

**Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften
Professur für Konservative und Rehabilitative Orthopädie**

Prädiktoren persistierender postoperativer Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese

Tanja Maria Boßmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften der Technischen Universität München zur Erlangung des Grades eines Doktors der Philosophie genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Joachim Hermsdörfer

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Thomas Horstmann
2. Prof. Dr. Clemens Forster

Die Dissertation wurde am 03.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften am 23.01.2018 angenommen.

Zusammenfassung

Hintergrund

Durchschnittlich leiden 20 Prozent der Patienten nach Einsatz einer Knie-Totalendoprothese an langandauernden Schmerzen. Ziel des Forschungsprojekts war die Untersuchung von Prädiktoren für die Entwicklung persistierender Schmerzen nach Einsatz eines künstlichen Kniegelenkes.

Methode

Im Rahmen einer Voruntersuchung wurde die Reliabilität des für die Hauptstudie geplanten Untersuchungsprotokolls an 20 gesunden Probanden erfolgreich überprüft. Im Rahmen der explorativen Hauptstudie wurden 56 Patienten vor Implantation einer Knie-Totalendoprothese zu einer präoperativen Screening-Untersuchung eingeladen. Gemessen wurden verschiedene Parameter, dazu gehörten die Herzratenvariabilität, dynamische Schmerzparameter, das Ausmaß der Schmerzkatastrophisierung sowie Schmerzen, Steifigkeit und Alltagsaktivitäten. Sechs Monate nach der Operation wurden die Patienten erneut befragt – primäres Zielkriterium war die Schmerzintensität. Zur Identifizierung potenzieller Prädiktoren wurde eine Kovarianzanalyse mit Bootstrapping durchgeführt.

Ergebnisse

Die Daten von 47 Patienten (85.5%) konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Eine autonome Dysregulation erwies sich als potenziell relevanter Prädiktor für die Intensität der Schmerzen sechs Monate postoperativ (Beta -1.7, $p = 0.04$). Darüber hinaus war eine defizitäre endogene Schmerzhemmung bei Frauen assoziiert mit der Schmerzintensität nach sechs Monaten (Beta -0.46, $p = 0.19$), nicht jedoch bei Männern (Beta -0.06, $p = 0.8$).

Schlussfolgerung

Die identifizierten Faktoren sollten in größeren Studien bestätigt werden. Künftig könnten sie im Rahmen der Therapie berücksichtigt werden. Die Effektivität von Interventionen wie die Aufklärung der Patienten hinsichtlich neurophysiologischer Aspekte der Schmerzverarbeitung sowie von spezifischen Übungs- und Trainingsansätzen mit zeitkontingentem Ansatz sollte in künftigen Studien mit Risikopatienten für die Entwicklung persistierender postoperativer Schmerzen überprüft werden.

Abstract

Background

Approximately 20 percent of patients following total knee replacement are suffering from persistent postoperative pain. The aim of the study was the investigation of predictors for the development of persistent postoperative pain following total knee replacement.

Methods

A preliminary study was conducted in 20 healthy subjects to investigate the reliability of the examination procedure, which was designed for the main study.

Within the main study, which was exploratory in nature, a pre-operative screening was conducted in 56 patients scheduled for total knee replacement. Several variables were measured, including heart rate variability, dynamic pain parameters, pain catastrophizing as well as pain, stiffness and activities of daily living. Six months following surgery the patients were surveyed again – with pain intensity as the primary outcome at follow up. Analysis of covariance with bootstrapping was conducted to identify potential relevant predictors.

Results

The data of 47 patients (85.5%) could be analyzed. Autonomic dysfunction seemed to be predictive for pain intensity at six month follow up (Beta -1.7, $p = 0.04$). Furthermore, a lack of descending pain inhibition in females was associated with pain intensity at six month follow up (Beta -0.46, $p = 0.19$), this association was not present in males (Beta -0.06, $p = 0.8$).

Conclusion

The identified factors should be confirmed in larger studies. In the future they might be considered for the therapy management of these patients. The effectivity of pain neuroscience education and specific exercise interventions with time-contingent approach should be investigated in further studies in patients at risk for the development of persistent postoperative pain.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Horstmann, der mich über den gesamten Prozess der Promotion hervorragend begleitet hat.

Besonders danken möchte ich ebenfalls Dr. Torsten Brauner, der mich auf dem Weg immer wieder unterstützt und motiviert hat.

Herrn Prof. Dr. Clemens Forster möchte ich danken für seine wertvolle Unterstützung – insbesondere bei der Entwicklung des Stimulationsgerätes für dieses Projekt.

Ich bedanke mich außerdem bei den Ärzten und Mitarbeitern der kooperierenden Kliniken für ihre ausdauernde Mitarbeit im Rekrutierungsprozess.

Meinen Co-Autoren danke ich für die konstruktive Kritik zu meinen Manuskript-Entwürfen sowie die Motivation für alle nötigen Aufgaben rund um die internationalen Publikationen.

Meinen Eltern möchte ich danken für ihre immerwährende moralische Unterstützung. Bei meinem Vater bedanke ich mich insbesondere für seine großartige Arbeit bei der Herstellung des Stimulationsgerätes für dieses Projekt. Ohne seine Hilfe und seinen technischen Sachverstand wäre der Bau des Stimulators für mich nicht realisierbar gewesen.

Ganz besonders danken möchte ich an dieser Stelle auch meinem Mann und meiner Tochter, die mir über die gesamte Zeit immer den Rücken gestärkt und mich stets motiviert haben, meinen Weg weiter zu verfolgen.

Abkürzungsverzeichnis

BRS	Baroreflex-Sensitivität
CPM	Conditioned Pain Modulation
CPT	Cold Pressure Test
CRP	C-reaktives Protein
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Control
HRV	Herzratenvariabilität
IL-6	Interleukin-6
IWP	Interdigital web pinching
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PPT	Pressure Pain Threshold
TS	Temporale Summation
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
WUR	Wind-up Ratio

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 ÜBERBLICK: EINFLUSSFAKTOREN FÜR EINE SCHLECHTE PROGNOSE	9
TABELLE 2 GÄNGIGE PARAMETER DER HRV-ANALYSE	13

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 BEISPIEL EINES RR-TACHOGRAMMS MIT AUSWERTUNG	14
ABBILDUNG 2 NOZIZEPTIVE VERARBEITUNGSWEGE	17
ABBILDUNG 3 ALGOMETER ZUR MESSUNG DER DRUCKSCHMERZSCHWELLE	26
ABBILDUNG 4 MESS-STATION MIT INTEGRIERTEM KRAFTMESSGERÄT	27
ABBILDUNG 5 VON FREY FILAMENT FÜR DIE MESSUNG DER TEMPORALEN SUMMATION.....	31
ABBILDUNG 6 SUBSKALEN DER PAIN CATASTROPHIZING SCALE	33

Inhaltsverzeichnis

1	<u>HINTERGRUND</u>	8
1.1	PERSISTIERENDE POSTOPERATIVE SCHMERZEN	8
1.2	MODIFIZIERBARE PRÄDIKTOREN	11
1.2.1	VEGETATIVE DYSREGULATION	11
1.2.2	NOZIZEPTIVE DYSREGULATION	16
1.2.3	PSYCHOLOGISCHE DYSREGULATION	22
1.3	ZIELE DES FORSCHUNGSPROJEKTS.....	24
1.3.1	RELIABILITÄT DES CPM-PROTOKOLLS.....	24
1.3.2	PRÄDIKTOREN PERSISTIERENDER POSTOPERATIVER SCHMERZEN NACH IMPLANTATION EINER KNIE-TOTALENDOPROTHESE	24
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	25
2.1	RELIABILITÄT DES CPM-PROTOKOLLS.....	25
2.1.1	STUDIENDESIGN	25
2.1.2	PROBANDEN UND SETTING	25
2.1.3	MESSUNG CPM-EFFEKT	25
2.1.4	STATISTISCHE ANALYSE	28
2.2	PRÄDIKTOREN PERSISTIERENDER POSTOPERATIVER SCHMERZEN NACH IMPLANTATION EINER KNIE-TOTALENDOPROTHESE	29
2.2.1	STUDIENDESIGN	29
2.2.2	PATIENTEN UND SETTING	29
2.2.3	PRÄOPERATIVE UNTERSUCHUNGEN	29
2.2.4	FOLLOW-UP NACH SECHS MONATEN.....	34
2.2.5	STATISTISCHE ANALYSE	34
3	<u>ERGEBNISSE</u>	35
3.2	RELIABILITÄT DES CPM-PROTOKOLLS.....	36
3.4	PRÄDIKTOREN PERSISTIERENDER POSTOPERATIVER SCHMERZEN NACH IMPLANTATION EINER KNIE-TOTALENDOPROTHESE	37
3.5	INDIVIDUELLE LEISTUNGSBEITRÄGE DER KANDIDATIN	38
4	<u>DISKUSSION</u>	39
4.1	RELIABILITÄT DES CPM-PROTOKOLLS.....	39

4.2 PRÄDIKTOREN PERSISTIERENDER POSTOPERATIVER SCHMERZEN NACH IMPLANTATION EINER KNIE-TOTALENDOPROTHESE	40
4.3 SCHLUSSFOLGERUNGEN	46
5 LITERATUR.....	47
6 ANLAGEN VORUNTERSUCHUNG	61
6.1 PROBANDENINFORMATION / EINWILLIGUNG	61
6.2 ANAMNESEBOGEN	65
6.3 FRAGEBOGEN ZU ALLGEMEINEN DATEN	66
6.4 UNTERSUCHUNGSBOGEN	67
7 ANLAGEN HAUPTSTUDIE	69
7.1 FORMULAR FÜR DEN ERSTKONTAKT.....	69
7.2 PATIENTENINFORMATION / EINWILLIGUNG.....	70
7.3 FRAGEBOGEN ZU ALLGEMEINEN DATEN	74
7.4 SCHMERZANAMNESE.....	76
7.5 UNTERSUCHUNGSBOGEN	78

Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

1 Hintergrund

1.1 Persistierende postoperative Schmerzen

Die Inzidenz der Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen variiert je nach Eingriff und beträgt zwischen zehn und 50 Prozent (Kehlet *et al.*, 2006; Katz & Seltzer, 2009). Nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese sind durchschnittlich 20 Prozent der Patienten betroffen (Lewis *et al.*, 2015; Baert *et al.*, 2016), wobei die Variation groß ist. Berichtet werden Werte zwischen fünf und 44 Prozent (Sakellariou *et al.*, 2016). 15 Prozent der Patienten leiden postoperativ sogar unter sehr starken Schmerzen (Wylde *et al.*, 2011).

Unabhängig von der zugrunde liegenden Operation werden verschiedene Prädiktoren diskutiert. Dazu gehören Alter, Geschlecht, genetische Disposition, präoperative sowie postoperative Schmerzen, intraoperative Nervenverletzung, schlechte Inhibition und psychosoziale Prädiktoren (Kehlet *et al.*, 2006; Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010). Hinzu kommt, dass das autonome Nervensystem zur Schmerzmodulation beitragen kann durch exzitatorische sympathische Mechanismen sowie inhibitorische parasympathische Mechanismen (Bantel & Trapp, 2011).

Bei Patienten mit Knie-Totalendoprothese wurden verschiedene modifizierbare und nicht-modifizierbare Prädiktoren untersucht. Dazu gehören demografische, sozioökonomische, psychosoziale, klinische und operative Faktoren. In einem aktuellen systematischen Review (Lungu *et al.*, 2016) wurden insgesamt 33 prognostische Studien analysiert und verschiedene demografische, sozioökonomische, klinische und operationsbezogene Faktoren mit Bedeutung für die Entwicklung persistierender postoperativer Schmerzen nach Einsatz einer Knie-Totalendoprothese identifiziert (Tabelle 1).

Tabelle 1 Überblick: Einflussfaktoren für eine schlechte Prognose

Faktorgruppe	Zielgröße Schmerz	Zielgröße Funktion	Zielgrößen Schmerz und Funktion in Kombination
Demografische Faktoren	Jüngeres Alter	Jüngeres Alter	Weibliches Geschlecht
	Weibliches Geschlecht	Höheres Alter	Südasiatisch, dunkelhäutig oder andere nicht-weiße Ethnizität
		Weibliches Geschlecht	Jüngeres Alter
		Beziehungsstatus	Höheres Alter
Sozioökonomische Faktoren	Geringes Einkommen	Arbeitslos oder berentet	Hohes Ausmaß an sozialer Deprivation
	Hohes Ausmaß an sozialer Deprivation	Hohes Ausmaß an sozialer Deprivation	
	Geringer Bildungslevel		
Psychosoziale Faktoren	Schlechte Coping-Fähigkeiten	Schlechte Coping-Fähigkeiten	Vorliegen einer Depression
	Große Hilflosigkeit im Umgang mit den Beschwerden	Keine soziale Unterstützung	Hoher Angstlevel
	Hohes Ausmaß an Pessimismus	Hoher Angstlevel	
	Geringe Erwartungshaltung in Bezug auf den Genesungsverlauf	Hoher Depressionslevel	
	Geringe Erwartungshaltung in Bezug auf die Lebensqualität	Geringe Verfügbarkeit konkreter Unterstützung	
	Keine soziale Unterstützung	Geringes Ausmaß an problemlösendem Coping-Verhalten	
	Hoher Angstlevel	Hohes Ausmaß an Schmerzkatastrophisierung	

	Hoher Depressionslevel	Schlechte Selbstwirksamkeit	
	Geringes Ausmaß an problemlösendem Coping-Verhalten		
	Dysfunktionales Coping-Verhalten		
	Geringer Glaube an die Kontrolle über die eigene Gesundheit		
	Hohes Ausmaß an Schmerzkatastrophisierung		
	Hohes Ungerechtigkeitsempfinden		
Klinische Faktoren	Starke Schmerzen	Schlechte Funktionsfähigkeit	Vorliegen von Kreuzschmerzen
	Vorliegen von Kreuzschmerzen	Vorliegen von Kreuzschmerzen	Starke Schmerzen und schlechte Funktionsfähigkeit
	Viele Komorbiditäten	Viele Komorbiditäten	Schlechte mentale Gesundheit
	Schlechte mentale Gesundheit	Schlechte mentale Gesundheit	Gefäßerkrankungen
	Diagnose einer Arthrose	Gebrauch von Gehhilfen	Adipositas
	Symptome in Sprunggelenk, Füßen oder Zehen	Hoher Body Mass Index	Hoher Body Mass Index
	HWS-Beschwerden	Symptome in Sprunggelenk, Füßen oder Zehen	Diagnose einer Arthrose
		HWS-Beschwerden	Viele Komorbiditäten
		Schmerzen in anderen Gelenken	Herzerkrankungen, Schlaganfall, Diabetes et cetera.
		Eingeschränkte Knieflexion	Kurze Symptombdauer
Operative Faktoren	Kreuzbänderhaltendes Implantat	Keine	Keine

(übersetzt und modifiziert nach Lungu et al. 2016)

Die funktionelle Kapazität (Vissers *et al.*, 2010) und die Art des Anästhesieverfahrens (Brander *et al.*, 2003) scheinen hingegen keinen Einfluss zu haben, das Krankenhaus und der Operateur spielen wahrscheinlich ebenfalls keine Rolle (Sullivan *et al.*, 2009). Während bei Thorakotomie-Patienten die Art der Operation keine Bedeutung für die Entwicklung chronischer Schmerzen zu haben scheint (Yarnitsky *et al.*, 2008), gibt die Studie von Baker *et al.* (2007) Hinweise darauf, dass Knie-Patienten mit unicondylärem Ersatz häufiger unzufrieden mit dem Operationsergebnis sind als Patienten mit Totalendoprothese.

1.2 Modifizierbare Prädiktoren

Es gibt Evidenz für das Vorliegen von vegetativen (autonomen), nozizeptiven und affektiven Dysregulationen im Zusammenhang mit persistierenden postoperativen Schmerzen bei Patienten mit Knie-Totalendoprothese. Die folgenden Kapitel geben einen Überblick.

1.2.1 Vegetative Dysregulation

Es gibt Interaktionen zwischen neuronalen Strukturen für Schmerzwahrnehmung und autonomer Kontrolle. Dazu gehören unter anderem Insel, anteriorer zingulärer Kortex, Amygdala, Hypothalamus, periaquäduktales Grau, Nucleus tractus solitarius und die Raphe-Kerne (Cortelli & Pierangeli, 2003; Benarroch, 2006; Leone *et al.*, 2006). Der N. vagus und der Nucleus tractus solitarius sind Teil des spino-bulbo-spinalen antinozizeptiven Netzwerks. Darüber hinaus sind Inselkortex und anteriorer zingulärer Kortex nicht nur für die autonome Regulation wichtig, sondern sind ebenfalls Teil der Schmerzmatrix.

Tierstudien weisen darauf hin, dass der Sympathikus afferente Schmerzbahnen im Sinne einer Schmerzverstärkung modulieren könnte (Bantel & Trapp, 2011). Eine Veränderung der sympathischen Aktivität kann periphere entzündliche Prozesse und die damit assoziierte Nozizeption modifizieren (Millan, 2002). Das autonome Nervensystem spielt bei der Aktivierung sowohl des lateralen (sensorisch-diskriminative Verarbeitung) als auch des medialen (affektiv-motivationale Verarbeitung) Schmerzsystems eine bedeutende Rolle hinsichtlich der Entwicklung der adäquaten Reaktion – das betrifft einerseits die sofort eintretenden Reaktionen,

aber auch langfristige adaptive Prozesse (Leone *et al.*, 2006). Absteigende neuronale Wege modulieren auch die sympathische Aktivität über die präganglionären sympathischen Neurone im Seitenhorn des Rückenmarks (N. intermediolateralis). Nach einer Verletzung peripherer afferenter Fasern modifizieren sympathische Efferenzen den Input zum Dorsalhorn (Millan, 2002).

