafelski S, Thieme K, West C, Haase U, Beck L, Schäfer M, Spies C. Erratum to:  
Treating fibromyalgia-syndrome with gamma-hydroxybutyrate: a randomized controlled  
study. *Schmerz*. 2017 Aug; 31(4): 407-412

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-017-0232-z>

## **Publikation 2**

Tafelski S, Beuthauser T, Bellin F, Reuter E, Fritzsche T, West C, Schäfer M. Incidence of constipation in patients with outpatient opioid therapy. *Schmerz*. 2016 Apr;30(2):158-65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-015-0018-0>

# Prospective clinical observational study evaluating gender-associated differences of preoperative pain intensity

Sascha Tafelski (MD)<sup>a</sup>, Léonie F Kerper (PhD)<sup>a,b</sup>, Anna-Lena Salz (BSc)<sup>a</sup>, Claudia Spies (MD)<sup>a</sup>, Eva Reuter (Dipl.-Psych.)<sup>a</sup>, Irit Nachtigall (MD)<sup>a,c</sup>, Michael Schäfer (MD)<sup>a</sup>, Alexander Krannich (MSc)<sup>d</sup>, Henning Krampe (PhD)<sup>a,\*</sup>

## Abstract

Previous studies reported conflicting results concerning different pain perceptions of men and women. Recent research found higher pain levels in men after major surgery, contrasted by women after minor procedures. This trial investigates differences in self-reported preoperative pain intensity between genders before surgery.

Patients were enrolled in 2011 and 2012 presenting for preoperative evaluation at the anesthesiological assessment clinic at Charité University hospital. Out of 5102 patients completing a computer-assisted self-assessment, 3042 surgical patients with any preoperative pain were included into this prospective observational clinical study. Preoperative pain intensity (0–100 VAS, visual analog scale) was evaluated integrating psychological cofactors into analysis.

Women reported higher preoperative pain intensity than men with median VAS scores of 30 (25th–75th percentiles: 10–52) versus 21 (10–46) ( $P < 0.001$ ). Adjusted multiple regression analysis showed that female gender remained statistically significantly associated with higher pain intensity ( $P < 0.001$ ). Gender differences were consistent across several subgroups especially with varying patterns in elderly. Women scheduled for minor and moderate surgical procedures showed largest differences in overall pain compared to men.

This large clinical study observed significantly higher preoperative pain intensity in female surgical patients. This gender difference was larger in the elderly potentially contradicting the current hypothesis of a primary sex-hormone derived effect. The observed variability in specific patient subgroups may help to explain heterogeneous findings of previous studies.

**Abbreviations:** ASA = American Society of Anaesthesiologists physical status classification system, AUDIT = Alcohol Use Disorders Identification Test, BRIA = Bridging Intervention in Anaesthesiology, CCI = Severity of medical comorbidity with the Charlson Comorbidity Index, EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, POSSUM = Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity, VAS = visual analog scale for pain.

**Keywords:** gender, pain, sexes, surgery, vas

Editor: Kazuo Hanaoka.

**Funding:** this study was supported by the DFG (German Research Foundation, Bonn, Germany; Grant KR 3836/3-1). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Presentation:** preliminary data for this study were presented as a poster presentation at the European Society of Anaesthesiology (ESA) Euroanaesthesia, May 30–June 2, 2015, in Berlin.

**Trial registration:** Clinicaltrials.gov identifier: NCT01357694.

**Conflicts of interest:** The authors have declared that no competing interests exist regarding this study. Unrelated to this project, ST received lecture fees from Pfizer and Roche and MS from Grünenthal, Develco and Teva. Unrelated to this work, CS received grants from German Federal Ministry of Economics, Grünenthal, Köhler Chemie, Roche, MSD SHARP & DOHME GmbH, Orion Pharma, Outcome Europe Sàrl, B. Braun Melsungen, AppAdventure, Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen „Otto von Guericke“ e. V., Professional Association of German Anaesthesiologists, Federal Ministry of Education and Research, German Cancer Aid, German Aerospace Center, German Research Society, German Society for International Global Health Collaboration, Non-Profit Society Promoting Science and Education, European Commission Funding, European Society of Anaesthesiology; and personal fees from ConvaTec International Service GmbH, Pfizer Pharma, Vifor Pharma, Fresenius Kabi, Georg Thieme Verlag.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

<sup>a</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, <sup>b</sup>Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency and Pain Medicine, Hospital Wolfenbuettel gGmbH, Wolfenbuettel, <sup>c</sup>Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, Hospital Waldfriede, Berlin, <sup>d</sup>Department of Biostatistics, Clinical Research Unit, Berlin Institute of Health, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Germany.

\*Correspondence: Henning Krampe, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany (e-mail: henning.krampe@charite.de)

Copyright © 2016 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivatives License 4.0, which allows for redistribution, commercial and non-commercial, as long as it is passed along unchanged and in whole, with credit to the author.

Medicine (2016) 95:27(e4077)

Received: 21 March 2016 / Received in final form: 7 June 2016 / Accepted: 7 June 2016

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004077>

## 1. Introduction

During the last 20 years, gender-related differences came into focus of increasing interest in medical sciences.<sup>[1]</sup> The observation of significant differences in clinical presentation of diseases like the acute coronary syndrome and divergent response to medical treatment finally led to the recommendation to include women and men equally into clinical trials.<sup>[2,3]</sup> To date, there are several studies evaluating gender-related differences in the perception of pain intensity.<sup>[3]</sup> A systematic literature review audited >100 reports of experimental pain trials.<sup>[4]</sup> In this article, Racine et al found evidence for lower thresholds for pressure pain as well as lower tolerance for thermal (heat and cold) and pressure pain in women.<sup>[4]</sup> Similar findings were observed using the standardized instrument of quantitative sensory testing that was developed for reliable pain perception measurement and pain thresholds of individuals.<sup>[5]</sup> From these data, it can be summarized that there is sufficient experimental evidence for specific gender-related differences in pain perception.<sup>[6]</sup> Furthermore, pain treatment responses may differ between genders.<sup>[7]</sup> From the pathophysiological point of view, the observed differences were most commonly attributed to differences in hormones.<sup>[3]</sup> Veldhuijzen et al demonstrated that women show a considerable variability in pain thresholds depending on their current hormone status.<sup>[8]</sup> Other authors addressed neuronal structures and connectivity as potential sources of gender-related differences in pain.<sup>[9,10]</sup> For example, Kern et al showed gender-related differences in activation of anterior cingulate and insular regions after painful stimulation in volunteers.<sup>[9]</sup>