Eine einfache Möglichkeit zur Untersuchung autonomer Dysfunktion ist die Messung der Herzratenvariabilität (HRV), die unter anderem auch prädiktiven Wert hinsichtlich kritischer Krankheitsverläufe hat (Chandra *et al.*, 2011; Kotecha *et al.*, 2011; Lerma *et al.*, 2011; Mazzeo *et al.*, 2011; Ryan *et al.*, 2011).

Die Herzfrequenz passt sich äußeren Einflüssen dynamisch an und diese Antwort auf physiologische Störungen wird primär vom autonomen Nervensystem vermittelt. Aber auch in Ruhe unterliegt die Herzfrequenz Fluktuationen. Diese spiegeln die autonome Modulation wider und haben prognostische Signifikanz für pathologische Zustände (Kleiger *et al.*, 2005). Die HRV kennzeichnet die kurz-, mittel- und langfristigen Schwankungen der Herzperiodendauer.

Zur Analyse der HRV werden die R-Zackenabstände aufeinander folgender QRS-Komplexe erfasst und daraus das RR-Tachogramm bestimmt (Berntson *et al.*, 1997). Generell werden wenige Minuten dauernde Kurzzeitmessungen von Langzeitmessungen über 24 Stunden unterschieden. Mittlerweile stehen einfache und mobile Messsysteme (zum Beispiel Polar RS800 CX) zur Verfügung, die eine valide und reliable HRV-Aufzeichnung ermöglichen (Kingsley *et al.*, 2005; Gamelin *et al.*, 2006; Nunan *et al.*, 2008; Nunan *et al.*, 2009). Die Daten können zudem in die Software Kubios HRV Analysis exportiert werden (Niskanen *et al.*, 2004). Auf diese Weise ist eine umfassende wissenschaftliche Auswertung der HRV-Parameter möglich.

In der Regel werden mittelwert- und varianzabhängige Parameter des Zeitbereichs sowie Parameter der Frequenzanalyse betrachtet (Berntson *et al.*, 1997). Für die Beurteilung der autonomen Modulation im Rahmen von Kurzzeitmessungen sind auch die Parameter der Spektralanalyse von Bedeutung (Electrophysiology, 1996). Total Power (TP) charakterisiert die Gesamtvariabilität auf Frequenzebene. Die HF-Komponente ist vor allem geprägt durch vagale Aktivität, die LF-Komponente scheint gemischt sympathisch und vagal moduliert zu sein (Electrophysiology, 1996).

Eine Herausforderung seit vielen Jahren ist die Bereitstellung von alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten für die gängigen HRV-Parameter. Erst 2010 wurde eine Übersichtsarbeit veröffentlicht, die Normwerte für den Vergleich von Kurzzeitmessungen aus der Literatur synthetisierte (Nunan *et al.*, 2010) (Tabelle 2). Die Auswertung der Parameter Total Power und Very Low Frequency (VLF)-Power wird von den Autoren für die Analyse von Kurzzeitmessungen allerdings nicht empfohlen.

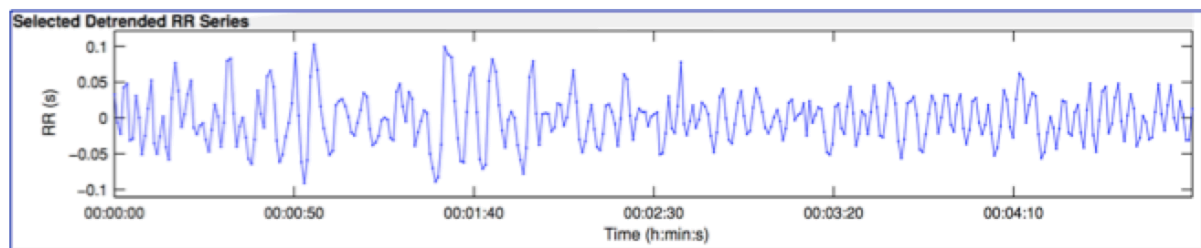
Im Zusammenhang mit chronischen Beschwerden (Boneva *et al.*, 2007) und Entzündungsprozessen (Haensel *et al.*, 2008) scheint insbesondere die LF-Power ein relevanter HRV-Parameter zu sein. Aus dem Zeitbereich zeigte sich vor allem der Parameter SDNN oftmals signifikant reduziert (Haensel *et al.*, 2008; Cho *et al.*, 2011; Lerma *et al.*, 2011).

Tabelle 2 Gängige Parameter der HRV-Analyse

	Parameter (Einheit)	Erläuterung	Normwerte für die Kurzzeitmessung nach (Nunan <i>et al.</i> 2010)
Zeitbereich	Mean RR (ms)	Mittelwert der RR-Intervalle	Median: 933 Range: 785-1160
	SDNN (ms)	Standardabweichung aller RR-Intervalle	Median: 51 Range: 32-93
	rMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen sukzessiver RR-Intervalle	Median: 42 Range: 19-75
Frequenzbereich	Low frequency (LF)-Power (ms ²)	Spektralleistung LF-Frequenzband (0.04-0.15Hz)	Median: 458 (nu: 54) Range: 193-1009 (nu: 30-65)
	High frequency (HF)-Power (ms ²)	Spektralleistung HF-Frequenzband (0.15-0.4Hz)	Median: 385 (nu: 38) Range: 82 – 3630 (nu: 16-60)
	LF: HF	Verhältnis von LF-Power und HF-Power	Median: 2.1 Range: 1.1-11.6

nu = normalized units

Die Abbildung 1 zeigt ein RR-Tachogramm mit einer tendenziell geringer ausgeprägten HRV. Der Parameter SDNN liegt in diesem Beispiel bei 35 Millisekunden, was der unteren Grenze des Normwertbereichs entspricht.



Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	849.0
STD RR (SDNN)	(ms)	35.0
Mean HR*	(1/min)	70.82
STD HR	(1/min)	3.04
RMSSD	(ms)	35.8
NN50	(count)	51
pNN50	(%)	14.4
RR triangular index		9.077
TINN	(ms)	165.0

Abbildung 1 Beispiel eines RR-Tachogramms mit Auswertung

Eine Untersuchung an Ratten zeigte, dass die HRV-Analyse auch im Rahmen der Erkennung und Messung von Schmerz hilfreich sein könnte (Charlet *et al.*, 2011). Studien, die eine HRV-Analyse zur Identifizierung und Quantifizierung von Schmerz bei Menschen nutzten, identifizierten bei Patienten mit Schmerzen Veränderungen von Parametern, welche mit der parasympathischen Kontrolle in Zusammenhang stehen (Roy *et al.*, 2009; Gandhi *et al.*, 2010). Außerdem gibt es Evidenz für den Zusammenhang zwischen starken Schmerzen und einer reduzierten HRV (Cain *et al.*, 2007; Appelhans & Luecken, 2008). Appelhans und Luecken (2008) untersuchten bei jungen gesunden Probanden, ob Unterschiede bezüglich des unangenehmen Gefühls im Zusammenhang mit Schmerz sowie die Schmerzintensität durch eine HRV-Analyse in Ruhe vorhergesagt werden können. Es zeigte sich, dass eine größere Low-frequency (LF-) HRV assoziiert ist mit einem geringeren unangenehmen Gefühl im Zusammenhang mit Schmerz bei noxischer Stimulation in kaltem Wasser (4°C) sowie mit einer höheren Schwelle für schwache und moderate Schmerzreize.

Hinzu kommt, dass bei verschiedenen Erkrankungen eine mittels HRV-Analyse gemessene autonome Dysfunktion im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen identifiziert wurde, zum Beispiel bei chronischem Erschöpfungssyndrom (Boneva *et al.*, 2007), chronischer Prostatitis und chronischem Beckenschmerzsyndrom (Cho *et al.*, 2011). Der Zusammenhang zwischen einer reduzierten HRV und chronischen Schmerzen wurde erst kürzlich auch im Rahmen einer Meta-Analyse bestätigt (Tracy *et al.*, 2016).

Darüber hinaus gibt es zunehmend Evidenz für die Nutzung der HRV-Analyse als potenzieller Marker für Stress (Thayer & Fischer, 2009; Thayer *et al.*, 2009; Thayer *et al.*, 2012). Das neuroviszerale Integrationsmodell geht davon aus, dass Adaptationen an Umwelтанforderungen – beispielsweise eine Operation – durch vielfältige Einflüsse moduliert werden. Die HRV könnte dabei ein Marker für die Effektivität kontextabhängiger Regulation sein und das Ausmaß der funktionellen Integration zwischen präfrontalem Kortex, Hirnstamm und Peripherie charakterisieren (Thayer *et al.*, 2012). Sympathoexzitatorische Regelkreise sind unter tonischer inhibitorischer Kontrolle durch den präfrontalen Kortex und diese inhibitorischen Prozesse können durch Messungen vagaler Funktion – wie es die HRV-Analyse ermöglicht – objektiviert werden (Thayer & Lane, 2009).

Ebenfalls mehren sich die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen HRV und Glukoseregulation, Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und Entzündung (Thayer & Sternberg, 2006; Thayer & Lane, 2009). Der Sympathikus scheint dabei sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Wirkungen zu haben. Der Parasympathikus hingegen inhibiert die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6 (IL-6) (Thayer & Fischer, 2009). Diese Hemmung wird durch den Transmitter Acetylcholin vermittelt und ist in der Literatur als cholinerg anti-inflammatorischer Weg beschrieben (Tracey, 2002; Pavlov & Tracey, 2005; Tracey, 2007; Huston & Tracey, 2011). Es liegt Evidenz aus mehr als 30 Studien vor, welche die Beziehung zwischen HRV und Entzündung untersucht haben. Die meisten Autoren fanden einen inversen Zusammenhang zwischen vagal modulierten HRV-Parametern und Entzündungsmarkern (Thayer & Fischer, 2009) – bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, aber auch bei Gesunden (Sajadieh *et al.*, 2004; Haensel *et al.*, 2008).

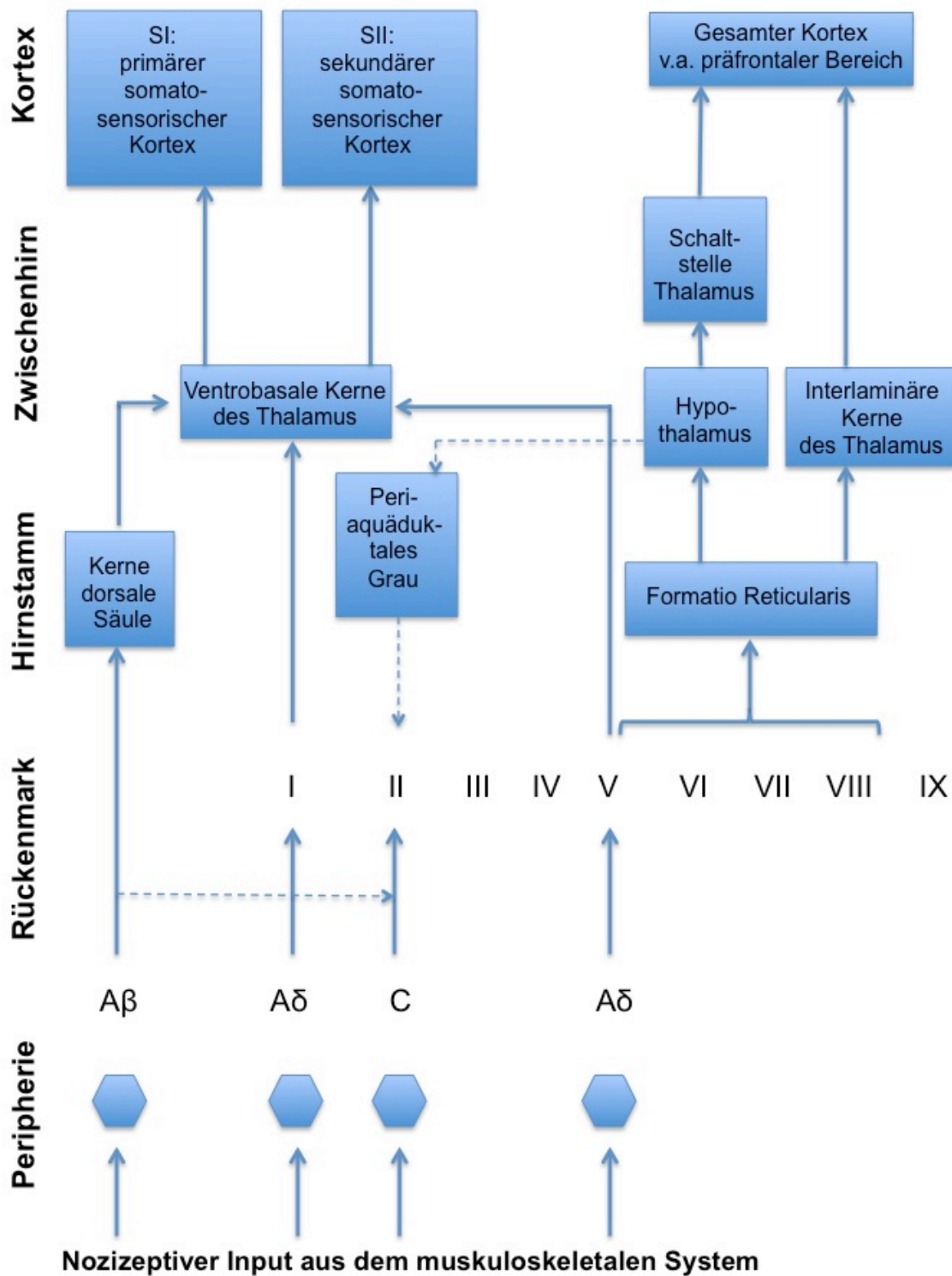
Bei Patienten mit Knie-Totalendoprothese steigen postoperativ insbesondere Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP) an, fallen jedoch zwei Wochen nach der Operation im Normalfall wieder auf den Ausgangslevel zurück. Eine dauerhafte Erhöhung von IL-6 und CRP deutet somit auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen hin (Honsawek *et al.*, 2011). Die vorliegende Evidenz deutet darauf hin, dass eine verminderte HRV assoziiert sein könnte mit anhaltenden, subklinischen Entzündungsprozessen.

1.2.2 Nozizeptive Dysregulation

Verschiedene Testverfahren aus der experimentellen Schmerzforschung könnten bereits vor der Operation dabei helfen Risikopatienten zu identifizieren.

Experimentelle Schmerzmodelle dienen dabei zur Untersuchung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse im Rahmen von Nozizeption und Schmerz (Werner *et al.*, 2010; Streff *et al.*, 2011). Die Abbildung 2 zeigt ein vereinfachtes Diagramm der nozizeptiven Verarbeitungswege im Nervensystem.

Statische Schmerzparameter wie Schmerzschwellen oder Schmerztoleranzschwellen scheinen keine guten Prädiktoren für die Vorhersage akuter und chronischer Schmerzen zu sein. Eine Studie an 20 Patienten mit Knie-Totalendoprothese untersuchte mögliche Prädiktoren für die Schwere postoperativer Schmerzen und nutzte sowohl prä- als auch postoperativ Verfahren der quantitativ sensorischen Testung (thermische und mechanische Schmerzschwellen sowie Reaktionen auf überschwellige thermische Stimulation) (Martinez *et al.*, 2007). Keiner dieser statischen Schmerzparameter erwies sich als prädiktiv für den Schmerzstatus nach vier Monaten. Es zeigte sich ebenfalls keine Korrelation zwischen den präoperativen Testergebnissen und der prä- oder postoperativen Schmerzintensität. Nur das Ausmaß der Hitze-Hyperalgesie erwies sich als prädiktiv für den Morphinverbrauch über die ersten 24 Stunden nach der Operation (Martinez *et al.*, 2007). Lundblad *et al.* (2008) hingegen zeigten an 69 Patienten mit Kniearthrose, die für den Einsatz einer Knie-Totalendoprothese angemeldet waren, dass eine präoperativ identifizierte geringe Schmerzschwelle in Reaktion auf elektrische Stimulation (Pain Matcher) einen Vorhersagewert in Bezug auf die postoperative Schmerzintensität nach 18 Monaten hat. Allerdings waren die Reaktionen auf die elektrischen Impulse sehr unterschiedlich. Einige Patienten brachen den Test bereits vor dem Eintreten des ersten Schmerzgefühls ab.



(übersetzt und modifiziert nach Nijis et al. 2010)

Abbildung 2 Nozizeptive Verarbeitungswege

Die Differenzierung zwischen der Wahrnehmung eines unangenehmen Gefühls und der Wahrnehmung von Schmerz scheint gerade bei elektrischen Reizen schwierig zu sein (Lundblad *et al.*, 2008). Eine ältere Arbeit zeigte, dass es bei Patienten vor Kreuzbandrekonstruktion einen Zusammenhang gibt zwischen der Schmerzintensität während einer experimentell induzierten Verbrennung ersten Grades und der postoperativen Schmerzintensität bei Bewegungen der operierten Extremität (Werner *et al.*, 2004). Allerdings ist diese Methode aus ethischer Sicht kritisch zu sehen, denn den Patienten wurde eine Verletzung zugefügt.

Vielversprechend und ethisch vertretbar sind hingegen Forschungsansätze mit dynamischen Schmerzparametern. Diese bilden Mechanismen, die das Geschehen der Schmerzentwicklung (zentrale Sensibilisierung und Inhibition) mitbestimmen besser ab als Schmerzschwellen oder Schmerztoleranzschwellen (Weissman-Fogel *et al.*, 2009; Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010).