Surprisingly, translation of experimental findings into the clinical setting showed conflicting results. Higher intensity of postoperative pain was observed in female surgical patients in some studies<sup>[2,11,12]</sup> and in male patients in others<sup>[13,14]</sup>. In a large-scale trial including >10,000 patients, women had higher postoperative pain levels following minor surgery but men in major surgery.<sup>[15]</sup> A recent register study from Sweden in lumbar disc herniation surgery described a plain increase of 6 per 100 points visual analog scale for pain (VAS) preoperatively in females.<sup>[16]</sup> Unfortunately, most studies were limited to postoperative data on gender differences in pain or did not control for additional patient characteristics. Previous clinical trials in surgical patients showed remarkable associations between pain and diverse domains of psychological distress such as anxiety<sup>[17,18]</sup>, depression<sup>[19–21]</sup>, and substance use disorders.<sup>[22,23]</sup> Thus, gender research on preoperative pain in surgical patients should take into account possible interacting effects of psychological distress.

Taken altogether, there is currently limited data available on gender-related differences in preoperative pain including assessment of psychological distress. Therefore, this study investigates whether male and female surgical patients differ regarding self-reported pre-operative pain intensity after controlling for relevant domains of psychological distress and important somatic parameters.

## 2. Methods

### 2.1. Study design and setting

This prospective clinical observational study is part of the research project *Bridging Intervention in Anaesthesiology* (BRIA), which was approved by the Ethics Committee of Charité-Universitätsmedizin Berlin [EA1/014/11] and was conducted according to the principles expressed in the Declaration of

Helsinki. The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01357694). All patients provided written informed consent. The Charité University Hospital is a tertiary care facility in Berlin, Germany. The full details of the setting, assessment instruments, and recent substudies of the BRIA project are available elsewhere<sup>[24]</sup>.

### 2.2. Patients and data collection

Patients presenting before elective surgery in the preoperative anaesthesiological assessment clinics of the Department of Anaesthesiology were invited for study participation. Eligibility criteria were defined as follows. Inclusion criteria were: written informed consent to participate after having been properly instructed; patient of the preoperative anaesthesiological assessment clinic; age  $\geq 18$  years. Exclusion criteria were: surgery with an emergency or urgent indication (e.g., bone fractures with neurological deficits, nephrolithiasis with colic pain); inability to attend the preoperative assessment clinic (bedside visit); insufficient knowledge of German language; members of the hospital staff; admitted in police custody; accommodation in an institution by official or court order; being under guardianship; psychiatric, neurological or other conditions associated with limited legal capability or limited capability of being properly instructed or giving informed consent.

After obtaining written informed consent, patients were asked to complete a computer-assisted psychosocial self-assessment including validated questionnaires and scoring systems to assess social, lifestyle, and psychological factors as well as pain-related items. Patients were supported by study personnel in case of questions arising during the assessment. For the specific purpose of this analysis, we selected data of those patients who reported any pain or physical discomfort in the EQ-5D questionnaire.<sup>[25]</sup>

### 2.3. Definitions and measurement

The preoperative computer-assisted self-assessment included single-item questions concerning diverse sociodemographic and clinical characteristics, as well as a set of standardized screening questionnaires covering the domains of quality of life, well-being, depression, anxiety, alcohol use disorder, and perceived current stress. In this study, we used “European Quality of Life-5 Dimensions” (EQ-5D),<sup>[25]</sup> “Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS),<sup>[26]</sup> “Alcohol Use Disorders Identification Test” (AUDIT),<sup>[27,28]</sup> as well as an adapted version of the “Distress Thermometer”<sup>[29]</sup> to measure the acute perceived stress level on a scale from 0 to 10 for the domains daily life, current hospital stay, and scheduled surgery. Medical data were obtained from the electronic patient management system of the hospital following surgery. As an overall indicator for the physical health status, we used the evaluation of patients’ perioperative risk according to the ASA (American Society of Anaesthesiologists) physical status classification system.<sup>[30]</sup> This evaluation was performed by the anesthesiologists who did the preoperative assessment. We assessed the severity of medical comorbidity with the Charlson Comorbidity Index (CCI),<sup>[31]</sup> which is a widely used weighted classification system of comorbidity to measure the cumulative burden of disease in clinical outcome research.<sup>[32]</sup> According to the coding algorithm of Quan et al,<sup>[33]</sup> we screened data of the hospital’s electronic patient management system for ICD-10 codes indicating the 19 CCI comorbidities. We calculated the CCI taking both major and secondary diagnoses into account. For data analyses, we transformed raw scores to 4 comorbidity

grades according to Charlson et al<sup>[31]</sup>: (0) “none”: 0 points; (1) “low”: 1–2 points; (2) “moderate”: 3–4 points; (3) high:  $\geq 5$  points. Based on the indicated comorbidities, patients were characterized according to concomitant diagnoses of congestive heart failure, periphery arterial obstructive disease, cerebrovascular diseases, chronic pulmonary disease, rheumatic diseases, chronic liver disease, diabetes mellitus, chronic renal disease or malignoma. To quantify the severity of scheduled surgical procedures, we applied the 4-point item “operative severity” of the POSSUM scoring system (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity).<sup>[33]</sup> Based on previously published classification schemes, we assigned the specific surgical procedures to 1 of the 4 severity grades (minor = 1; moderate = 2; major = 4; major+ = 8). For this classification, we used the standardized German codes of surgical procedures.<sup>[34]</sup> Details on psychological and medical measures can also be found in recent descriptions of the BRIA project.<sup>[24,35]</sup>

#### 2.4. End points

The visual analog scale (VAS) for self-reported preoperative pain intensity was measured as the primary study parameter. Patients were asked to rate their current pain intensity on a scale ranging from 0 to 100 points. As secondary end points of this study, subgroup analyses were performed to explore patterns of pain intensity in the cohort. For this purpose, age decades, clinically relevant depression and anxiety, as well as severity of surgical procedure were used as covariates.

#### 2.5. Statistical analysis

Results are presented depending on their scale level as relative frequencies in percent, median, and range of the 25th–75th

percentiles. All analyses for statistical significance were performed 2-sided with an alpha of  $< 5\%$  as the significance level. For univariate analyses of significance, the Wilcoxon–Mann–Whitney test or Fisher’s exact test was used as appropriate. Due to inclusion of skewed distributed dependent variables and ordinal covariates, linear regression was not an appropriate analysis. For this purpose, the technique of robust regression analyses was applied.<sup>[36]</sup> In the robust regression model, VAS of pre-operative pain intensity was the dependent variable, and relevant basic characteristics that differed between genders were included as covariates: age, status of employment, living with partner, comedications, clinically relevant depression, clinically relevant anxiety, perceived stress level, alcohol-related problems, and use of illicit drugs. Additionally, ASA classification, overall Charlson Comorbidity Index, and specific comorbidities like history of diabetes mellitus, renal or malignant diseases in medical history and the admitting specialty were included into the regression model, along with BMI and classified severity of operation. The variables were processed in a backward elimination procedure. The resulting coefficients including 95% bootstrap confidence intervals are displayed for the last step of the analysis. All analyses were performed with IBM SPSS 22.0 or R 3.0.2.

### 3. Results

From May 2011 to June 2012, 13,751 patients were assessed for eligibility. Altogether 5102 patients completed the preoperative computer-assisted self-assessment. Based on the included EQ-5D evaluation, 991 women and 1069 men reported currently not having any pain or physical discomfort. Finally, a total of 1487 female and 1555 male patients fulfilled inclusion criteria for this

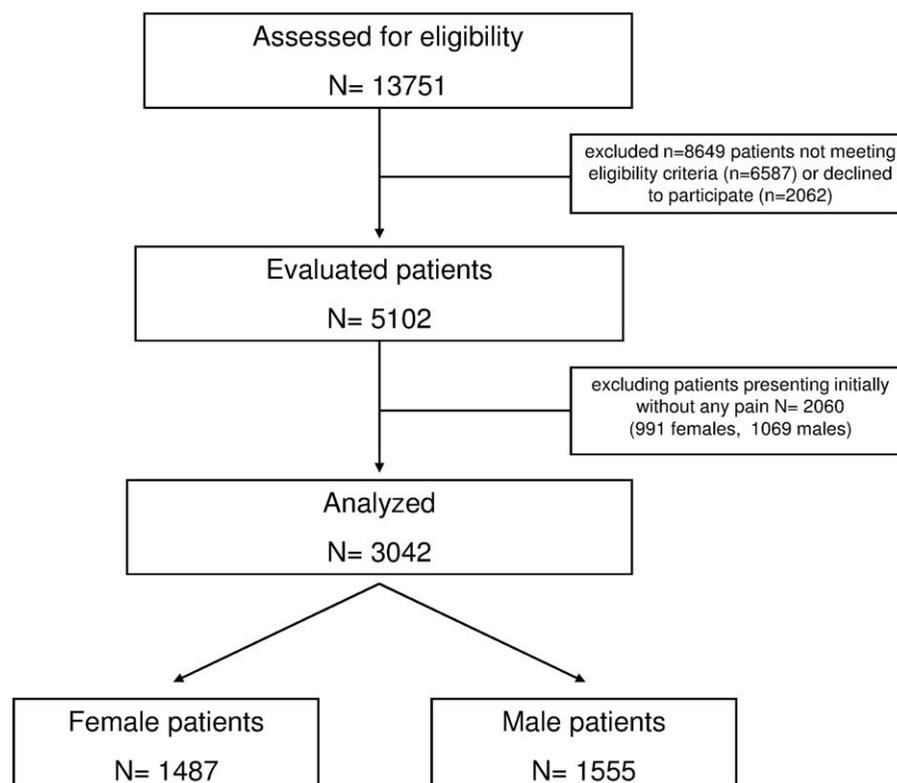


Figure 1. Study flowchart.

**Table 1**  
**Demographic and clinical characteristics of included female and male patients (N=3042); n (%), median [25th–75th percentiles].**

Variables	All patients N=3042	Women N=1487 (48.9%)	Men N=1555 (51.1%)	P
Age (y)	49 [37–60]	47 [36–57]	51 [38–62]	<0.001
Employment status				0.029
Employed, in education/training	1825 (60.0)	922 (62.0)	903 (58.1)	
Unemployment, in pension, others*	1217 (40.0)	565 (38.0)	652 (41.9)	
Living with partner	1870 (61.5)	858 (57.7)	1012 (65.1)	<0.001
Comedication				
Pain medication	985 (32.4)	541 (36.4)	444 (28.6)	<0.001
Sleep-inducers	130 (4.3)	76 (5.1)	54 (3.5)	0.031
Tranquilizer	91 (3.0)	56 (3.8)	35 (2.3)	0.014
Antidepressants	208 (6.8)	129 (8.7)	79 (5.1)	<0.001
Other psychiatric medication	100 (3.3)	44 (3.0)	56 (3.6)	0.360
Depression and anxiety				
Clinically relevant depression <sup>†</sup>	586 (19.3)	319 (21.5)	267 (17.2)	0.003
Clinically relevant anxiety <sup>‡</sup>	526 (17.3)	354 (23.8)	172 (11.1)	<0.001
Perceived stress level (0–10)				
Daily life	5 [2–7]	5 [3–8]	4 [2–6]	<0.001
Current hospital stay	4 [2–7]	5 [2–8]	3 [2–6]	<0.001
Upcoming surgery	5 [2–8]	5 [3–8]	4 [2–7]	<0.001
Substance use problems				
Tobacco smoking	1023 (33.6)	487 (32.8)	536 (34.5)	0.319
Alcohol-related problems <sup>§</sup>	473 (15.5)	223 (15.0)	250 (16.1)	0.423
Use of illicit drugs	240 (7.9)	80 (5.4)	160 (10.3)	<0.001

\* Patients were classified according their self-reported employment status into 2 groups: (1) employed or undergoing education/training (e.g., school, professional training, university); (2) unemployed, pension/invalidity pension, residual group (working at home, gap year, parental leave, not specified).