Ein dynamischer Parameter ist die Temporale Summation – eine spezielle Form spinaler Sensibilisierung. Dabei kommt es durch eine Serie noxischer Stimuli zu einem Anstieg der Schmerzintensität vom ersten bis zum letzten Reiz (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010). Bei dieser Reaktion handelt es sich um ein Korrelat neuraler Plastizität, das den Prozess zentraler Sensibilisierung auf Rückenmarksebene abbildet (Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009). Objektiviert werden kann die temporale Summation durch die Wind-up Ratio. Bei verschiedenen Krankheitsbildern (zum Beispiel Fibromyalgie, chronische Rückenschmerzen, Migräne) wurde ein gesteigertes Ausmaß an Temporaler Summation gefunden (Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009). Ob diese Beziehung ursächlich oder assoziativ ist, bleibt zu klären, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass spinale Sensibilisierung der Manifestation einer Schmerzerkrankung vorausgeht (Edwards, 2005).

Das Ausmaß des Schmerzanstiegs scheint darüber hinaus prädiktiv für die Intensität akuter postoperativer Schmerzen zu sein. Dabei zeigte sich in der Arbeit von Weissman-Fogel *et al.* (2009) insbesondere bei der Reaktion auf mechanische Stimulation mit einem von Frey Filament ein Zusammenhang mit der Intensität provozierter akuter postoperativer Schmerzen. Da die Intensität akuter postoperativer Schmerzen ebenfalls als Prädiktor für Chronifizierung gilt (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010), könnte die Untersuchung des Ausmaßes der Temporalen Summation für die Vorhersage chronischer postoperativer Schmerzen sinnvoll sein. Evidenz

hierzu liefert auch die Studie von Landau *et al.* (2011), in der sich bei schwangeren Frauen unter anderem das mittels von Frey Filament evaluierte Wind-up Ausmaß als prädiktiv für persistierende postoperative Schmerzen nach Kaiserschnitt erwies.

Zur Auslösung der Temporalen Summation werden stumpfe Nadeln genutzt, welche die Haut nicht verletzen können. Der Pin-Prick Reiz löst ein spitzes beziehungsweise stechendes Gefühl hervor und wird zehnmal mit einer Frequenz von 1 Hz innerhalb eines eng umschriebenen Areal (1cm²) auf der Haut appliziert (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010). Der Patient beurteilt zunächst die Schmerzintensität des ersten und nach der Serie die Intensität des letzten Reizes mittels visueller Analogskala (VAS) (0=kein Schmerz, 10=maximal vorstellbarer Schmerz).

Dabei wird der Test im Rahmen der quantitativ sensorischen Testung mit einem speziell gefertigten Pin-Prick-Stimulator an den Füßen oder Händen durchgeführt (Rolke *et al.*, 2006a; Rolke *et al.*, 2006b). Weissman-Fogel *et al.* (2009) sowie Landau *et al.* (2011) hingegen testeten die Temporale Summation mittels von Frey Filament (Nr. 6.45) an der volaren Seite des dominanten Unterarms und nutzten die Differenz zwischen dem ersten und dem letzten Schmerz-Rating zur Quantifizierung der spinalen Sensibilisierung.

Im Rahmen der quantitativ sensorischen Testung wird die Stimulationsserie fünfmal in verschiedenen Hautbereichen derselben Körperregion durchgeführt (Rolke *et al.*, 2006a; Rolke *et al.*, 2006b). Aus den Mittelwerten der jeweiligen Schmerzbewertungen berechnet sich dann die Wind-up Ratio. Je größer die Wind-up Ratio, desto stärker die spinale Sensibilisierung. Die Reliabilität für die Bestimmung der Wind-up Ratio ist gut (Geber *et al.*, 2011).

Ein Schlüsselement zentraler Schmerzmodulation ist das endogene Analgesie-System und dessen Effektivität kann mittels eines speziellen „Schmerz hemmt Schmerz“-Testparadigmas untersucht werden, das Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) genannt wird (Yarnitsky *et al.*, 2008; van Wijk & Veldhuijzen, 2010; Yarnitsky, 2010). DNIC ist ebenfalls ein dynamischer Parameter und wird zur Objektivierung der Effektivität von endogenen Hemmmechanismen genutzt (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010). Über eine zentrale Schaltstelle in der Medulla oblongata kommt es durch einen intensiven Schmerzreiz zu einer reflexartigen Hemmung der Wide-Dynamic-Range-Neurone im Rückenmark und im trigeminalen System, was einen

verminderten Zustrom nozizeptiver Informationen aus allen anderen Körperabschnitten zur Folge hat (Sprenger *et al.*, 2010). Neuere Arbeiten sprechen im Zusammenhang mit DNIC von Conditioned Pain Modulation (CPM) (Yarnitsky, 2010; Valencia *et al.*, 2012), wie in den 2010 veröffentlichten DNIC-Empfehlungen vorgeschlagen (Yarnitsky *et al.*, 2010).

Obwohl die Studienlage nicht eindeutig ist, gibt es Hinweise auf einen Gender-Effekt in Bezug auf CPM (van Wijk & Veldhuijzen, 2010). Frauen sind häufiger von Schmerzsyndromen betroffen und zeigen in experimentellen Schmerzstudien generell geringere Schmerz- und Schmerztoleranzschwellen. Etwa die Hälfte der CPM-Studien in der Übersichtsarbeit von van Wijk und Veldhuijzen (2010) fand einen Unterschied in der Effektivität des endogenen Analgesiesystems zwischen den Geschlechtern. Und wenn ein Geschlechtsunterschied gefunden wurde, zeigte sich immer eine bessere CPM-Effektivität bei Männern – bisher fand keine Studie einen größeren CPM-Effekt bei Frauen. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass sich die CPM-Effektivität mit dem Alter reduzieren kann (van Wijk & Veldhuijzen, 2010). Eine neuere systematische Übersichtsarbeit verweist auf insgesamt 15 Studien, welche den möglichen geschlechtsspezifischen Einfluss des CPM-Effekts bei gesunden Probanden untersuchten (Hermans *et al.*, 2016). Neun der Studien fanden keinen geschlechtsspezifischen Einfluss, sechs Studien zeigten einen größeren CPM-Effekt bei Männern. Die Autoren schlussfolgern, dass die Studienlage immer noch inkonsistent ist und weitere Studien in diesem Forschungsfeld nötig sind. Eine 2015 publizierte Studie an 48 gesunden Männern und Frauen zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf den CPM-Effekt – die Frauen in dieser Studie wiesen eine geringere endogene Schmerzhemmung auf als die Männer (Bulls *et al.*, 2015). Die Evidenz ist in diesem Bereich also noch unzureichend, insbesondere für Patienten nach Einsatz einer Knie-Totalendoprothese.

Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit Kniearthrose Schmerz wahrscheinlich mit zentraler Sensibilisierung assoziiert ist (Imamura *et al.*, 2008; Lundblad *et al.*, 2008). Darüber hinaus wurde auch bereits eine Dysfunktion in Bezug auf CPM bei Patienten mit Kniearthrose festgestellt (Arendt-Nielsen *et al.*, 2010). Die Effektivität der endogenen Schmerzhemmung könnte möglicherweise bedeutsam sein für die Entwicklung postoperativer Komplikationen. Ein präoperativ

durchgeführter CPM-Test könnte Risikopatienten identifizieren, bei Patienten vor Thorakotomie-Operation (Yarnitsky *et al.*, 2008; Yarnitsky, 2010) und bei Frauen vor Kaiserschnitt (Landau *et al.*, 2011) wurde die Bedeutung dieses Test-Paradigmas bereits evaluiert. Die Untersuchung der CPM-Effektivität könnte daher auch für Patienten mit Kniearthrose sinnvoll sein, die vor einer Operation stehen. Allerdings ist bei muskuloskelettalen Erkrankungen offensichtlich nicht generell ein CPM-Defizit vorhanden, denn andere Studien zeigen normale CPM-Funktion bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und einer Myalgie des M. Trapezius (Yarnitsky, 2010). Außerdem zeigte eine Studie an 15 Patienten mit Hüftarthrose, dass sich ein präoperativ identifiziertes CPM-Defizit sechs bis 14 Monate nach der Operation wieder normalisieren kann (Kosek & Ordeberg, 2000). Nach Ansicht der Autoren könnte dies darauf hinweisen, dass ein CMP-Defizit durch anhaltenden nozizeptiven Input aufrechterhalten wird. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass ein Defizit im endogenen Analgesie-System grundsätzlich reversibel zu sein scheint, wenn der afferente Zustrom durch eine erfolgreiche Operation durchbrochen wird.

Zur experimentellen Induzierung des CPM-Effektes wird ein schmerzhafter, tonischer Konditionierungsstimulus eingesetzt. Ein Teststimulus dient zur Überprüfung der endogenen Schmerzhemmung und wird einmal vor und einmal nach der Konditionierungsphase an einer entfernten Körperstelle appliziert (van Wijk & Veldhuijzen, 2010). Verringert sich die Schmerzempfindlichkeit durch die noxische Stimulation, spricht dies für eine effektive deszendierende Inhibition. Dabei werden verschiedene Methoden und Reizmodalitäten (thermisch, mechanisch, chemisch) eingesetzt (Pud *et al.*, 2009), zum Beispiel ein Hitzereiz (Thermode) als Teststimulus und ein Hitzereiz (Wasserbad, 46,5°) als Konditionierungsstimulus (Yarnitsky *et al.*, 2008; Landau *et al.*, 2011) oder die Induzierung des Wind-up Phänomens (Druckalgometer) als Teststimulus und ein ischämischer Reiz (Druckmanschette) als Konditionierungsstimulus (Cathcart *et al.*, 2009). Ischämische CPM-Trigger oder schmerzhafte Wasserbäder (Hitze oder Kälte) als Konditionierungsstimulus haben jedoch auch eine kardiovaskuläre Reaktion zur Folge und die in Experimenten beobachtete Hypoalgesie ist zumindest teilweise auf die Baroreflex-Sensitivität (BRS) zurückzuführen (Bruehl & Chung, 2004; Streff *et al.*, 2010; Streff *et al.*, 2011). Dabei sind die kardiovaskulären und autonomen Reaktionen während des schmerzhaften Kaltwassertests (Cold pressure test CPT) stärker als bei

schmerzhaften heißen Wasserbädern (Streff *et al.*, 2010). Obwohl experimentelle Methoden mit Wasserbädern oder ischämischen Tests eine Hypoalgesie erreichen können, sind beide Ansätze zur Induzierung des CPM-Effektes verzerrt durch die Reaktionen des Herz-Kreislaufsystems. Man kann nicht davon ausgehen, dass die durch schmerzhafte thermische (Kälte oder Hitze) oder ischämische Reize beobachtbare Hypoalgesie ein eindeutiges Korrelat des CPM-Effektes ist (Streff *et al.*, 2010). Daher schlagen Streff *et al.* (2011) eine mechanische Stimulation der Hautfalten zwischen den Fingern (Interdigital web pinching, IWP) als Konditionierungsstimulus vor. Diese Prozedur hat sich als valide Methode zur Induzierung des CPM-Effektes herausgestellt und wird nicht verzerrt durch BRS-induzierte Hypoalgesie. Die Reliabilität dieser Methode wurde bisher allerdings nicht untersucht.

1.2.3 Psychologische Dysregulation

Verschiedene Arbeiten beschäftigten sich mit den neuronalen Korrelaten von Schmerzkatastrophisierung (Quartana *et al.*, 2009). Die affektiv-motivationale Schmerzverarbeitung wird insbesondere über die medialen Thalamuskern und den anterioren zingulären Kortex vermittelt (Ploner & Schnitzler, 2004). Schmerzkatastrophisierung spiegelt sich dabei nicht in der Aktivität in Gehirnbereichen wider, die mit sensorisch-diskriminativen Aspekten der Schmerzverarbeitung in Zusammenhang stehen.

Während eines geringen Schmerzreizes wurde bei gesunden Personen ein Zusammenhang zwischen Katastrophisierung und Aktivität in Gehirnbereichen gefunden, die mit Affekt, Aufmerksamkeit und motorischen Aspekten von Schmerz assoziiert sind. Dazu gehören Insel, anteriorer zingulärer Kortex und prämotorischer Kortex. Während eines starken Schmerzreizes war die Schmerzkatastrophisierung negativ assoziiert mit der Aktivität in präfrontalen Gehirnbereichen, die für die Schmerzmodulation eine Rolle spielen (Seminowicz & Davis, 2006). Dies deutet auf ein Defizit der deszendierenden inhibitorischen Kontrolle durch Schmerzkatastrophisierung hin (Quartana *et al.*, 2009). Eine Studie mit Fibromyalgie-Patienten zeigte, dass Schmerzkatastrophisierung unter anderem assoziiert ist mit einer gesteigerten Aktivität im anterioren zingulären Kortex (Gracely *et al.*, 2004).

Ein hohes Ausmaß an Schmerzkatastrophisierung vor einer Operation kann den postoperativen Verlauf negativ beeinflussen (Quartana *et al.*, 2009). Ein hoher Katastrophisierungslevel könnte daher auch assoziiert sein mit der Entwicklung von chronischen Schmerzen (Khan *et al.*, 2011). Während einige Arbeiten darauf hinweisen, dass der mittels Pain Catastrophizing Scale (PCS) gemessene Level an Schmerzkatastrophisierung prädiktiv für die Entwicklung persistierender postoperativer Schmerzen ist (Forsythe *et al.*, 2008; Sullivan *et al.*, 2009; Riddle *et al.*, 2010; Sullivan *et al.*, 2011; Vissers *et al.*, 2012), deuten neuere Arbeiten darauf hin, dass es in diesem Zusammenhang noch offene Fragen gibt. Eine Studie an 71 Patienten nach Einsatz einer Knie-Totalendoprothese fand keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Schmerzkatastrophisierung und der Schmerzintensität nach acht Wochen und einem Jahr (Hovik *et al.*, 2016). Darüber hinaus kam eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass noch zu klären bleibt, ab welchem Level an Schmerzkatastrophisierung ein Patient nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese tatsächlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung persistierender postoperative Schmerzen aufweist (Burns *et al.*, 2015).

1.3 Ziele des Forschungsprojekts

Das vorliegende Forschungsprojekt besteht zum einen aus einer Voruntersuchung an gesunden Probanden zur Prüfung der Reliabilität des CPM-Protokolls (Bossmann *et al.*, 2016) und zum anderen aus einer explorativen Hauptuntersuchung an Patienten mit Kniearthrose und geplantem Einsatz einer Knie-Totalendoprothese zur Identifizierung von therapeutisch modifizierbaren Prädiktoren (Bossmann *et al.*, 2017).

Das Forschungsprojekt wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und ein positives Ethikvotum erteilt (Projektnummer: 5498/12). Zudem wurde die Studie im Deutschen Register klinischer Studien registriert (DRKS00005147).

1.3.1 Reliabilität des CPM-Protokolls

Ziel der Voruntersuchung war die Untersuchung der Inter-Rater-Reliabilität des für die Hauptstudie geplanten CPM-Protokolls mit Einsatz einer mechanischen Stimulation der Hautfalten zwischen den Fingern (IWP) als Konditionierungsstimulus und Druckalgometrie als Teststimulus (Bossmann *et al.*, 2016).

1.3.2 Prädiktoren persistierender postoperativer Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese

Ziel der explorativen Hauptuntersuchung war es, therapeutisch modifizierbare Prädiktoren für die Entwicklung persistierender postoperativer Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese zu identifizieren. Die Studie untersuchte, ob präoperativ identifizierte vegetative, nozizeptive und / oder psychologische Dysregulationen prädiktiv sind für die Schmerzintensität sechs Monate postoperativ. Zudem wurde untersucht, ob der Einfluss des CPM-Effekts geschlechtsspezifisch ist (Bossmann *et al.*, 2017).

2 Material und Methoden

2.1 Reliabilität des CPM-Protokolls

2.1.1 Studiendesign

In der Voruntersuchung wurde ein Repeated-Measures-Design genutzt, um die Übereinstimmung zwischen zwei verschiedenen Untersuchern bei der Messung der Druckschmerzschwellen vor und nach Applikation einer mechanischen Stimulation der Hautfalten zwischen den Fingern (IWP) zu evaluieren.

2.1.2 Probanden und Setting

20 gesunde, schmerzfreie Probanden erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Voruntersuchung eingeschlossen. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Zu den Ausschlusskriterien gehörten akute oder chronische Schmerzen, Einschränkungen der sensorischen Wahrnehmung sowie die Einnahme von Medikamenten.

Die Probanden wurden unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Untersuchern an zwei verschiedenen Tagen getestet. Durchschnittlich betrug das Zeitintervall zwischen den Untersuchungen drei Tage. Vor Beginn wurden die Probanden ausführlich in das Messverfahren eingeführt und hatten die Gelegenheit, die Stimulation vorab zu testen sowie Fragen zum Ablauf zu stellen. Die Probanden wurden instruiert, zwei Stunden vor jeder Untersuchung auf Koffein und körperliche Anstrengung zu verzichten. Der Alkoholkonsum war bereits zwölf Stunden vor den Terminen untersagt. Das CPM-Protokoll war standardisiert und die Untersucher bezüglich der Messmethodik geschult. Zudem waren die Untersucher hinsichtlich der Messergebnisse des jeweils anderen Untersuchers verblindet.