<sup>†</sup> Clinically relevant depression according to HADS-D cut-off  $\geq 9$ ; clinically relevant anxiety according to HADS-A cut-off  $\geq 11$  (Hospital Anxiety and Depression Scale).

<sup>‡</sup> Alcohol-related problems according to AUDIT cut-off  $\geq 5$  for women and  $\geq 8$  for men (Alcohol Use Disorders Identification Test).

analysis and consequently comprised the study population (Fig. 1).

Demographic and clinical basic characteristics differed statistically significantly between genders (Table 1). Women were younger, slightly less likely to live with a partner and more likely to be employed or undergoing education. They had higher rates of clinically relevant depression and anxiety, and a lower rate of illicit drug use. Additionally, they showed higher levels of perceived stress concerning daily life, the hospital stay, and the scheduled surgery and were more likely to use pain medications, sleep-inducers, tranquilizers, and antidepressants (Table 1).

Regarding medical characteristics, women showed statistically significantly better overall preoperative physical health status according to the ASA classification and less medical comorbidity according to the Charlson Comorbidity Index and in terms of less comorbidities (Table 2). In contrast, a higher proportion of female patients underwent subsequent major surgery.

### 3.1. Assessment of preoperative Pain

Current pain intensity differed statistically significantly between women and men with female patients reporting a median VAS of 30 (10–52 IQR) and male patients a median VAS of 21 (10–46 IQR),  $P < 0.001$ .

### 3.2. Multivariate validation

To account for the observed differences of female and male patients regarding basic characteristics, we conducted a robust regression analysis including relevant potential confounding variables. In this multiple regression model, female gender was found to remain statistically significantly and independently associated with increased pain intensity before surgery with a regression coefficient of 1.673 (95% CI 0.538–2.858, Table 3).

### 3.3. Subgroups

The large sample size allowed further subgroup analyses. Most interestingly, there was a very large variability in pain intensity scores depending on age categories as shown in Fig. 2. In patients between 18 and 39 years, pain intensity differences between men and women did not reach statistical significance ( $P > 0.05$ , Fig. 2).

However, in patients at the age of 40 years and older, differences were statistically significant and increased considerably in older age groups with the largest difference observed in patients  $> 75$  years.

Clinically relevant anxiety and depression were associated with preoperative pain intensity in both, men and women. Here, patients with clinically relevant anxiety or depression showed higher preoperative VAS values (Fig. 3).

Additionally, women showed consistently higher median pain intensities compared to men in patients with and without clinically relevant anxiety or depression ( $P < 0.05$  for both analyses). Pain intensity showed also relevant variability depending on severity of subsequent surgical procedure. In patients with major or very large surgical procedures, VAS scores were higher, and differences between men and women were not statistically significant. However, in minor and moderate surgical procedures, women reported significantly higher preoperative VAS as compared to men ( $P < 0.05$ ; Fig. 4).

## 4. Discussion

The most important finding of this study is that preoperative pain intensity differed significantly between female and male surgical patients. The magnitude of plain difference in preoperative pain intensity between genders achieved 9/100 VAS points. Most interestingly, although women presented with higher preoperative pain intensity, specific subgroups showed relevant variability

**Table 2****Medical characteristics of included patients (N=3042) and comparison of women and men; n (%), median (25th–75th percentiles).**

Variables	All patients N=3042	Women N=1487 (48.9%)	Men N=1555 (51.1%)	P
Physical health (ASA classification)*				
ASA I	686 (22.6)	316 (21.3)	370 (23.8)	<0.001
ASA II	1868 (61.4)	965 (64.9)	903 (58.1)	
ASA III	474 (15.6)	202 (13.6)	272 (17.5)	
ASA IV	14 (0.5)	4 (0.3)	10 (0.6)	
Body mass index	25.8 [23.0–29.4]	25.2 [22.0–29.3]	26.3 [23.9–29.4]	<0.001
Medical comorbidity (CCI)†				
0 “None”	2109 (69.3)	1098 (73.8)	1011 (65.0)	
1 “Low”	590 (19.4)	252 (16.9)	338 (21.7)	<0.001
2 “Moderate”	168 (5.5)	53 (3.6)	115 (7.4)	
3 “High”	175 (5.8)	84 (5.6)	91 (5.9)	
Comorbidities				
Congestive heart failure	38 (1.2)	14 (0.9)	24 (1.5)	0.145
Periphery arterial obstructive disease	83 (2.7)	33 (2.2)	50 (3.2)	0.096
Cerebro-vascular diseases	26 (0.9)	12 (0.8)	14 (0.9)	0.845
Chronic pulmonary disease	161 (5.3)	74 (5.0)	87 (5.6)	0.467
Rheumatic disease	25 (0.8)	17 (1.1)	8 (0.5)	0.070
Chronic liver disease	66 (2.2)	28 (1.9)	38 (2.4)	0.320
Diabetes mellitus	244 (8.0)	89 (6.0)	155 (10)	<0.001
Chronic renal disease	95 (3.1)	32 (2.2)	63 (4.1)	0.003
Malignoma	467 (15.4)	181 (12.2)	286 (18.4)	<0.001
Location of operation				
General surgery	261 (8.6)	116 (7.8)	145 (9.3)	
Trauma	588 (19.3)	231 (15.5)	357 (23.0)	<0.001
Neurosurgery	126 (4.1)	53 (3.6)	73 (4.7)	
Urology and gynaecology	634 (20.8)	414 (27.8)	220 (14.1)	
Orthopaedic surgery	689 (22.6)	325 (21.9)	364 (23.4)	
Extracranial surgery (ear nose throat)	359 (11.8)	178 (12.0)	181 (11.6)	
Extracranial surgery (eyes)	104 (3.4)	53 (3.6)	51 (3.3)	
Extracranial surgery (maxillofacial)	131 (4.3)	57 (3.8)	74 (4.8)	
Dermatology	59 (1.9)	19 (1.3)	40 (2.6)	
miscellaneous	91 (3.0)	41 (2.8)	50 (3.2)	
Severity of scheduled surgery‡				
“1” minor	1189 (39.1)	559 (37.6)	630 (40.5)	
“2” moderate	799 (26.3)	375 (25.2)	424 (27.3)	0.026
“4” major	744 (24.5)	395 (26.6)	349 (22.4)	
“8” major+	235 (7.7)	114 (7.7)	121 (7.8)	
No surgery	75 (2.5)	44 (3.0)	31 (2.0)	