2.1.3 Messung CPM-Effekt

Als Teststimulus wurde die Druckalgometrie (Wagner Pain Test FPN 100) verwendet (Abbildung 3). Die durchschnittliche Druckschmerzschwelle wurde am Thenar der dominanten Hand gemessen und bei allen Probanden jeweils zweimal dokumentiert: vor und nach der Applikation des Konditionierungsstimulus. Die durchschnittliche Druckschmerzschwelle wurde in drei Serien mit jeweils 15 Sekunden Pause ermittelt. Der Druckalgometer wurde in jeder Serie einmal auf der Haut des Daumenballens

aufgesetzt und der Druck mit einer Geschwindigkeit von 1N/s bis zur ersten Schmerzempfindung der Probanden gesteigert (Rolke *et al.*, 2006a; Rolke *et al.*, 2006b). Zur Einhaltung der Geschwindigkeit für die Steigerung des Drucks wurde ein Metronom benutzt. Der Mittelwert der drei gemessenen Werte wurde als durchschnittliche Druckschmerzschwelle dokumentiert.

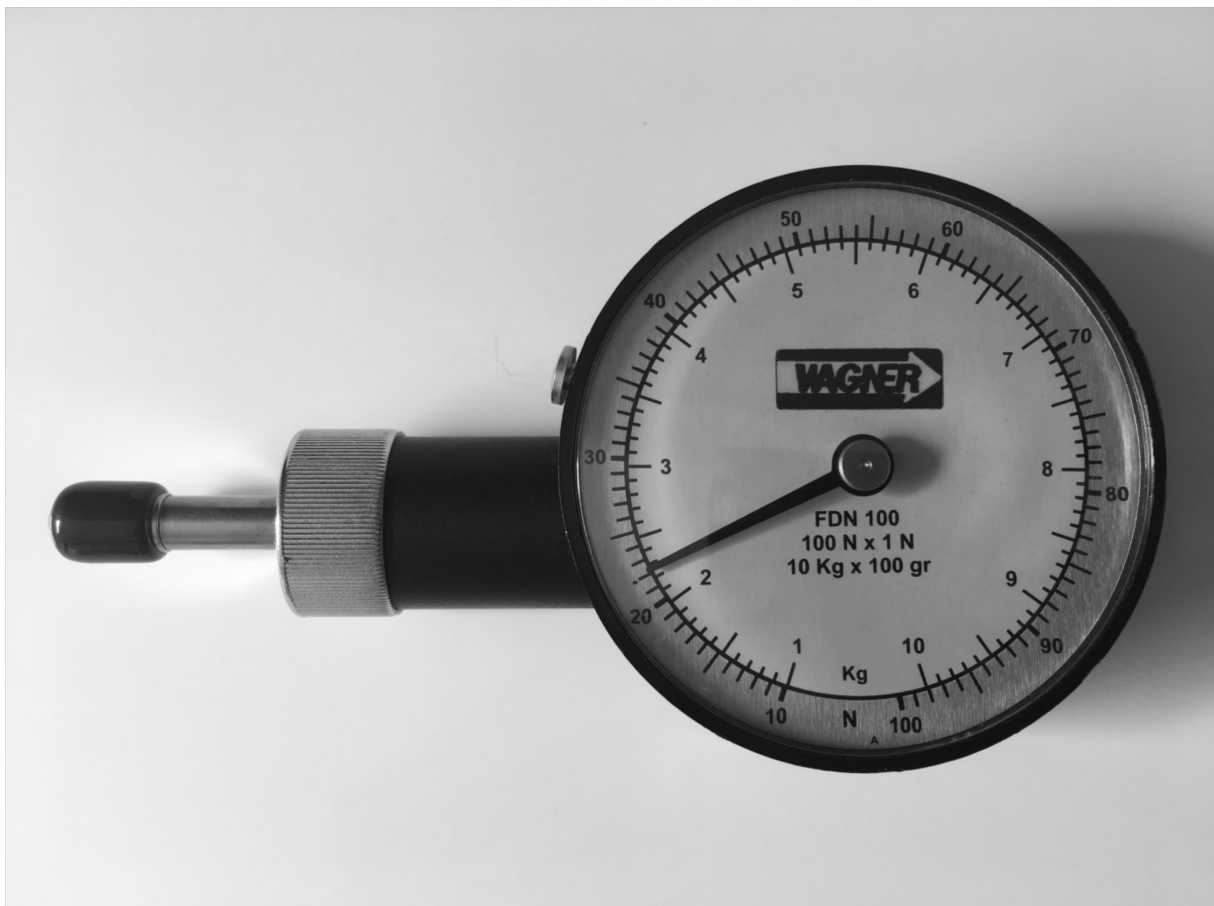


Abbildung 3 Algometer zur Messung der Druckschmerzschwelle

Als Konditionierungsstimulus wurde eine mechanische Stimulation der Hautfalte zwischen Zeige- und Mittelfinger der nicht dominanten Hand eingesetzt (Streff *et al.*, 2011). Dazu wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Friedrich-Alexander Universität Erlangen Nürnberg eine Mess-Station mit integriertem Kraftmessgerät (PCE-FM50, PCE Instruments, Deutschland) entwickelt (Abbildung 4).



Abbildung 4 Mess-Station mit integriertem Kraftmessgerät

Die Stimulation wurde langsam gesteigert, bis die Probanden eine Schmerzintensität von sechs auf einer visuellen Analogskala (0=kein Schmerz, 10=schlimmster vorstellbarer Schmerz) erreichten. Zur Auslösung des CPM-Effekts wurde die mechanische Stimulation über zwei Minuten appliziert und während der zweiten Messung der Druckschmerzschwelle noch aufrechterhalten. Der Unterschied zwischen den durchschnittlichen Druckschmerzschwellen vor und nach Einsatz des Konditionierungsstimulus wurde als CPM-Effekt dokumentiert. Positive Werte repräsentieren einen Anstieg der Druckschmerzschwelle und damit das Ausmaß der körpereigenen Schmerzhemmung.

2.1.4 Statistische Analyse

Die Daten wurden mittels SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 20, IBM Armonk, United States) ausgewertet. Die Normalverteilung der Daten wurde mit einer Kolmogorov-Smirnov-Analyse geprüft.

Berechnet wurden Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Variationskoeffizienten für alle Variablen. Zur Quantifizierung der Inter-Rater-Reliabilität wurden Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (Two-Way Mixed, Absolute Agreement) berechnet (Lewis *et al.*, 2012). Zudem wurde der Standardfehler berechnet (Weir, 2005) sowie eine Bland Altman Analyse (Bland & Altman, 1987) durchgeführt.

2.2 Prädiktoren persistierender postoperativer Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese

2.2.1 Studiendesign

In der Hauptstudie wurde ein prospektives, exploratives Studiendesign genutzt, um Prädiktoren für die Entwicklung persistierender postoperativer Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese zu identifizieren.

2.2.2 Patienten und Setting

Geeignete Patienten wurden aus drei spezialisierten Kliniken rekrutiert:

- endogap Klinik für Gelenkersatz, Klinikum Garmisch-Partenkirchen
- Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- Krankenhaus Barmherzige Brüder München, Abteilung Orthopädie und Unfallchirurgie

Eingeschlossen werden konnten Patienten, die für die Implantation einer Knie-Totalendoprothese angemeldet waren. Zu den Ausschlusskriterien gehörten Revisionseingriffe, unicondyläre Arthroplastien, operative Eingriffe am Kniegelenk in den letzten zwei Jahren (ausgenommen Arthroskopie), ernste und behandlungsbedürftige neurologische, internistische oder psychologische Erkrankungen.

Alle Patienten wurden ausführlich über das Ziel und den Ablauf der Studie aufgeklärt, konnten die Testverfahren ausprobieren und Fragen stellen. Sie hatten ausreichend Zeit die Teilnahme an der Studie zu überdenken. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

2.2.3 Präoperative Untersuchungen

Die präoperative Screening-Untersuchung war standardisiert und fand entweder in der Klinik des Patienten statt oder in den Räumlichkeiten der Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften der Technischen Universität München. Die Patienten wurden instruiert, bequeme Kleidung zu tragen und 24 Stunden vor der Untersuchung auf Alkohol, Koffein, Tabak und anstrengende körperliche Aktivität zu verzichten.

2.2.3.1 Herzratenvariabilität

Zur Messung der Herzratenvariabilität wurden die Patienten in Rückenlage positioniert und gebeten, ruhig liegen zu bleiben und gleichmäßig weiter zu atmen. Zunächst wurde eine zehnmündige Ruhephase eingehalten, um eine ungestörte und gleichmäßige Aufzeichnung zu gewährleisten. Die Herzratenvariabilität wurde über fünf Minuten dokumentiert (Polar RS800 CX, Polar Electro Oy, Kempele, Finnland) – ein übliches Zeitintervall für die Beurteilung der Kurzzeit-HRV in Ruhe (Nunan *et al.*, 2009). Zur Analyse der mittelwert- und varianzabhängigen Parameter des Zeitbereichs sowie der Parameter der Frequenzanalyse wurde die Kubios HRV-Software eingesetzt (Niskanen *et al.*, 2004). Aus dem Zeitbereich wurde für diese Studie die Standardabweichung aller RR-Intervalle ausgewertet (SDNN), da bereits in früheren Studien gezeigt wurde, dass der Parameter SDNN bei Patienten mit Fibromyalgie im Zusammenhang steht mit der Schwere der Symptome (Lerma *et al.*, 2011) und bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie mit der Schmerzintensität (Gandhi *et al.*, 2010). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass der Parameter SDNN invers korreliert ist mit den Entzündungsparametern C-reaktives Protein und Interleukin-6 (Haensel *et al.*, 2008). Aus dem Frequenzbereich wurde in dieser Studie der Parameter LF-Power untersucht, da in früheren Studien bereits gezeigt wurde, dass die LF-Power im Zusammenhang steht mit der Schmerzintensität (Boneva *et al.*, 2007; Gandhi *et al.*, 2010) sowie Entzündungsprozessen (Sajadieh *et al.*, 2004; Haensel *et al.*, 2008; Thayer & Fischer, 2009).

2.2.3.2 Dynamische Schmerzparameter

Es wurden zwei dynamische Schmerzparameter gemessen: 1) die Temporale Summation, die sich durch die Wind-up Ratio objektivieren lässt und 2) der Conditioned Pain Modulation Effekt.

In Anlehnung an die Studie von Weissman-Fogel *et al.* (2009) wurde die Temporale Summation mit einem von Frey Filament untersucht (Aesthesio Precision Tactile Sensory Evaluator, No. 6.45, ugo basile, Italy) (Abbildung 5). Es wurden fünf Punkte entlang des M. flexor carpi radialis am Unterarm der dominanten Hand markiert. An jedem Punkt wurde dann eine Serie von zehn Pin-Prick-Stimulationen appliziert. Der stimulierte Bereich an jedem Punkt betrug maximal 1cm², die Frequenz wurde auf

eine Stimulation pro Sekunde festgelegt und mittels Metronom gesteuert. Die Patienten bewerteten die Schmerzintensität des jeweils ersten Stimulus sowie des jeweils letzten Stimulus mittels visueller Analogskala (0=kein Schmerz, 10=schlimmster vorstellbarer Schmerz). Objektiviert wurde der Anstieg der Schmerzintensität vom ersten bis zum letzten Reiz durch die Wind-up Ratio (Rolke *et al.*, 2006a; Rolke *et al.*, 2006b), die sich wie folgt berechnet:

Durchschnittliche Schmerzintensität der jeweils zehnten Stimulationen dividiert durch die durchschnittliche Schmerzintensität der jeweils ersten Stimulationen.

Die Reliabilität der Evaluation von Wind-up Ratio Scores wurde bereits bestätigt (Geber *et al.*, 2011).

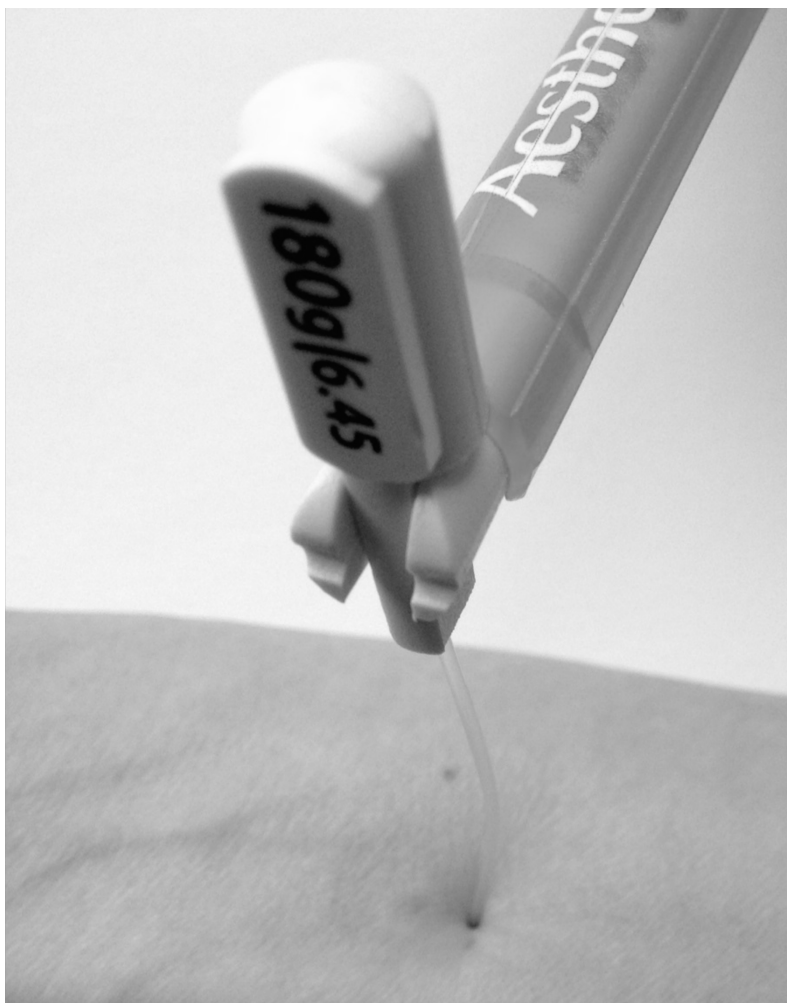


Abbildung 5 von Frey Filament für die Messung der Temporalen Summation

Für die Messung des Conditioned Pain Modulation Effekts wurde als Teststimulus die Druckalgometrie (Wagner Pain Test FPN100) eingesetzt und als Konditionierungsstimulus eine mechanische Stimulation der Hautfalte zwischen Zeige- und Mittelfinger der nicht-dominanten Hand mittels speziell angefertigtem

Stimulationsgerät mit integriertem Kraftmessgerät (PCE-FM50, PCE Instruments, Deutschland) (Abbildung 4). Die Reliabilität des Protokolls wurde im Rahmen der Voruntersuchung bestätigt (Bossmann *et al.*, 2016). Die Patienten wurden vor Beginn des Tests ausführlich über den Ablauf informiert, konnten die Stimulation ausprobieren und Fragen stellen. Der Conditioned Pain Modulation Effekt wurde objektiviert durch die Differenz zwischen der Druckschmerzschwelle vor und nach Applikation des Konditionierungsstimulus. Negative Werte zeigen eine Verminderung der Druckschmerzschwelle, das heißt der Patient wird unter Stimulation schmerzempfindlicher, und deuten somit auf eine defizitäre endogene Schmerzhemmung hin.

2.2.3.3 Schmerzkatastrophisierung

Das Ausmaß der Schmerzkatastrophisierung wurde durch die deutsche Version der Pain Catastrophizing Scale gemessen (Meyer *et al.*, 2008). Die Pain Catastrophizing Scale beinhaltet drei Subskalen (Abbildung 6) mit insgesamt 13 Items. Die Bewertung der einzelnen Items wird über eine fünfstufige Antwortskala (trifft überhaupt nicht zu bis trifft immer zu) vorgenommen, die zu erreichende Punktzahl liegt zwischen null und 52 Punkten. Je höher die Punktzahl, desto größer das Ausmaß der Schmerzkatastrophisierung. Ab einer Punktzahl von 30 Punkten ist ein klinisch relevanter Level an Schmerzkatastrophisierung mit einem erhöhten Risiko für Schmerzchronifizierung erreicht (Sullivan, 2009).