\* ASA classification (American Society of Anesthesiologists). ASA I, II: healthy patients (ASA I) and patients with mild systemic disease, no functional limitations (ASA II); ASA III, IV: patients with severe systemic disease with definite functional limitation (ASA III) and patients with severe systemic disease that is a constant threat to life (ASA IV).

† CCI (Charlson Comorbidity Index).

‡ POSSUM operative severity item (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity), including patients without consecutive operation during the hospital stay (females N=44, males N=31).

especially depending on age categories and severity of subsequent surgical procedures.

However, female and male patients also varied in distribution of baseline characteristics, a finding that has been anticipated based on results from previous studies.<sup>[17,37,38]</sup> To account for this heterogeneity, robust regression analysis was performed to evaluate the independent effect of gender. In this multiple regression model, the factor of female gender remained significantly associated with higher VAS scores. Along with our findings, a recent register-study showed an increased preoperative pain intensity in females scheduled for spine surgery.<sup>[16]</sup> Similarly, most parameters of physical and mental health differed between genders in this Swedish population. In concordance with these preoperative data, female gender has been described to be associated with elevated postoperative pain intensity in different settings. In a study investigating patients following coronary artery bypass graft surgery, Totonchi et al found higher pain intensity in women on day 7 postoperatively.<sup>[11]</sup> In these patients, age correlated negatively with pain

intensity and 1 highly relevant and potentially modifiable factor for increased postoperative pain was the persistence of the chest tube. Stromqvist et al studied patients following surgery for spinal disc herniation and demonstrated an increased pain intensity of a mean of 11 VAS points for female patients.<sup>[12]</sup> Notably, the authors followed the study cohort for 1 year and women still required significantly more often analgesics at this time point. Sufficient control of perioperative pain has especially been addressed with the intention to prevent patients from developing chronic pain.<sup>[39]</sup> In long-term follow-up, intensity of pain remained significantly different between genders as shown for neuropathic postoperative pain<sup>[40]</sup> and for patients with phantom pain.<sup>[14]</sup> Additionally, psychological assessment showed more pronounced catastrophizing in women but also higher presence of coping strategies for pain.<sup>[14]</sup>

In the literature, the influence of concomitant depression on pain intensity has already been described<sup>[19]</sup> and psychological distress contributed significantly to variability of VAS also in this study. A higher incidence of chronic pain has been described for

**Table 3**

**Multiple regression analysis of demographic and clinical characteristics associated with preoperative intensity of pain (VAS, 0–100); results of the last step of the resulting backward selection model with the specific regression coefficients and 95% confidence intervals (N = 3042).**

Variables	Coefficient	95% Confidence interval		P
		Lower CI	Upper CI	
Female gender	1.673	0.538	2.858	0.004
Age	0.073	0.036	0.11	0.001
Employed or in education/training*	1.838	0.545	3.116	0.004
Living with partner	0.512	−0.792	1.38	0.378
No use of pain medication	−29.279	−37.335	−24.114	<0.001
No use of sleep-inducers	−2.087	−6.747	3.443	0.217
No use of tranquilizers	−2.587	−6.722	4.89	0.179
No use of antidepressants	−3.538	−6.164	−0.207	0.006
Clinically relevant depression†	5.474	2.947	7.363	<0.001
Clinically relevant anxiety‡	0.694	−0.888	2.818	0.443
Stress level concerning daily life	0.552	0.353	0.728	<0.001
Alcohol-related problems‡	−1.251	−2.751	0.068	0.099
Physical health (ASA classification)§				
I	<i>reference category</i>			
II	1.76	0.625	2.979	0.01
III	3.988	1.709	5.892	<0.001
IV	4.547	−2.697	10.75	0.262
Medical comorbidity (CCI)				
None	<i>reference category</i>			
Low	2.387	0.154	4.365	0.018
Moderate	0.44	−2.664	2.59	0.778
High	1.219	−2.226	4.986	0.492
Diabetes mellitus in medical history	−1.704	−3.699	0.794	0.161
Malignoma in medical history	−3.927	−6.351	−1.511	0.001
Admitting surgical speciality				
General surgery	<i>reference category</i>			
Trauma	8.316	5.495	11.11	<0.001
Neurosurgery	2.07	−2.166	7.826	0.234
Urology or Gynecology	−1.923	−3.457	−0.069	0.068
Orthopedics	15.657	12.1	20.281	<0.001
Extracranial surgery (ear nose throat)	−1.6	−3.585	0.579	0.183
Extracranial surgery (eyes)	−0.951	−2.805	1.517	0.549
Extracranial surgery (maxillofacial surgery)	−0.89	−3.153	2.33	0.559
Dermatology	−0.396	−2.993	2.606	0.833
Miscellaneous	−2.577	−4.487	0.106	0.117
Severity of scheduled surgery¶				
Minor	<i>reference category</i>			
Moderate	−0.865	−2.3	0.609	0.24
Major	1.588	0.003	3.488	0.035
Major plus	1.915	−0.564	5.181	0.106
No operation or operation cancelled	1.915	−0.564	5.181	0.106
Body mass index	0.234	0.102	0.35	<0.001

Included into the model: age, employment status, living with partner, use of pain medication, tranquilizers, antidepressants or sleep-inducing drugs; clinically relevant depression, clinically relevant anxiety, stress level, alcohol-related problems, smoking, illicit drug abuse, physical health (ASA classification), comorbidity (Charlson Comorbidity group), malignoma, admitting surgical speciality, severity of operation, body mass index.

\* Patients were classified according their self-reported employment status into 2 groups: (1) employed or undergoing education/training (e.g., school, professional training, university); (2) unemployed, pension/invalidity pension, residual group (working at home, gap year, parental leave, not specified).

† Clinically relevant depression according to HADS-D cut-off  $\geq 9$ ; clinically relevant anxiety according to HADS-A cut-off  $\geq 11$  (Hospital Anxiety and Depression Scale).

‡ Alcohol-related problems according to AUDIT cut-off  $\geq 5$  for women and  $\geq 8$  for men (Alcohol Use Disorders Identification Test).

§ ASA classification (American Society of Anesthesiologists). ASA I, II: healthy patients (ASA I) and patients with mild systemic disease, no functional limitations (ASA II); ASA III, IV: patients with severe systemic disease with definite functional limitation (ASA III) and patients with severe systemic disease that is a constant threat to life (ASA IV).

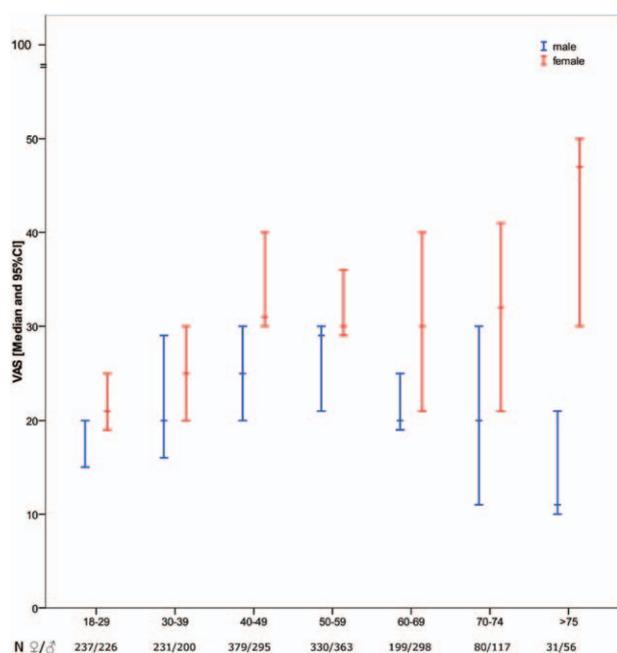
|| CCI (Charlson Comorbidity Index).

¶ POSSUM operative severity item (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity), including patients without consecutive operation during the hospital stay (females N = 44, males N = 31).

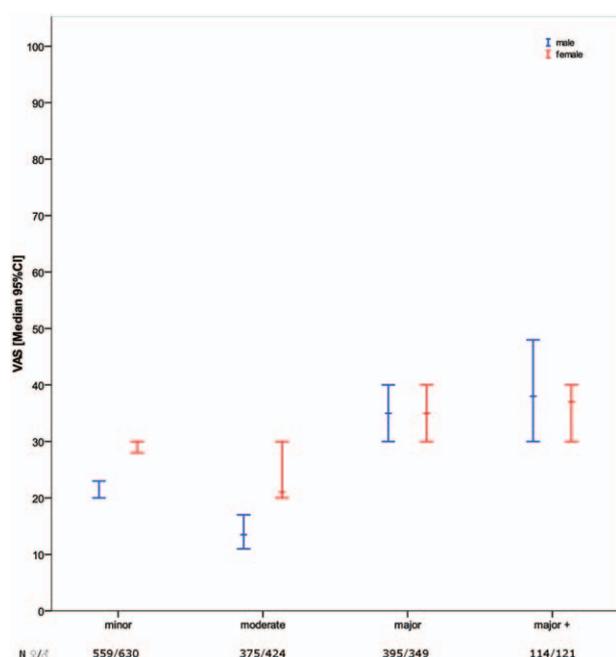
women<sup>[38,41]</sup> although some specific pain syndromes such as cluster headache or post-zoster-neuralgia were found to be associated with male gender.<sup>[42]</sup> Additionally, gender has been recognized as a significant cofactor influencing response to pain in chronic pain patients. For example, Pieh et al evaluated therapy success of an intensive multimodal pain therapy program. In this

trial, women improved more in overall pain intensity compared with men and also showed a higher benefit regarding pain-related disabilities in daily life.<sup>[38]</sup>

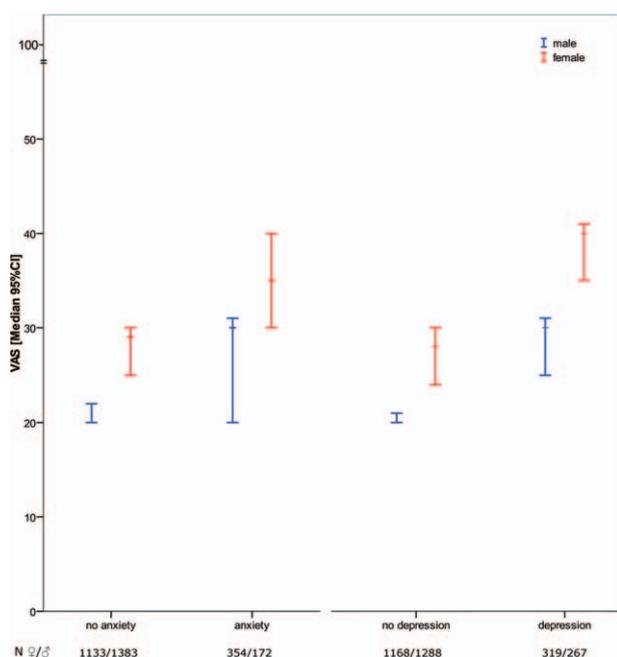
Surprisingly, in our data age subgroups showed a high variability of gender-related pain differences with older age categories showing the highest differences. Indeed, this could



**Figure 2.** Preoperative intensity of pain (VAS) in female and male patients. Patients are grouped according to age decades, VAS values given as median with 95% confidence intervals (95%CI), including numbers of females/males in each category. Differences between men and women achieved a statistical significance level  $P < 0.05$  in age decades  $\geq 40$  years. CI = confidence interval, VAS = visual analog scale for pain.