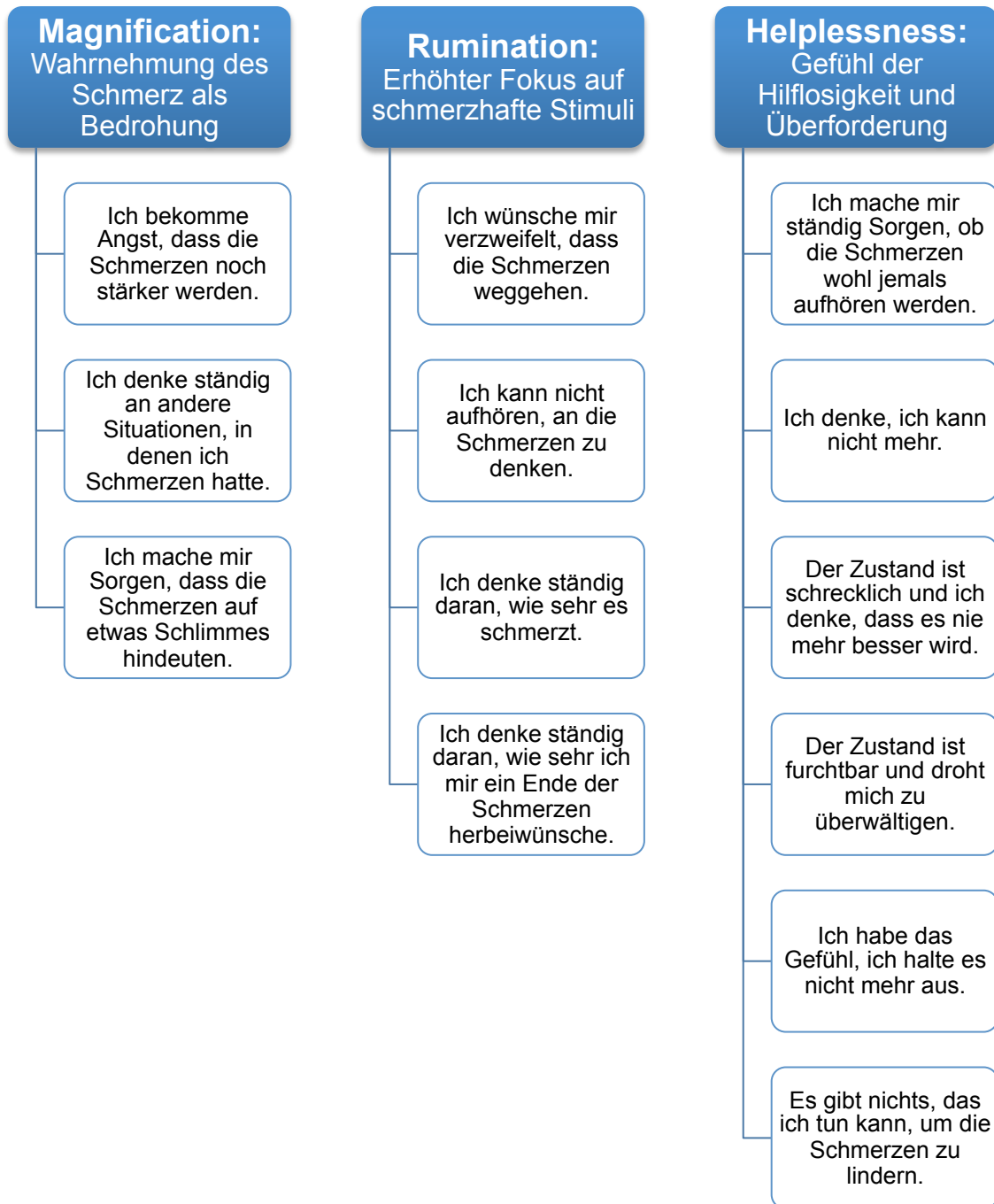


Abbildung 6 Subskalen der Pain Catastrophizing Scale

2.2.3.4 Schmerzen, Steifigkeit und Funktionsfähigkeit

Schmerzen, Steifigkeit und Funktionsfähigkeit wurden mittels der deutschen Version des Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) gemessen (Stucki *et al.*, 1996). Der WOMAC besteht aus 24 Items zu den drei Subskalen Schmerzen (5 Items), Steifigkeit (2 Items) und Alltagsaktivitäten (17 Items). Es wurde die Version NRS 3.1 verwendet, das heißt die Patienten bewerteten jedes Item auf einer Skala von null bis zehn (0=keine Schmerzen, Steifigkeit beziehungsweise Einschränkungen bis zehn=extreme Schmerzen, Steifigkeit beziehungsweise Einschränkungen). Die Maximalpunktzahl beträgt 240 Punkte. Je höher der Wert, desto größer die Beschwerden des Patienten.

2.2.4 Follow-up nach sechs Monaten

Sechs Monate nach der Operation wurden die Patienten erneut befragt. Der WOMAC-Fragebogen wurde postalisch zugeschickt und ein frankierter Rückumschlag beigelegt. Patienten, die sich nach einem Reminder (per Post oder E-Mail) nicht meldeten, wurden einmal angerufen. Sofern der Patient auf diese Weise nicht erreichbar war, wurde er von der Studie ausgeschlossen. Primäres Zielkriterium für die Analyse war die Schmerzintensität im Bereich des operierten Knies (WOMAC-pain).

2.2.5 Statistische Analyse

Die Analysen wurden mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 20, IBM Armonk, United States) durchgeführt. Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov Test evaluiert, für die Überprüfung der Varianzhomogenität kam der Leven's Test zur Anwendung. Da sich der Parameter Low-Frequency Power als nicht normalverteilt erwies, wurde eine logarithmische Transformation durchgeführt (logLF).

Es wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Bootstrapping durchgeführt. Der WOMAC-pain Score zum Follow-up nach sechs Monaten war die abhängige Variable, das Geschlecht wurde als Faktor festgelegt sowie folgende Kovariaten ausgewählt:

- Alter
- Body-Mass-Index

- präoperative Schmerzintensität (WOMAC-pain)
- Conditioned Pain Modulation Effekt
- Wind-up Ratio
- SDNN
- logLF
- Schmerzkatastrophisierungs-Score

Darüber hinaus wurde eine Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt. Für die ANCOVA wird eine Anzahl von zehn Teilnehmern pro Kovariate empfohlen (Tabachnik & Fidell, 1996).

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse des Forschungsprojekts wurden international in peer-reviewed Zeitschriften publiziert.

Bossmann T, Brauner T, Lowak H, Anton F, Forster C, Horstmann T. 2016. Reliability of conditioned pain modulation for the assessment of endogenous pain control pathways. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 22: 155–161

Bossmann T, Brauner T, Wearing S, Horstmann T. 2017. Predictors of chronic pain following total knee replacement in females and males – an exploratory study. *Pain Management*, in press

In den beiden folgenden Abschnitten folgt jeweils eine einseitige Zusammenfassung der jeweiligen Publikation. Danach werden die individuellen Leistungsbeiträge der Kandidatin erläutert.

3.2 Reliabilität des CPM-Protokolls

Hintergrund

Testprotokolle zur Prüfung der Effektivität der endogenen Schmerzhemmung sind unter dem Namen Conditioned Pain Modulation (CPM) bekannt. Eine Methode ist der Einsatz einer mechanischen Stimulation der Hautfalte zwischen den Fingern, um den schmerzhemmenden Effekt hervorzurufen. Diese Methode hat im Vergleich zu beispielsweise thermischen Reizmodalitäten den Vorteil, dass die Messung der Schmerzhemmung nicht durch Reaktionen des Herzkreislaufsystems beeinflusst wird. Die Zuverlässigkeit ist allerdings unbekannt. Ziel der Studie war die Untersuchung der Inter-Rater-Reliabilität des für die Hauptstudie geplanten CPM-Untersuchungsprotokolls.

Methode

20 gesunde, schmerzfreie Probanden wurden zu zwei Messzeitpunkten von zwei verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander getestet. Als Teststimulus diente die Messung der Druckschmerzschwelle am Daumenballen der dominanten Hand. Als Konditionierungsstimulus wurde die mechanische Stimulation der Hautfalte zwischen Zeige- und Mittelfinger der nicht dominanten Hand eingesetzt. Zur Beurteilung der Inter-Rater-Reliabilität wurden der Intraklassenkorrelationskoeffizient, der Variationskoeffizient sowie der Standardfehler der Messung berechnet. Zudem wurde eine Bland Altman Analyse durchgeführt.

Ergebnisse

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient für die Messung des CPM-Effekts betrug 0.76, der Standardfehler der Messung lag bei 1.6N. Die Grenzen der Übereinstimmung reichten von -6.4N bis 5.6N (mittlere Differenz: 0.4N).

Konklusion

Das CPM-Protokoll ist reliabel und kann als alternative Methode eingesetzt werden. Von Vorteil ist, dass die Ergebnisse dieser CPM-Messung nicht durch die Reaktionen des Herzkreislaufsystems verzerrt werden.

3.4 Prädiktoren persistierender postoperativer Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese

Hintergrund

Persistierende postoperative Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese haben einen negativen Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität der Patienten. Es wurden bereits verschiedene modifizierbare und nicht modifizierbare Prädiktoren identifiziert. Im Rahmen dieser Studie wurde auf Faktoren fokussiert, die möglicherweise durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst werden können. Ziel der explorativen Studie war es zu untersuchen, ob Dysregulationen im Bereich der vegetativen (autonomen) Kontrolle und des schmerzverarbeitenden Systems einen prädiktiven Wert haben für die Schmerzintensität sechs Monate nach der Operation.

Methode

98 Patienten, die für den Einsatz einer Knie-Totalendoprothese angemeldet waren, wurden hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie überprüft. 56 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden vor der Operation hinsichtlich verschiedener Parameter untersucht (Herzratenvariabilität, dynamische Schmerzparameter, Schmerzkatastrophisierung, Schmerzen, Steifigkeit und Alltagsaktivitäten). Primäre Zielgröße im Rahmen der durchgeführten Kovarianzanalyse mit Bootstrapping war die Schmerzintensität sechs Monate nach der Operation.

Ergebnisse

Die Daten von 47 Patienten (85.5%) konnten für die Analyse genutzt werden. Die Schmerzintensität sechs Monate nach der Operation war signifikant assoziiert mit einer reduzierten Herzratenvariabilität (Beta -1.7, $p = 0.04$) und bei den Frauen nicht signifikant assoziiert mit einer geringen endogenen Schmerzhemmung (Beta -0.46, $p = 0.19$) – nicht jedoch bei den Männern (Beta -0.06, $p = 0.8$).

Konklusion

Aufgrund der kleinen Fallzahl müssen die Ergebnisse noch in größeren Studien bestätigt werden. Die Studie liefert aber erste Hinweise darauf, dass vegetative (autonome) und nozizeptive Dysregulationen möglicherweise prädiktiv sind für die Schmerzintensität nach der Operation und dass der Einfluss einer defizitären endogenen Schmerzhemmung geschlechtsspezifisch sein könnte.

3.5 Individuelle Leistungsbeiträge der Kandidatin

Das Forschungsprojekt – bestehend aus einer Voruntersuchung und einer Hauptstudie – wurde von MSc. Tanja Boßmann eigenständig geplant und durchgeführt. Es wurde ein positives Ethikvotum von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München eingeholt (Projektnummer: 5498/12) sowie eine Registrierung im Register für klinische Studien vorgenommen (DRKS00005147).

Tanja Boßmann führte die Datenerhebungen in beiden Projekten durch und koordinierte alle Studienabläufe – sowohl mit dem beteiligten Zweituntersucher im Rahmen der Voruntersuchung als auch in den kooperierenden Kliniken, die an der Hauptstudie beteiligt waren.

Tanja Boßmann führte sämtliche Analysen selbstständig durch. Die Korrektheit der durchgeführten Auswertungen der Hauptstudie wurde im Rahmen einer Besprechung mit einem wissenschaftlichen Mitarbeiter der statistischen Beratung am Lehrstuhl für Mathematische Statistik, Fakultät für Mathematik, an der Technischen Universität München bestätigt.

Tanja Boßmann erarbeitete federführend alle Manuskripte, die zur Publikation eingereicht wurden, und führte nach Rückmeldung durch die Co-Autoren alle Überarbeitungen jeweils eigenständig durch. Die Revisionen der Manuskripte wurden ebenfalls immer federführend von Tanja Boßmann in Absprache mit den Co-Autoren erarbeitet und eingereicht.

4 Diskussion

4.1 Reliabilität des CPM-Protokolls

Ziel der Voruntersuchung war die Untersuchung der Inter-Rater-Reliabilität des für die Hauptstudie geplanten CPM-Protokolls. Als Konditionierungsstimulus diente die mechanische Stimulation der Hautfalten zwischen den Fingern (IWP) und als Teststimulus die Druckalgometrie (Bossmann *et al.*, 2016).

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient für die Messung des CPM-Effekts war mit einem Wert von 0.76 (95% Konfidenzintervall: 0.39-0.91; $p < 0,002$) vergleichbar beziehungsweise höher als in anderen Studien zur Reliabilität von CPM-Protokollen (Cathcart *et al.*, 2009; Lewis *et al.*, 2012; Olesen *et al.*, 2012; Martel *et al.*, 2013; Valencia *et al.*, 2013; Wilson *et al.*, 2013; Biurrun Manresa *et al.*, 2014). In diesen Studien wurden vorwiegend thermische oder ischämische CPM-Trigger eingesetzt – daher könnte die Messung des CPM-Effekts möglicherweise durch kardiovaskuläre Reaktionen verzerrt worden sein.

Insbesondere bei der Messung von Schmerz und Schmerzverarbeitung ist die Evaluation von Messfehlern relevant, weshalb auch Standardfehler und Variationskoeffizienten berechnet sowie eine Bland Altman Analyse durchgeführt wurden. Der identifizierte Standardfehler von 1.6N für die Messung des CPM-Effekts kann einerseits durch unterschiedliche Reaktionen der Probanden zu den beiden unterschiedlichen Messzeitpunkten und andererseits durch die unterschiedlichen Untersucher begründet sein. Die Bland Altman Analyse zeigt, dass es im Rahmen des CPM-Protokolls zu keinen systematischen Messfehlern kommt.

Die Voruntersuchung weist verschiedene Limitationen auf. Zum einen wurden die Probanden durch zwei Untersucher unterschiedlichen Geschlechts untersucht, was die Messergebnisse zwar beeinflusst haben könnte, gleichzeitig aber die Generalisierbarkeit der Ergebnisse für den Einsatz in der Praxis verbessert. Zum anderen wurde in der Voruntersuchung nicht die Übereinstimmung der Messergebnisse beim gleichen Untersucher geprüft, weshalb keine Aussage hinsichtlich der Differenz zwischen Intra- und Inter-Rater-Reliabilität getroffen werden kann. Darüber hinaus war die relative Variabilität bei der Messung des CPM-Effekts bei Untersucher zwei rund doppelt so groß wie bei Untersucher eins, was auf eine

durch die verschiedenen Untersucher induzierte Verzerrung der Ergebnisse hindeutet. Dass die Erwartungshaltung bei der Messung von Schmerz eine bedeutende Rolle spielt, wurde bereits untersucht. Bjorkedal und Flaten (2012) zeigten beispielsweise, dass die verbale Information über einen schmerzhemmenden oder schmerzfacilitierenden Effekt der Stimulation diesen vermittelten Effekt bei Frauen auch tatsächlich auslösen kann. Auch wenn die Instruktionen im Rahmen der Voruntersuchung standardisiert waren, ist nicht auszuschließen, dass die Schmerzwahrnehmung der Probanden unbewusst durch ihre Erwartungen beeinflusst wurde. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Variabilität in dieser Untersuchung nicht größer ist als in anderen Studien im Bereich der Schmerzforschung (Geber *et al.*, 2011; Geber *et al.*, 2013). Bei der Evaluation von Schmerzmechanismen ist generell mit einer gewissen Variabilität zu rechnen.

Das getestete CPM-Protokoll ist reliabel und kann bei gesunden Probanden den CPM-Effekt zur Objektivierung der endogenen Schmerzhemmung messen. Weitere Studien sollten auch die Intra-Rater-Reliabilität untersuchen sowie das Protokoll an Patientenkollektiven evaluieren.

4.2 Prädiktoren persistierender postoperativer Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese

Ziel der explorativen Hauptuntersuchung war es, therapeutisch modifizierbare Prädiktoren für die Entwicklung persistierender postoperativer Schmerzen nach Implantation einer Knie-Totalendoprothese zu identifizieren (Bossmann *et al.*, 2017). Es wurden zwei potenziell relevante Prädiktoren identifiziert, die in künftigen Studien mit größerer Fallzahl weiter untersucht werden sollten.

Zum einen wurde ein signifikanter inverser Zusammenhang zwischen einer reduzierten Herzratenvariabilität und der Schmerzintensität sechs Monate postoperativ gefunden (Beta = -1.7, $p = 0.04$). Das heißt, der WOMAC-pain Score verminderte sich bei Steigerung des Parameters logLF um eine Einheit um 1.7 Einheiten – vorausgesetzt, dass alle anderen Variablen konstant bleiben.

Zum anderen wurde bei den Frauen ein nicht signifikanter inverser Zusammenhang zwischen dem Conditioned Pain Modulation Effekt und der Schmerzintensität sechs Monate postoperativ gefunden (Beta -0.46, $p = 0.19$). Das heißt, der WOMAC-pain

Score verminderte sich bei Steigerung des Parameters Conditioned Pain Modulation Effekt um eine Einheit um 0.46 Einheiten – vorausgesetzt, dass alle anderen Variablen konstant bleiben. Der gefundene Zusammenhang war zwar statistisch nicht signifikant, die Größe des Zusammenhangs war jedoch bedeutsam. Dies sollte in künftigen Studien mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden. Dieser Zusammenhang war bei den Männern nicht vorhanden.

Alle anderen Parameter hatten in dieser Studie keinen prädiktiven Wert für die Vorhersage der Schmerzintensität sechs Monate postoperativ.

Diese Ergebnisse untermauern oder ergänzen in einigen Punkten die Resultate von anderen Studien, stehen aber in manchen Bereichen auch im Gegensatz zu den Resultaten anderer Arbeiten in diesem Forschungsfeld.

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen einer reduzierten Herzratenvariabilität und stärkeren Schmerzen sechs Monate postoperativ sind die Ergebnisse dieser Studie konsistent zu anderen Studien. Einige Arbeiten zeigten bereits, dass die Herzratenvariabilität prädiktiven Wert hat für die Prognose bei verschiedenen Erkrankungen, zum Beispiel Fibromyalgie (Lerma *et al.*, 2011), obstruktiven Herzerkrankungen (Kotecha *et al.*, 2011), chronischen Nierenerkrankungen (Chandra *et al.*, 2011) und bei hämodynamisch stabilen Trauma-Patienten (Ryan *et al.*, 2011). Zudem deuten andere Studien auf einen inversen Zusammenhang zwischen der Herzratenvariabilität und Entzündungsparametern hin (Haensel *et al.*, 2008). Veränderungen im Bereich der autonomen Kontrolle können die Expression pro-inflammatorischer Zytokine verstärken und somit zur Entwicklung einer chronischen Entzündungsreaktion und in der Folge zu persistierenden Schmerzen beitragen. Weiterhin gibt es Evidenz für Veränderungen hinsichtlich der Herzratenvariabilität bei Patienten mit Schmerzen im Vergleich zu schmerzfreien Personen (Roy *et al.*, 2009; Gandhi *et al.*, 2010).