**Figure 4.** Preoperative intensity of pain (VAS) in female and male patients. Patients are grouped according to severity of subsequent surgery (POSSUM operative severity item), VAS values given as median with 95% confidence intervals (95%CI), including numbers of females/males in each category. Differences between men and women achieved a statistical significance level in minor and moderate categories ( $P < 0.05$ ). CI = confidence interval, POSSUM = Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity, VAS = visual analog scale for pain.



**Figure 3.** Preoperative intensity of pain (VAS) in female and male patients. Patients are grouped according to HADS evaluation for clinically relevant depression and anxiety, VAS values given as median with 95% confidence intervals (95%CI), including numbers of females/males in each category. Differences between men and women achieved a statistical significance level in all groups ( $P < 0.05$ ). CI = confidence interval, HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, VAS = visual analog scale for pain.

contradict the pathophysiological hypothesis that sex hormones are the primary cause for observed higher pain intensity in female patients.<sup>[8]</sup> Neuronal structures and connectivity, as well as psychosocial factors, may be of specific importance,<sup>[9,10,43]</sup> but there is currently no conclusive evidence available to explain the observed variability. Sufficient data of clinical trials evaluating pain intensity and their association with sex hormone levels are not available. Similarly, severity of surgical procedure seems to be a relevant factor. One recent large study suggested different patterns of postoperative pain intensity depending on the surgical procedure performed and found men experiencing more pain after major surgery.<sup>[15]</sup> In contrast, women reported higher pain intensity following minor surgery. In fact, this difference was also observable in our data as higher preoperatively observed VAS scores were reported by women scheduled for minor and moderate surgery. It seems suggestive that underlying diseases and comorbidities may play an important role to explain these observed gender-related differences. Gender appears to be a cofactor influencing pain intensity in patients undergoing surgery. The background of observed large variability between male and female patients in preoperatively observed pain intensity is currently not well understood and might be especially of interest to tailor gender-specific perioperative interventions.

### 5. Limitations

Although this study included a large sample of patients from diverse surgical fields who presented for preoperative anaesthesiological assessment, the setting is limited to the university hospital and also additional data on postoperative pain were not

available. However, comparable data on preoperative pain intensity have rarely been reported in the literature. The visual analog scale for pain remains the best available tool to measure patients' self-reported pain intensity but also incorporates cognitive influences. Finally, because this study was not a randomized controlled trial, we cannot infer on underlying causalities. Therefore, we carefully explored a large number of cofactors to control for potential confounders and used a powerful statistical method. However, higher degrees of interactions between preoperatively measured pain intensity and clinically relevant anxiety and depression, as well as age or co-medication might, among others, have contributed to the observed gender differences but are currently not statistically assessable. In this study, patients were attributed to female or male gender according to the information from their medical electronic patient data files. Consequently, the term gender was used in this manuscript to account for this self-assigned status of the patients incorporating more than a binary biological status. However, the concept of gender would also include a psychosocial concept of masculinity and femininity, but further exploration of this aspect was not possible due to limitations of the data.

## 6. Conclusion

Finally, during preoperative pain assessment gender should be considered as 1 key factor that has impact on the preoperative patient's pain intensity; the latter is known to influence postoperative outcome. Therefore, this may help in the decision process of anesthesiologists planning perioperative therapeutic measures for pain control in the individual patient.<sup>[44,45]</sup>

Gender remains a significant cofactor influencing pain intensity in patients undergoing surgery. The background of observed large variability between male and female patients in preoperatively observed pain intensity is currently not well understood and might be especially of interest to tailor gender-specific interventions.

## References

- Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:274–6.
- Hunt S, Meissner W. Sex as a factor in pain studies of women's accounts or pain after arthroscopy compared with men. *Schmerz* 2006;20:80–2.
- Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007;132: S26–45.
- Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, et al. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception—part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 2012;153:602–18.
- Mucke M, Cuhls H, Radbruch L, et al. Quantitative sensory testing. *Schmerz* 2014;28:635–46. quiz 647–638.
- Boerner KE, Birnie KA, Caes L, et al. Sex differences in experimental pain among healthy children: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155:983–93.
- Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC3rd, et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447–85.
- Veldhuijzen DS, Keaser ML, Traub DS, et al. The role of circulating sex hormones in menstrual cycle-dependent modulation of pain-related brain activation. *Pain* 2013;154:548–59.
- Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, et al. Gender differences in cortical representation of rectal distension in healthy humans. *Am J Physiol—Gastr Liver Physiol* 2001;281:G1512–23.
- Wang G, Erpelding N, Davis KD. Sex differences in connectivity of the subgenual anterior cingulate cortex. *Pain* 2014;155:755–63.
- Totonchi Z, Seifi S, Chitsazan M, et al. Pain location and intensity during the first week following coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Pain Med* 2014;4:e10386.
- Stromqvist F, Ahmad M, Hildingsson C, et al. Gender differences in lumbar disc herniation surgery. *Acta Orthop* 2008;79:643–9.
- Chia Y-Y, Chow L-H, Hung C-C, et al. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Canad J Anaesth* 2002;49:249–55.
- Hirsh AT, Dillworth TM, Ehde DM, et al. Sex differences in pain and psychological functioning in persons with limb loss. *J Pain* 2010;11:79–86.
- Bornemann-Cimenti H, Stöcklegger SW, Szilagyi I-S, et al. The influence of sexes on postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:222.
- Stromqvist F, Stromqvist B, Jonsson B, et al. Gender differences in patients scheduled for lumbar disc herniation surgery: a National Register Study including 15,631 operations. *Eur Spine J* 2015;25: 162–7.
- Kindler CH, Harms C, Amsler F, et al. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 2000;90:706–12.
- Graver V, Ljunggren AE, Malt UF, et al. Can psychological traits predict the outcome of lumbar disc surgery when anamnestic and physiological risk factors are controlled for? Results of a prospective cohort study. *J Psychosom Res* 1995;39:465–76.
- Sinikallio S, Aalto T, Airaksinen O, et al. Depression is associated with poorer outcome of lumbar spinal stenosis surgery. *Eur Spine J* 2007;16:905–12.
- Iversen MD, Daltroy LH, Fossel AH, et al. The prognostic importance of patient pre-operative expectations of surgery for lumbar spinal stenosis. *Patient Educ Couns* 1998;34:169–78.
- Burg MM, Benedetto MC, Rosenberg R, et al. Presurgical depression predicts medical morbidity 6 months after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med* 2003;65:111–8.
- Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Ann Pharmacother* 2004; 38:949–53.
- Kork F, Neumann T, Spies C. Perioperative management of patients with alcohol, tobacco and drug dependency. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:384–90.
- Kerper L, Spies C, Salz A-L, et al. Effects of an innovative psychotherapy program for surgical patients—Bridging Intervention in anesthesiology: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015;123:148–59.
- EuroQOL-Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199–208.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- Neumann T, Neuner B, Gentilello LM, et al. Gender differences in the performance of a computerized version of the alcohol use disorders identification test in subcritically injured patients who are admitted to the emergency department. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1693–701.
- Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care. 2001; Geneva:World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Dependence.
- Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, et al. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer* 1998;82:1904–8.
- Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, et al. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth* 2014;113:424–32.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- Kork F, Balzer F, Krannich A, et al. Association of comorbidities with postoperative in-hospital mortality: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e576.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130–9.
- German Institute of Medical Documentation and Information. German procedure classification OPS [Internet] available from <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/index.htm>. [cited 2014, Jul 21].
- Kerper LF, Spies CD, Buspavanich P, et al. Preoperative depression and hospital length of stay in surgical patients. *Minerva Anestesiol* 2014; 80:984–91.
- Wager TD, Keller MC, Lacey SC, et al. Increased sensitivity in neuroimaging analyses using robust regression. *NeuroImage* 2005; 26:99–113.

- [37] Plass D, Vos T, Hornberg C, et al. Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:629–38.
- [38] Pieh C, Altmeyen J, Neumeier S, et al. Gender differences in outcomes of a multimodal pain management program. *Pain* 2012;153:197–202.
- [39] Sittl R, Irnich D, Lang PM. Update on preemptive analgesia: options and limits of preoperative pain therapy. *Anaesthesist* 2013;62:789–96.
- [40] Duale C, Ouchchane L, Schoeffler P, et al. Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. *J Pain* 2014;15:e2024 e21-24.
- [41] El Sissi W, Arnaout A, Chaarani MW, et al. Prevalence of neuropathic pain among patients with chronic low-back pain in the Arabian Gulf Region assessed using the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale. *J Int Med Res* 2010;38:2135–45.
- [42] Schopper M, Fleckenstein J, Irnich D. Gender differences in acute and chronic pain conditions. Implications for diagnosis and therapy. *Schmerz* 2013;27:456–66.
- [43] Sluka KA, Berkley KJ, O'Connor MI, et al. Neural and psychosocial contributions to sex differences in knee osteoarthritic pain. *Biol Sex Differ* 2012;3:26.
- [44] Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, et al. The association between pre-operative pain sensitisation and chronic pain after knee replacement: an exploratory study. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1253–6.
- [45] Artus M, Laviolle B, Maurice A, et al. Risk factors for persistent pain after urological surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33:e89–94.

# Lebenslauf

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

# Vollständige Publikationsliste

- 1 **Reuter E**, Tafelski S, Thieme K, West C, Haase U, Beck L, Schäfer M, Spies C. Treating fibromyalgia-syndrome with gamma-hydroxybutyrate: a randomized controlled study. Schmerz. 2016. In press.
- 2 Tafelski S, Kerper LF, Salz AL, Spies C, **Reuter E**, Nachtigall I, Schäfer M, Krannich A, Krampe H. Prospective clinical observational study evaluating gender-associated differences of preoperative pain intensity. Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(27):e4077.
- 3 Tafelski S, Beutlhauser T, Bellin F, **Reuter E**, Fritzsche T, West C, Schäfer M. Incidence of constipation in patients with outpatient opioid therapy. Schmerz. 2016 Apr;30(2):158-65.
- 4 Reuter B, **Herzog E**, Endrass T, Kathmann N. Brain potentials indicate poor preparation for action in schizophrenia. Psychophysiology. 2006 Nov;43(6):604-11.
- 5 Reuter B, **Herzog E**, Kathmann N. Antisaccade performance of schizophrenia patients: evidence of reduced task-set activation and impaired error detection. J Psychiatr Res. 2006 Mar;40(2):122-30.

# Danksagung

Ich danke herzlich Frau Prof. Dr. Claudia Spies für Ihre stets konstruktive Unterstützung bei der Umsetzung dieses Projektes.

Ich danke auch Prof. Dr. Michael Schäfer und Dr. Sascha Tafelski für ihre großartige, unermüdliche Unterstützung und ihre ewige Geduld. Neben aller Kompetenz, Zugewandtheit und Freundlichkeit haben sie es vermocht Leichtigkeit, Freude und Motivation zu vermitteln. Ohne diese komplexe Art der Unterstützung wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Dafür bin ich sehr dankbar.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke für seine sehr kompetente, nette und geduldige Unterstützung in alle Fragen zur Statistik.

Es ist mir ein Herzensanliegen, meinem Mann Benedikt für seine unermüdliche Unterstützung zu danken. Seine Unterstützung und Begleitung war und ist liebevoll und großzügig. Sie wurde und wird mir in einer Selbstverständlichkeit und Bedingungslosigkeit geschenkt, die ihresgleichen sucht. Dafür bin ich zutiefst dankbar.