Für die klinische und rehabilitative Praxis bedeutet dies, dass es sinnvoll sein könnte, die Herzratenvariabilität im Rahmen eines Screenings vor der Operation zu messen und im Falle von Auffälligkeiten weitere diagnostische Schritte zur Abklärung der Ursache unter Einbezug eines interdisziplinären Teams einzuleiten. Sollten zum Beispiel ein erhöhtes Stress-Level oder psychische Probleme des Patienten für die niedrige Herzratenvariabilität verantwortlich sein, könnten Entspannungsverfahren und / oder psychologische Interventionen bereits präoperativ eingesetzt werden, um

den postoperativen Verlauf der Rehabilitation gegebenenfalls positiv zu beeinflussen. Bevor allerdings konkrete Empfehlungen für die Praxis ausgesprochen werden können, müssen diese Zusammenhänge sowie die Effektivität präoperativ eingesetzter Interventionen bei Patienten mit reduzierter Herzratenvariabilität in Studien mit großen Stichproben weiter untersucht werden.

Hinsichtlich des potenziellen geschlechtsspezifischen Einflusses des Conditioned Pain Modulation Effekt auf die Schmerzintensität sechs Monate postoperativ ergänzen die Resultate der vorliegenden Studie die Erkenntnisse aus anderen Arbeiten. Es ist bereits bekannt, dass die Inzidenz von Schmerzkrankheiten bei Frauen höher ist. Außerdem haben Frauen niedrigere Schmerzschwellen und geringere Schmerztoleranzlevel als Männer (van Wijk & Veldhuijzen, 2010). Eine Studie mit 323 Frauen und 171 Männern, die eine Knie-Totalendoprothese erhalten hatten, zeigte, dass die Gruppe der Frauen schon präoperativ einen signifikant schlechteren Status hatte und auch postoperativ signifikant mehr Schmerzen und eine schlechtere Funktionsfähigkeit aufwies (Mehta *et al.*, 2015). Die Autoren stellten dar, dass bei einigen Frauen präoperativ eventuell ein negatives Risikoprofil in Bezug auf verschiedene Faktoren vorliegt, welches den Genesungsverlauf postoperativ negativ beeinflussen könnte. Der in dieser Studie beobachtete geschlechtsspezifische Einfluss des Conditioned Pain Modulation Effekt könnte die in anderen Arbeiten gefundene größere Anfälligkeit von Frauen für die Entwicklung chronischer Schmerzzustände teilweise erklären (van Wijk & Veldhuijzen, 2010; Hermans *et al.*, 2016). Eine Studie mit 48 gesunden Männern und Frauen zeigte ebenfalls, dass der Conditioned Pain Modulation Effekt geschlechtsspezifisch sein könnte, da die gesunden Frauen in dieser Untersuchung ein geringeres Ausmaß an Schmerzinhibition aufwiesen, als die Männer (Bulls *et al.*, 2015).

Auch diese Zusammenhänge bieten in Zukunft eventuell praktische Implikationen für die Therapie bei Frauen, die eine Knie-Totalendoprothese erhalten sollen. Frauen, die Defizite in Bezug auf die endogene Schmerzinhibition aufweisen, würden möglicherweise von spezifischen Therapiestrategien zur Prävention persistierender postoperativer Schmerzen profitieren. Die Aufklärung der Patienten in Bezug auf die physiologischen Abläufe im Zusammenhang mit Schmerzen und Chronifizierung – in der internationalen Literatur bekannt unter dem Begriff Pain Neuroscience Education – sowie Interventionen aus der kognitiven Verhaltenstherapie könnten

möglicherweise zielführend für diese Patienten sein (Lluch Girbes *et al.*, 2013; Nijs *et al.*, 2014). Weiterhin könnten Frauen mit einer geringen endogenen Schmerzhemmung von spezifischen Übungs- und Aktivitätsprogrammen nach dem Graded-Activity-Ansatz profitieren (Nijs *et al.*, 2015). Dabei wird ein zeitkontingenter Trainingsansatz verfolgt, das heißt die Patienten wählen eine bestimmte Aktivität aus, die sie durchführen wollen und sind dann nach einem spezifischen Zeitplan aktiv. Wichtig dabei ist, dass die Aktivität nicht beim ersten Auftreten von Schmerzsymptomen abgebrochen wird, sondern die Patienten darüber informiert sind, dass der Schmerz in ihrem Fall durch Defizite im Bereich der Schmerzverarbeitung auftritt und nicht auf einen ernsten strukturellen Schaden hinweist. Dies wirkt sich möglicherweise positiv aus auf das Schmerzgedächtnis, führt gegebenenfalls zu einer systemischen Desensibilisierung und generiert eventuell wieder eine Normalisierung des maladaptiven Schmerzgedächtnisses (Nijs *et al.*, 2015).

Um Empfehlungen für die Praxis geben zu können, müssen der geschlechtsspezifische Einfluss des Conditioned Pain Modulation Effekts sowie die Effektivität prä- und postoperativ eingesetzter spezifischer Interventionen für betroffene Frauen aber noch in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen untersucht werden.

Eine facilitierte Temporale Summation (objektiviert durch die Wind-up Ratio) war in dieser Studie nicht prädiktiv für die Schmerzintensität sechs Monate postoperativ. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Resultaten aus anderen Studien in diesem Forschungsbereich. Petersen *et al.* (2015) untersuchten 78 Patienten, die für den Einsatz einer Knie-Totalendoprothese angemeldet waren und fanden eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Temporalen Summation präoperativ und der Schmerzintensität zwölf Monate postoperativ. Die Stärke der Korrelation war allerdings schwach ($r = 0.24$, $p = 0.037$). In einer früheren Analyse der Daten aus der vorliegenden Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der Temporalen Summation und der Schmerzintensität präoperativ festgestellt (Spearman Rho = 0.40, $p = 0.01$) (Bossmann *et al.*, 2015), der aber sechs Monate nach der Operation dann nicht mehr nachweisbar war (Bossmann *et al.*, 2017). Möglicherweise ist der Zusammenhang zwischen facilitierter Temporaler Summation und der

Schmerzintensität vor allem in der Querschnitt-Perspektive bedeutsam und weniger ausgeprägt, wenn die Korrelation über einen längeren Zeitraum evaluiert wird.

Außerdem zeigte eine Studie an 103 Patienten nach Einsatz einer Knie-Totalendoprothese, dass die Gruppe der Patienten mit einer fazilitierten Temporalen Summation alleine (n = 15) eine Schmerzerleichterung um 81 Prozent erreichten, während die Gruppe der Patienten mit fazilitierter Temporalen Summation in Kombination mit einem Defizit hinsichtlich des Conditioned Pain Modulation Effekts (n = 16) nur eine Schmerzerleichterung von 52 Prozent aufwies (Petersen *et al.*, 2016). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Temporale Summation einer der ersten Tests ist, der bereits in einer frühen Phase der zentralen Sensibilisierung auffällig ist, auch wenn die Testergebnisse in anderen Bereichen – zum Beispiel in Bezug auf den Conditioned Pain Modulation Effekt – noch normal sind (Egsgaard *et al.*, 2015). Es ist daher möglich, dass eine fazilitierte Temporale Summation nach der Operation schnell reversibel ist, wenn der Zustrom des nozizeptiven Inputs aus dem arthrotischen Kniegelenk durch den Einsatz des künstlichen Kniegelenks unterbrochen wird.

In der vorliegenden Studie war eine fazilitierte Temporale Summation nicht prädiktiv für die Schmerzintensität sechs Monate postoperativ.

Ebenfalls nicht prädiktiv für die Schmerzintensität sechs Monate postoperativ war in der vorliegenden Studie das Ausmaß der Schmerzen präoperativ. Im Gegensatz dazu fanden Lingard *et al.* (2004), dass Patienten mit mehr Schmerzen präoperativ wahrscheinlich auch postoperativ schlechtere Outcomes aufweisen. Lundblad *et al.* (2008) zeigten, dass das Ausmaß an Ruheschmerzen präoperativ korreliert war mit dem Ausmaß der Ruheschmerzen 18 Monate nach der Operation. In der vorliegenden Studie wurde zur Messung der Schmerzintensität die Subskala WOMAC-pain eingesetzt, auf der das Item „Ruheschmerzen“ nur ein Aspekt von insgesamt fünf Items ist. Möglicherweise haben Patienten mit starken Ruheschmerzen in dieser Studie ihre Teilnahme verweigert, da die zusätzlichen Untersuchungen vor der Operation mit einem erhöhten Zeitaufwand und Anstrengungen verbunden waren.

Das Ausmaß der Schmerzkatastrophisierung zeigte in der vorliegenden Studie keinen prädiktiven Wert für die Schmerzintensität sechs Monate postoperativ.

Obwohl dieses Ergebnis im Gegensatz steht zu einigen anderen Studien (Forsythe *et al.*, 2008; Sullivan *et al.*, 2009; Riddle *et al.*, 2010; Vissers *et al.*, 2012; Burns *et al.*, 2015), ist es in Übereinstimmung mit einer neueren Studie an 71 Patienten nach Einsatz einer Knie-Totalendoprothese, die ebenfalls keinen Zusammenhang fand zwischen dem Ausmaß der Schmerzkatastrophisierung präoperativ und der Schmerzintensität nach acht Wochen und einem Jahr (Hovik *et al.*, 2016). Die Patienten in der Studie von Hovik *et al.* (2016) wiesen einen durchschnittlichen Pain Catastrophizing Score von 18.2 ± 12.1 auf. In der vorliegenden Studie betrug der durchschnittliche Pain Catastrophizing Score 14.5 ± 8.3 . Diese Werte liegen deutlich unter der kritischen Schwelle von 30 Punkten, ab der ein klinisch relevanter Level an Schmerzkatastrophisierung vorliegt (Sullivan, 2009). Zudem ist die Variabilität der berichteten Pain Catastrophizing Scores in der Literatur groß – die Werte reichen von 7.1 Punkten bis zu 19.4 Punkten. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit kommt darüber hinaus zu dem Schluss, dass künftige Forschung die klinisch relevanten Cut-off Werte für die Vorhersage postoperativer Schmerzen bei Patienten nach Einsatz einer Knie-Totalendoprothese erst noch identifizieren muss (Burns *et al.*, 2015). Möglicherweise ist die Schmerzkatastrophisierung erst ab einem eindeutig maladaptiven Level aussagekräftig.

Die vorliegende Studie hat explorativen Charakter, weshalb a priori keine verbindliche Fallzahlkalkulation vorgenommen wurde. Daher müssen die gefundenen potenziell relevanten Prädiktoren im Rahmen von prospektiven Studien mit großer Stichprobe erst noch bestätigt werden. Für Kovarianzanalysen wird empfohlen, pro Kovariate eine Anzahl von zehn Teilnehmern einzuschließen (Tabachnik & Fidell, 1996). In der vorliegenden Studie konnten die Daten von 47 Patienten in die Analyse aufgenommen werden, was die Integration von vier Kovariaten in das Modell erlaubt. Dies wurde im finalen Modell auch erreicht.

Die Messung der Herzratenvariabilität wurde in der vorliegenden Studie unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, mögliche beeinflussende Faktoren wie Stimmung, Aufmerksamkeit und mentale Aktivität wurden allerdings nicht gemessen. In der vorliegenden Studie wurde mit dem Einsatz des WOMAC ein etablierter krankheitsspezifischer Fragebogen benutzt, eine darüber hinausgehende Evaluation der Schmerzsymptomatik hinsichtlich genauer Lokalisation und Schmerzcharakteristika wurde zwar im Rahmen der Anamnese mit dokumentiert,

jedoch nicht in die Auswertung mit einbezogen. Ein generisches Messinstrument, zum Beispiel der SF-36, wurde ebenfalls nicht eingesetzt, sodass die vorliegenden Ergebnisse nicht auf andere operative Verfahren oder andere Krankheitsbilder übertragbar sind.

Die Patienten wurden für die vorliegende Studie anhand relativ strikter Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf Komorbiditäten und Operationsverfahren ausgewählt, sodass viele Patienten von Vorneherein nicht für die Aufnahme in die Studie geeignet waren. Dies erschwerte die Rekrutierung einer ausreichend großen Stichprobe essentiell.

Die postoperative Versorgung und das Schmerzmanagement konnte in den kooperierenden Kliniken nicht standardisiert werden. Dies könnte zwar zu Verzerrungen geführt haben, steht aber für die derzeit übliche Praxis über verschiedene Kliniken hinweg und erhöht damit die externe Validität der Ergebnisse.

4.3 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden explorativen Studie weisen darauf hin, dass Dysregulationen im Bereich der vegetativen (autonomen) Kontrolle und in Bezug auf das nozizeptive System möglicherweise prädiktiv sind für die Schmerzintensität sechs Monate postoperativ nach Einsatz einer Knie-Totalendoprothese. Zudem scheint der Einfluss des Conditioned Pain Modulation Effekts geschlechtsspezifisch zu sein.

Insbesondere praktische Implikationen müssen in weiteren Studien mit großen Stichproben untersucht werden, und zwar 1) an Patienten mit präoperativ reduzierter Herzratenvariabilität und 2) an Frauen mit einem Defizit hinsichtlich der endogenen Schmerzhemmung.

5 Literatur

- Appelhans, B.M. & Luecken, L.J. (2008) Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol. Psychol.*, **77**, 174-182.
- Arendt-Nielsen, L., Nie, H., Laursen, M.B., Laursen, B.S., Madeleine, P., Simonsen, O.H. & Graven-Nielsen, T. (2010) Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, **149**, 573-581.
- Arendt-Nielsen, L. & Yarnitsky, D. (2009) Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J. Pain* **10**, 556-572.
- Baert, I.A., Lluch, E., Mulder, T., Nijs, J., Noten, S. & Meeus, M. (2016) Does pre-surgical central modulation of pain influence outcome after total knee replacement? A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, **24**, 213-223.
- Baker, P.N., van der Meulen, J.H., Lewsey, J., Gregg, P.J., National Joint Registry for, E. & Wales (2007) The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. *J. Bone Joint Surg. Br.*, **89**, 893-900.
- Bantel, C. & Trapp, S. (2011) The role of the autonomic nervous system in acute surgical pain processing - what do we know? *Anaesthesia*, **66**, 541-544.
- Benarroch, E.E. (2006) Pain-autonomic interactions. *Neurol. Sci.*, **27 Suppl 2**, S130-133.
- Berntson, G.G., Bigger, J.T., Jr., Eckberg, D.L., Grossman, P., Kaufmann, P.G., Malik, M., Nagaraja, H.N., Porges, S.W., Saul, J.P., Stone, P.H. & van der Molen, M.W. (1997) Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, **34**, 623-648.

- Biurrun Manresa, J.A., Fritsche, R., Vuilleumier, P.H., Oehler, C., Morch, C.D., Arendt-Nielsen, L., Andersen, O.K. & Curatolo, M. (2014) Is the conditioned pain modulation paradigm reliable? A test-retest assessment using the nociceptive withdrawal reflex. *PloS one*, **9**, e100241.
- Bjorkedal, E. & Flaten, M.A. (2012) Expectations of increased and decreased pain explain the effect of conditioned pain modulation in females. *J. Pain Res.*, **5**, 289-300.
- Bland, J. & Altman, D. (1987) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, **8**, 307-310.
- Boneva, R.S., Decker, M.J., Maloney, E.M., Lin, J.M., Jones, J.F., Helgason, H.G., Heim, C.M., Rye, D.B. & Reeves, W.C. (2007) Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Auton. Neurosci.*, **137**, 94-101.
- Bossmann, T., Brauner, T., Lowak, H., Anton, F., Forster, C. & Horstmann, T. (2016) Reliability of conditioned pain modulation for the assessment of endogenous pain control pathways. *Neurol. Psych. Brain Res.*, **22**, 155-161.
- Bossmann, T., Brauner, T., Michel, B., Kley, M., Eisenhart-Rothe, R., Harrasser, N., Horn, S. & Horstmann, T. (2015) Pain profiles of patients with advanced knee osteoarthritis. *OUP*, **4**, 206-211.
- Bossmann, T., Brauner, T., Wearing, S. & Horstmann, T. (2017) Predictors of chronic pain following total knee replacement in females and males – a prospective cohort study. *Pain Manag.*, in press
- Brander, V.A., Stulberg, S.D., Adams, A.D., Harden, R.N., Bruehl, S., Stanos, S.P. & Houle, T. (2003) Predicting total knee replacement pain: a prospective, observational study. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 27-36.

- Bruehl, S. & Chung, O.Y. (2004) Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **28**, 395-414.
- Bulls, H.W., Freeman, E.L., Anderson, A.J., Robbins, M.T., Ness, T.J. & Goodin, B.R. (2015) Sex differences in experimental measures of pain sensitivity and endogenous pain inhibition. *J. Pain Res.*, **8**, 311-320.
- Burns, L.C., Ritvo, S.E., Ferguson, M.K., Clarke, H., Seltzer, Z. & Katz, J. (2015) Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: a systematic review. *J. Pain Res.*, **8**, 21-32.
- Cain, K.C., Jarrett, M.E., Burr, R.L., Hertig, V.L. & Heitkemper, M.M. (2007) Heart rate variability is related to pain severity and predominant bowel pattern in women with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.*, **19**, 110-118.
- Cathcart, S., Winefield, A.H., Rolan, P. & Lushington, K. (2009) Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. *Pain Res. Manag.*, **14**, 433-438.
- Chandra, P., Sands, R.L., Gillespie, B.W., Levin, N.W., Kotanko, P., Kiser, M., Finkelstein, F., Hinderliter, A., Pop-Busui, R., Rajagopalan, S. & Saran, R. (2011) Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **27**, 700-709
- Charlet, A., Rodeau, J.L. & Poisbeau, P. (2011) Poincare plot descriptors of heart rate variability as markers of persistent pain expression in freely moving rats. *Physiol. Behav.*, **104**, 694-701.
- Cho, D.S., Choi, J.B., Kim, Y.S., Joo, K.J., Kim, S.H., Kim, J.C. & Kim, H.W. (2011) Heart rate variability in assessment of autonomic dysfunction in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, **78**, 1369-1372.

- Cortelli, P. & Pierangeli, G. (2003) Chronic pain-autonomic interactions. *Neurol. Sci.*, **24 Suppl 2**, S68-70.
- Edwards, R.R. (2005) Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology*, **65**, 437-443.
- Egsgaard, L.L., Eskehave, T.N., Bay-Jensen, A.C., Hoeck, H.C. & Arendt-Nielsen, L. (2015) Identifying specific profiles in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis based on serological biochemical and mechanistic pain biomarkers: a diagnostic approach based on cluster analysis. *Pain*, **156**, 96-107.
- Electrophysiology, T.F.o.t.E.S.o.C.a.t.N.A.S.o.P.a. (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europ. Heart J.*, **17**, 354-381.
- Forsythe, M.E., Dunbar, M.J., Hennigar, A.W., Sullivan, M.J. & Gross, M. (2008) Prospective relation between catastrophizing and residual pain following knee arthroplasty: two-year follow-up. *Pain Res. Manag.*, **13**, 335-341.
- Gamelin, F.X., Berthoin, S. & Bosquet, L. (2006) Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **38**, 887-893.
- Gandhi, R.A., Marques, J.L., Selvarajah, D., Emery, C.J. & Tesfaye, S. (2010) Painful diabetic neuropathy is associated with greater autonomic dysfunction than painless diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, **33**, 1585-1590.
- Geber, C., Klein, T., Azad, S., Birklein, F., Gierthmuhlen, J., Hugel, V., Lauchart, M., Nitsche, D., Stengel, M., Valet, M., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. & Treede, R.D. (2011) Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*, **152**, 548-556.

- Geber, C., Treede, R.D. & Magerl, W. (2013) Response to letter by Werner et al. *Pain*, **154**, 176-178.
- Gracely, R.H., Geisser, M.E., Giesecke, T., Grant, M.A., Petzke, F., Williams, D.A. & Clauw, D.J. (2004) Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, **127**, 835-843.
- Haensel, A., Mills, P.J., Nelesen, R.A., Ziegler, M.G. & Dimsdale, J.E. (2008) The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*, **33**, 1305-1312.
- Hermans, L., Van Oosterwijck, J., Goubert, D., Goudman, L., Crombez, G., Calders, P. & Meeus, M. (2016) Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. *Pain Pract.*, **16**, 758-769.
- Honsawek, S., Deepaisarnsakul, B., Tanavalee, A., Sakdinakiattikoon, M., Ngarmukos, S., Preativatanyou, K. & Bumrungrpanichthaworn, P. (2011) Relationship of serum IL-6, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and knee skin temperature after total knee arthroplasty: a prospective study. *Int. Orthop.*, **35**, 31-35.
- Hovik, L.H., Winther, S.B., Foss, O.A. & Gjeilo, K.H. (2016) Preoperative pain catastrophizing and postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study with one year follow-up. *BMC Musculoskelet. Disord.*, **17**, 214.
- Huston, J.M. & Tracey, K.J. (2011) The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *J. Intern. Med.*, **269**, 45-53.
- Imamura, M., Imamura, S.T., Kaziyama, H.H., Targino, R.A., Hsing, W.T., de Souza, L.P., Cutait, M.M., Fregni, F. & Camanho, G.L. (2008) Impact of nervous

- system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum.*, **59**, 1424-1431.
- Katz, J. & Seltzer, Z. (2009) Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev. Neurother.*, **9**, 723-744.
- Kehlet, H., Jensen, T.S. & Woolf, C.J. (2006) Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, **367**, 1618-1625.
- Khan, R.S., Ahmed, K., Blakeway, E., Skapinakis, P., Nihoyannopoulos, L., Macleod, K., Sevdalis, N., Ashrafian, H., Platt, M., Darzi, A. & Athanasiou, T. (2011) Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am. J. Surg.*, **201**, 122-131.
- Kingsley, M., Lewis, M.J. & Marson, R.E. (2005) Comparison of Polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int. J. Sports Med.*, **26**, 39-44.
- Kleiger, R.E., Stein, P.K. & Bigger, J.T., Jr. (2005) Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, **10**, 88-101.
- Kosek, E. & Ordeberg, G. (2000) Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*, **88**, 69-78.
- Kotecha, D., New, G., Flather, M.D., Eccleston, D., Pepper, J. & Krum, H. (2011) Five-minute heart rate variability can predict obstructive angiographic coronary disease. *Heart*, **98**, 395-401.
- Landau, R., Kraft, J.C., Flint, L.Y., Carvalho, B., Richebe, P., Cardoso, M., Lavand'homme, P., Granot, M., Yarnitsky, D. & Cahana, A. (2011) An experimental paradigm for the prediction of Post-Operative Pain (PPOP). *J. Vis. Exp.*, **35**, pii: 1671

- Leone, M., Proietti Cecchini, A., Mea, E., Tullo, V., Curone, M. & Bussone, G. (2006) Neuroimaging and pain: a window on the autonomic nervous system. *Neurol. Sci.*, **27 Suppl 2**, S134-137.
- Lerma, C., Martinez, A., Ruiz, N., Vargas, A., Infante, O. & Martinez-Lavin, M. (2011) Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Res. Ther.*, **13**, R185.
- Lewis, G.N., Heales, L., Rice, D.A., Rome, K. & McNair, P.J. (2012) Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res. Manag.*, **17**, 98-102.
- Lewis, G.N., Rice, D.A., McNair, P.J. & Kluger, M. (2015) Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.*, **114**, 551-561.
- Lingard, E.A., Katz, J.N., Wright, E.A., Sledge, C.B. & Kinemax Outcomes, G. (2004) Predicting the outcome of total knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*, **86-A**, 2179-2186.
- Lluch Girbes, E., Nijs, J., Torres-Cueco, R. & Lopez Cubas, C. (2013) Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys. Ther.*, **93**, 842-851.
- Lundblad, H., Kreicbergs, A. & Jansson, K.A. (2008) Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J. Bone Joint Surg. Br.*, **90**, 166-171.
- Lungu, E., Vendittoli, P.A. & Desmeules, F. (2016) Preoperative determinants of patient-reported pain and physical function levels following total knee arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop. J.*, **10**, 213-231.

- Martel, M.O., Wasan, A.D. & Edwards, R.R. (2013) Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (CPM) among patients with chronic pain. *Pain Med.* **14**, 1757-1768.
- Martinez, V., Fletcher, D., Bouhassira, D., Sessler, D.I. & Chauvin, M. (2007) The evolution of primary hyperalgesia in orthopedic surgery: quantitative sensory testing and clinical evaluation before and after total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.*, **105**, 815-821.
- Mazzeo, A.T., La Monaca, E., Di Leo, R., Vita, G. & Santamaria, L.B. (2011) Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **55**, 797-811.
- Mehta, S.P., Perruccio, A.V., Palaganas, M. & Davis, A.M. (2015) Do women have poorer outcomes following total knee replacement? *Osteoarthritis Cartilage*, **23**, 1476-1482.
- Meyer, K., Sprott, H. & Mannion, A.F. (2008) Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the pain catastrophizing scale. *J. Psychosom. Res.*, **64**, 469-478.
- Millan, M.J. (2002) Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, **66**, 355-474.
- Nijs, J., Lluch Girbes, E., Lundberg, M., Malfliet, A. & Sterling, M. (2015) Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Man. Ther.*, **20**, 216-220.
- Nijs, J., Malfliet, A., Ickmans, K., Baert, I. & Meeus, M. (2014) Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. *Expert Opin. Pharmacother.*, **15**, 1671-1683.
- Nijs, J., Van Houdenhove, B. & Oostendorp, RA. (2010) Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man. Ther.*, **15**, 135-141.

- Niskanen, J.P., Tarvainen, M.P., Ranta-Aho, P.O. & Karjalainen, P.A. (2004) Software for advanced HRV analysis. *Comput. Methods Programs Biomed.*, **76**, 73-81.
- Nunan, D., Donovan, G., Jakovljevic, D.G., Hodges, L.D., Sandercock, G.R. & Brodie, D.A. (2009) Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **41**, 243-250.
- Nunan, D., Jakovljevic, D.G., Donovan, G., Hodges, L.D., Sandercock, G.R. & Brodie, D.A. (2008) Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system. *Eur. J. Appl. Physiol.*, **103**, 529-537.
- Nunan, D., Sandercock, G.R. & Brodie, D.A. (2010) A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *PACE*, **33**, 1407-1417.
- Olesen, S.S., van Goor, H., Bouwense, S.A., Wilder-Smith, O.H. & Drewes, A.M. (2012) Reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in patients with painful chronic pancreatitis. *Reg. Anesth. Pain Med.*, **37**, 530-536.
- Pavlov, V.A. & Tracey, K.J. (2005) The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun.*, **19**, 493-499.
- Petersen, K., Graven-Nielsen, T., Simonsen, O., Laursen, M. & Arendt-Nielsen, L. (2016) Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain*, **157**, 1400-1406.
- Petersen, K.K., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Wilder-Smith, O. & Laursen, M.B. (2015) Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain*, **156**, 55-61.

- Ploner, M. & Schnitzler, A. (2004) [Cortical representation of pain]. *Nervenarzt*, **75**, 962-969.
- Pud, D., Granovsky, Y. & Yarnitsky, D. (2009) The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, **144**, 16-19.
- Quartana, P.J., Campbell, C.M. & Edwards, R.R. (2009) Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev. Neurother.*, **9**, 745-758.
- Riddle, D.L., Wade, J.B., Jiranek, W.A. & Kong, X. (2010) Preoperative pain catastrophizing predicts pain outcome after knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, **468**, 798-806.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I.C., Braune, S., Flor, H., Hugel, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M. & Wasserka, B. (2006a) Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, **123**, 231-243.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K.A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F. & Treede, R.D. (2006b) Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur. J. Pain*, **10**, 77-88.
- Roy, R.A., Boucher, J.P. & Comtois, A.S. (2009) Heart rate variability modulation after manipulation in pain-free patients vs patients in pain. *J. Manipulative Physiol. Ther.*, **32**, 277-286.
- Ryan, M.L., Ogilvie, M.P., Pereira, B.M., Gomez-Rodriguez, J.C., Manning, R.J., Vargas, P.A., Duncan, R.C. & Proctor, K.G. (2011) Heart rate variability is an independent predictor of morbidity and mortality in hemodynamically stable trauma patients. *J. Trauma*, **70**, 1371-1380.

- Sajadieh, A., Nielsen, O., Rasmussen, V., Hein, H., Abedini, S. & Hansen, J. (2004) Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur. Heart J.*, **25**, 363-370.
- Sakellariou, V.I., Poultsides, L.A., Ma, Y., Bae, J., Liu, S. & Sculco, T.P. (2016) Risk assessment for chronic pain and patient satisfaction after total knee arthroplasty. *Orthopedics*, **39**, 55-62.
- Schnabel, A. & Pogatzki-Zahn, E. (2010) [Predictors of chronic pain following surgery. What do we know?]. *Schmerz*, **24**, 517-531; quiz 532-513.
- Seminowicz, D.A. & Davis, K.D. (2006) Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain*, **120**, 297-306.
- Sprenger, C., May, A. & Buchel, C. (2010) [Pain contra pain : the concept of DNIC]. *Schmerz*, **24**, 569-574.
- Streff, A., Kuehl, L.K., Michaux, G. & Anton, F. (2010) Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water. *Eur. J. Pain*, **14**, 266-272.
- Streff, A., Michaux, G. & Anton, F. (2011) Internal validity of inter-digital web pinching as a model for perceptual diffuse noxious inhibitory controls-induced hypoalgesia in healthy humans. *Eur. J. Pain*, **15**, 45-52.
- Stucki, G., Meier, D., Stucki, S., Michel, B.A., Tyndall, A.G., Dick, W. & Theiler, R. (1996) [Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index]. *Z. Rheumatol.*, **55**, 40-49.
- Sullivan, M. (2009) The Pain Catastrophizing Scale. User Manual.

- Sullivan, M., Tanzer, M., Reardon, G., Amirault, D., Dunbar, M. & Stanish, W. (2011) The role of presurgical expectancies in predicting pain and function one year following total knee arthroplasty. *Pain*, **152**, 2287-2293.
- Sullivan, M., Tanzer, M., Stanish, W., Fallaha, M., Keefe, F.J., Simmonds, M. & Dunbar, M. (2009) Psychological determinants of problematic outcomes following Total Knee Arthroplasty. *Pain*, **143**, 123-129.
- Tabachnik, B. & Fidell, L. (1996) *Using multivariate statistics*. HarperCollins, New York.
- Thayer, J.F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J.J., 3rd & Wager, T.D. (2012) A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **36**, 747-756.
- Thayer, J.F. & Fischer, J.E. (2009) Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *J. Intern. Med.*, **265**, 439-447.
- Thayer, J.F., Hansen, A.L., Saus-Rose, E. & Johnsen, B.H. (2009) Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann. Behav. Med.*, **37**, 141-153.
- Thayer, J.F. & Lane, R.D. (2009) Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **33**, 81-88.
- Thayer, J.F. & Sternberg, E. (2006) Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1088**, 361-372.
- Tracey, K.J. (2002) The inflammatory reflex. *Nature*, **420**, 853-859.

- Tracey, K.J. (2007) Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.*, **117**, 289-296.
- Tracy, L.M., Ioannou, L., Baker, K.S., Gibson, S.J., Georgiou-Karistianis, N. & Giummarra, M.J. (2016) Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*, **157**, 7-29.
- Valencia, C., Kindler, L.L., Fillingim, R.B. & George, S.Z. (2012) Investigation of central pain processing in shoulder pain: converging results from 2 musculoskeletal pain models. *J. Pain*, **13**, 81-89.
- Valencia, C., Kindler, L.L., Fillingim, R.B. & George, S.Z. (2013) Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender. *BMC Musculoskel. Disord.*, **14**, 182.
- van Wijk, G. & Veldhuijzen, D.S. (2010) Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J. Pain*, **11**, 408-419.
- Vissers, M.M., Bussmann, J.B., Verhaar, J.A., Busschbach, J.J., Bierma-Zeinstra, S.M. & Reijman, M. (2012) Psychological factors affecting the outcome of total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.*, **41**, 576-588.
- Vissers, M.M., de Groot, I.B., Reijman, M., Bussmann, J.B., Stam, H.J. & Verhaar, J.A. (2010) Functional capacity and actual daily activity do not contribute to patient satisfaction after total knee arthroplasty. *BMC Musculoskel. Disord.*, **11**, 121.
- Weir, J.P. (2005) Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J. Strength Cond. Res.*, **19**, 231-240.

- Weissman-Fogel, I., Granovsky, Y., Crispel, Y., Ben-Nun, A., Best, L.A., Yarnitsky, D. & Granot, M. (2009) Enhanced presurgical pain temporal summation response predicts post-thoracotomy pain intensity during the acute postoperative phase. *J. Pain*, **10**, 628-636.
- Werner, M.U., Duun, P. & Kehlet, H. (2004) Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiology*, **100**, 115-119; discussion 115A.
- Werner, M.U., Mjjobo, H.N., Nielsen, P.R. & Rudin, A. (2010) Prediction of postoperative pain: a systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology*, **112**, 1494-1502.
- Wilson, H., Carvalho, B., Granot, M. & Landau, R. (2013) Temporal stability of conditioned pain modulation in healthy women over four menstrual cycles at the follicular and luteal phases. *Pain*, **154**, 2633-2638.
- Wylde, V., Hewlett, S., Learmonth, I.D. & Dieppe, P. (2011) Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*, **152**, 566-572.
- Yarnitsky, D. (2010) Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, **23**, 611-615.
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R.R., Fillingim, R.B., Granot, M., Hansson, P., Lautenbacher, S., Marchand, S. & Wilder-Smith, O. (2010) Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur. J. Pain*, **14**, 339.
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L.A. & Granot, M. (2008) Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, **138**, 22-28.

6 Anlagen Voruntersuchung

6.1 Probandeninformation / Einwilligung



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Studientitel:

Voruntersuchung zu einer Studie von Schmerzentwicklungsprofilen nach Knieoperationen

Probandeninformation

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,
wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen. In diesem Informationsblatt erläutern wir Ihnen Ziel und Vorgehensweise der geplanten Studie. Bitte lesen Sie diese Probandeninformation aufmerksam durch. Sollten Sie Teile der Erklärungen nicht genau verstehen oder darüber hinaus noch Fragen haben, sprechen Sie die Versuchsleiterin bitte unmittelbar darauf an. Sie werden ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Diese Studie ist eine Voruntersuchung zur Testung der Praktikabilität und Zuverlässigkeit eines speziellen Testverfahrens, das in Zukunft bei Patienten vor einer Knieoperation eingesetzt werden soll. Wir möchten herausfinden, ob sich schon vor der Operation die individuellen Schmerzentwicklungsprofile vorhersagen lassen. Dies kann künftig dazu beitragen, ärztliche und rehabilitative Strategien noch besser auf die Situation des einzelnen Patienten abzustimmen.

Wie läuft die Studie ab?

Die Untersuchungsprozedur besteht aus der Messung physiologischer Funktionen während schmerzhafter Stimulation. Wir planen hierfür zwei Termine mit jeweils zwei kurz aufeinanderfolgenden Sitzungen ein. Der Testablauf ist bei jedem Termin identisch.

1. Sitzung

Während der ersten Sitzung führt die Versuchsleiterin zwei Tests durch. Zum einen werden 5 Serien von 10 kurzen, mechanischen Reizen mit einer stumpfen Nadel appliziert und Sie werden gebeten, die Schmerzintensität zu beurteilen. Danach bestimmt die Versuchsleiterin Ihre individuelle Schmerzschwelle für den in der zweiten Sitzung folgenden Test. Dafür wird ein kneifender Reiz in der Hautfalte zwischen den Fingern appliziert und Sie werden gebeten, die Schmerzintensität zu bewerten. Danach folgt eine 30minütige Pause, während der Sie einen Fragebogen ausfüllen.

2. Sitzung

Die zweite Sitzung beginnt mit der Aufzeichnung der Herzratenvariabilität (=normale Schwankungen des Herzschlags) unter Ruhebedingungen. Dafür bekommen Sie einen Pulsgurt um die Brust gelegt und werden gebeten, in einer bequemen Liegeposition zu verbleiben. Danach setzen Sie sich auf und die Versuchsleiterin bestimmt mit Hilfe eines kleinen Gerätes die Druckschmerzschwelle an der Hand. Das heißt, die Versuchsleiterin prüft, ab welcher Druckintensität erstmalig eine schmerzhafte Empfindung hervorgerufen werden kann. Im nächsten Schritt appliziert die Versuchsleiterin den Schmerzreiz in der Falte zwischen Zeige- und Mittelfinger mit der zuvor individuell ermittelten Intensität. Sollten im Verlauf der Stimulationszeit Sensibilisierungs- oder Gewöhnungserscheinungen eintreten, wird die Intensität angepasst. Nach 2 Minuten wird die Druckschmerzschwelle erneut geprüft. Nach etwa 3 Minuten endet die Stimulation.

Welchen persönlichen Nutzen habe ich durch die Teilnahme?

Sie werden durch die Teilnahme keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Therapie von Patienten nach einer Knieoperation zukünftig zu verbessern.

Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die eingesetzten physikalischen Reize sind nicht invasiv und risikoarm. Eine vorübergehende Rötung der Haut in den stimulierten Bereichen kommt häufig vor. Außerdem kann sich die Schmerzempfindlichkeit zwischen den Fingern kurzfristig verstärken. In sehr seltenen Fällen kann es zu einem kleinen blauen Fleck kommen.

Was geschieht mit meinen Daten?

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden ausschließlich zu Forschungszwecken verwendet und Dritten nicht zugänglich gemacht. Die wissenschaftliche Verwertung (Dokumentation, Speicherung und Auswertung) und ggf. eine Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form, d.h. ohne Erfassung von Name, Anschrift oder ähnlichen Angaben. Die Daten werden in digitalisierter Form passwortgeschützt und ohne persönliche Kennung gespeichert.

Besteht ein besonderer Versicherungsschutz?

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde aufgrund des geringen Risikos der zur Anwendung kommenden Tests keine zusätzliche Probandenversicherung abgeschlossen.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zusätzliche Gesprächstermine mit der Versuchsleiterin zu vereinbaren, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu klären.

Kontaktdaten:

MSc. Tanja Bossmann

Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Fachbereich Konservative und Rehabilitative Orthopädie
an der Fakultät für Sport und Gesundheitsförderung
Technische Universität München (TUM)
Georg-Brauchle-Ring 60/62
80992 München
Tel: 089/ 289.24506
Mobil: 0178/ 4014982
E-Mail: tanja.bossmann@tum.de

Probanden-ID:.....

Studientitel:

Voruntersuchung zu einer Studie von Schmerzentwicklungsprofilen nach Knieoperationen

Einwilligungserklärung

..... geb. am
Name des Probanden in Druckbuchstaben

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch
ausführlich und verständlich über die Studie aufgeklärt worden. Ich bestätige, dass ich die
Probandeninformation aufmerksam gelesen und deren Inhalt verstanden habe.

Alle während der Untersuchung eingesetzten Reize wurden mir detailliert erklärt und
beispielhaft demonstriert. Mir ist bewusst, dass es häufig zu einer kurzfristigen Rötung der
stimulierten Hautstelle kommt und dass sich die Schmerzempfindlichkeit an dieser Stelle für
kurze Zeit verstärken kann. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass es in sehr seltenen Fällen zu
einem kleinen blauen Fleck kommen kann.

Ich habe das Ziel, den Ablauf und die Durchführung der Studie verstanden und hatte die
Gelegenheit, zusätzliche Fragen zu stellen. Es stand mir ausreichend Bedenkzeit zur
Verfügung. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile
von der Studie zurücktreten kann.

Ich wurde aufgeklärt, welche Risiken mir durch die Teilnahme an der beschriebenen
Studie entstehen können. Ich erkläre, dass meine Teilnahme an der oben beschriebenen
Studie freiwillig ist. Mir ist bekannt, dass mir aus einem etwaigen Rücktritt keine Nachteile
entstehen.
Mir ist bekannt, dass die erhobenen Daten verschlüsselt gespeichert und zu einem
späteren Zeitpunkt wissenschaftlich ausgewertet werden. Ich stimme einer
pseudonymisierten Speicherung meiner Messdaten und ihrer statistisch-
wissenschaftlichen Auswertung unter Einhaltung der geltenden Bestimmungen des
Datenschutzes zu.



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Ein Exemplar der Probandeninformation und Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt bei der Versuchsleiterin.

München, den

Unterschrift des Studienteilnehmers:

München, den

Unterschrift der Versuchsleiterin:

Kontaktdaten:

MSc. Tanja Bossmann

Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Fachbereich Konservative und Rehabilitative Orthopädie
an der Fakultät für Sport und Gesundheitsförderung

Technische Universität München (TUM)

Georg-Brauchle-Ring 60/62

80992 München

Tel: 089/ 289.24506

Mobil: 0178/ 4014982

E-Mail: tanja.bossmann@tum.de

6.2 Anamnesebogen



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Anamnesebogen Probanden

Datum:..... ID:.....

Leiden Sie derzeit an Schmerzen? nein ja:

Inwieweit liegen folgende Risikofaktoren bei Ihnen vor?

Rauchen	<input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> ziemlich	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> ein wenig	<input type="checkbox"/> gar nicht
Übergewicht	<input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> ziemlich	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> ein wenig	<input type="checkbox"/> gar nicht
Alkoholkonsum	<input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> ziemlich	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> ein wenig	<input type="checkbox"/> gar nicht
Stress & Hektik	<input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> ziemlich	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> ein wenig	<input type="checkbox"/> gar nicht
Cholesterinwerte	<input type="checkbox"/> stark ↑	<input type="checkbox"/> ziemlich ↑	<input type="checkbox"/> mäßig ↑	<input type="checkbox"/> ein wenig ↑	<input type="checkbox"/> gar nicht ↑
Blutzucker	<input type="checkbox"/> stark ↑	<input type="checkbox"/> ziemlich ↑	<input type="checkbox"/> mäßig ↑	<input type="checkbox"/> ein wenig ↑	<input type="checkbox"/> gar nicht ↑
Blutdruck	<input type="checkbox"/> stark ↑	<input type="checkbox"/> ziemlich ↑	<input type="checkbox"/> mäßig ↑	<input type="checkbox"/> ein wenig ↑	<input type="checkbox"/> gar nicht ↑

Haben Sie Beschwerden mit:

Kopf/ Hals/ Schilddrüse oder Zähnen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Herz/ Kreislaufsystem	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Lunge/ Atemwegen	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Magen/ Darmsystem	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Nieren/ Harnsystem	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Nerven/ Knochen/ Muskeln/ Gelenken	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Haut/ Allergien	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Sonstige Beschwerden	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

nein ja, und zwar:

Wurden Sie schon einmal operiert?

nein ja, und zwar:

Sind Sie schwanger?

nein ja

6.3 Fragebogen zu allgemeinen Daten



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Fragebogen Probanden

Datum:..... ID:.....

Allgemeine Angaben

Wie alt sind Sie? Jahre Ihr Geschlecht? männlich weiblich

Wie viel wiegen Sie ohne Bekleidung? kg

Wie groß sind Sie? cm

Ihre Staatsangehörigkeit? Deutsch andere,

Familiäre Situation

Wie ist Ihr Familienstand?

ledig verheiratet geschieden/ getrennt lebend verwitwet

Leben Sie mit einem festen Partner zusammen? ja nein

Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst eingeschlossen?

Insgesamt Person(en) davon Person(en) unter 18 Jahren

Schulbildung und Beruf

Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Volksschul- oder Hauptschulabschluss | <input type="checkbox"/> Mittlere Reife, Realschulabschluss |
| <input type="checkbox"/> Polytechnische Oberschule | <input type="checkbox"/> Fachhochschulreife |
| <input type="checkbox"/> Abitur/ Hochschulreife | <input type="checkbox"/> Kein Schulabschluss |

Sind Sie erwerbstätig?

(Als erwerbstätig gilt auch, wer zurzeit arbeitsunfähig oder krankgeschrieben ist)

- Ja, ich bin erwerbstätig
- Nein, ich bin nicht erwerbstätig, sondern:
- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Hausfrau/ Hausmann |
| <input type="checkbox"/> arbeitslos gemeldet |
| <input type="checkbox"/> in Erwerbs—oder Berufsunfähigkeitsrente |
| <input type="checkbox"/> im vorzeitigen Ruhestand |
| <input type="checkbox"/> in Teilrente (z.B. Altersteilzeit) |
| <input type="checkbox"/> ganz in Altersrente |
| <input type="checkbox"/> Sonstiges |

Welche berufliche Stellung haben Sie?

(Wenn Sie nicht mehr oder derzeit nicht berufstätig sind, nennen Sie bitte Ihre letzte Stellung)

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Arbeiter/ Arbeiterin | <input type="checkbox"/> Angestellter/ Angestellte | <input type="checkbox"/> Beamter/ Beamtin |
| <input type="checkbox"/> Selbständiger/ Selbständige | <input type="checkbox"/> nie berufstätig gewesen | |

Fragebogen Probanden/ 13.08.2012

6.4 Untersuchungsbogen



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Dokumentationsbogen CPM

ID:.....

Datum:.....

Test 1

Test 2

Sitzung 1

1. HRV-Analyse in Ruhe

Der Proband muss zuerst 5 Minuten ruhig liegen - erst dann die HRV-Aufzeichnung starten.
Zu Beginn der Aufzeichnung überprüfen, ob das Signal gleichmäßig aufgezeichnet wird.

HRV ● 8 Minuten entspannt in Rückenlage (HRV-RL_{BL}) - Uhrzeit:

HRV ■

HRV ● 8 Minuten entspannt im Sitz (HRV-S_{BL}) - Uhrzeit:

HRV ■

2. Wind up Ratio (5 Areale im Verlauf des M. flexor carpi radialis am Unterarm der dominanten Hand)

Areal	1	2	3	4	5
VAS _{BL}					
VAS ₁₀					

= : 5 = mVAS_{BL}

= : 5 = mVAS₁₀

WUR = mVAS₁₀ : mVAS_{BL} =

Bemerkungen:

3. Druckkraft zur Induzierung einer Schmerzintensität von VAS6 (CF-VAS6) - 3 Serien

Berührung/ Schmerz (VAS)	Berührung			VAS 3			VAS 6		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Druckkraft (N)									

Bemerkungen:

30 Minuten Pause

Dokumentationsbogen CPM Proband/ 14.12.2012

Sitzung 2

4. Bestimmung PPT Baseline an der dominanten Hand (rechts/ links) - 15sek. Pause zwischen den Tests

PPT_{BL1}N PPT_{BL2}N PPT_{BL3}N **mPPT_{BL}N**

HRV ● ASTE Sitz (HRV-S_{IWP}) **Uhrzeit:**

5. IWP an der nicht dominanten Hand über 2 Minuten

Berührung/ Schmerz (VAS)	Berührung	VAS 3	VAS 6
Druckkraft (N)			

**2 Minuten nicht reden,
IWP für PPT belassen**

VAS 6 erreicht - Uhrzeit:

6. Bestimmung PPT (dom. Hand) unter IWP (nicht dom. Hand) - 15sek. Pause zwischen den Tests

PPT_{IWP1}N PPT_{IWP2}N PPT_{IWP3}N **mPPT_{IWP}N**

HRV ■

CPM-Effektivität = mPPT_{IWP} - mPPT_{BL} =N

7. Wind up Ratio (5 Areale im Verlauf des M. flexor carpi radialis am Unterarm der dominanten Hand)

Areal	1	2	3	4	5
VAS _{BL}					
VAS ₁₀					

= : 5 = mVAS_{BL}
= : 5 = mVAS₁₀

WUR = mVAS₁₀ : mVAS_{BL} =

10 Minuten Pause

8. Bestimmung PPT (dom. Hand) 15 Minuten nach Ende der IWP - 15sek. Pause zwischen den Tests

PPT_{postIWP1}N PPT_{postIWP2}N PPT_{postIWP3}N **mPPT_{postIWP}N**

7 Anlagen Hauptstudie

7.1 Formular für den Erstkontakt



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Die Verbesserung der vorhandenen Schmerzsymptome nach Einsatz eines künstlichen Kniegelenks entwickelt sich von Patient zu Patient verschieden. Wir möchten mit unserer Studie untersuchen, ob diese unterschiedlichen Verläufe mittels verschiedener Testverfahren und Fragebogen vorhergesagt werden können. Wir laden die Patienten daher zu zwei zusätzlichen Untersuchungsterminen ein: vor der Operation und sechs Monate danach. Neben der Aufzeichnung der Schwankungen des Herzschlags mittels eines Brustgurts setzen wir auch verschiedene dosierte Druck- und Schmerzreize unterschiedlicher Dauer und Intensität an Hand und Unterarm ein. Auf diese Weise soll untersucht werden, ob im schmerzverarbeitenden System bereits Veränderungen vorhanden sind, die über das betroffene Kniegelenk hinausgehen. So erhalten wir neue Hinweise auf individuelle Schmerzprofile von Patienten und können durch diese Untersuchungen möglicherweise die Versorgung in der Klinik und in der Rehabilitation weiter verbessern.

Die Untersuchungen können auf Wunsch auch im Rahmen eines Hausbesuchs durchgeführt werden.

Ich würde mich freuen, Ihnen den Ablauf der Untersuchung vorstellen zu dürfen.

Mit freundlichen Grüßen

Tanja Bossmann

Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fachbereich Konservative und Rehabilitative Orthopädie an der Fakultät für Sport und Gesundheitsförderung, Technische Universität München Georg-Brauchle-Ring 60/62, 80992 München

Mobil: 0178/ 4014982

E-Mail: tanja.bossmann@tum.de

Vorname, Name

Datum der OP

Ich bin an den zusätzlichen Untersuchungen interessiert und damit einverstanden, dass sich Frau Bossmann mit mir für ein unverbindliches Informationsgespräch in Verbindung setzt.

Telefonnummer: (ggf. auch Mobil): _____

Ort/ Datum

Unterschrift

7.2 Patienteninformation / Einwilligung

Studientitel: **Schmerzentwicklungsprofile nach Implantation einer Knie-TEP**

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen. In diesem Informationsblatt erläutern wir Ihnen Ziel und Vorgehensweise der geplanten Studie. Bitte lesen Sie diese Patienteninformation aufmerksam durch. Sollten Sie Teile der Erklärungen nicht genau verstehen oder darüber hinaus noch Fragen haben, sprechen Sie die Versuchsleiterin bitte unmittelbar darauf an. Sie werden ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Die mit einer Knieoperation verbundenen Schmerzen zeigen einen individuellen Verlauf. Wir möchten herausfinden, ob sich schon vor der Operation mit verschiedenen Fragebogen und Tests die individuellen Schmerzentwicklungsprofile von Patienten nach Einsatz eines künstlichen Kniegelenkes vorhersagen lassen. Dies kann künftig dazu beitragen, ärztliche und rehabilitative Strategien noch besser auf die Situation des einzelnen Patienten abzustimmen.

Wie läuft die Studie ab?

Wir bitten Sie um die freiwillige Teilnahme an 2 Untersuchungsterminen:

- vor der Operation in Ihrer Klinik
- 6 Monate nach der Operation

Es kommen verschiedene Testverfahren zur Anwendung. Zum einen wird die Herzratenvariabilität (=normale Schwankungen des Herzschlags) unter Ruhebedingungen aufgezeichnet. Dafür bekommen Sie einen Pulsgurt um die Brust gelegt und werden gebeten in einer bequemen Liegeposition zu verbleiben. Danach wird im Sitz mit Hilfe eines kleinen Gerätes die Druckschmerzschwelle an der Hand bestimmt. Das heißt, es wird geprüft, ab welcher Druckintensität erstmalig eine schmerzhaft empfundene Empfindung hervorgerufen werden kann. Dann folgen 5 Serien von 10 kurzen, mechanischen Reizen mit einem dünnen Filament und Sie werden gebeten, die Reizintensität zu beurteilen. Im nächsten Schritt wird ein konstanter, mechanischer Reiz in der Falte zwischen Zeige- und Mittelfinger mit der für Sie individuell ermittelten Intensität appliziert. Sollten im Verlauf der Stimulationszeit Sensibilisierungs- oder Gewöhnungserscheinungen eintreten, wird die Intensität angepasst. Nach 2 Minuten wird die Druckschmerzschwelle erneut geprüft. Nach etwa 3 Minuten endet die Stimulation. Zusätzlich werden Sie gebeten, verschiedene Fragebogen auszufüllen.

Welchen persönlichen Nutzen habe ich durch die Teilnahme?

Sie erhalten alle routinemäßig zur Anwendung kommenden ärztlichen und rehabilitativen Maßnahmen. Sie werden durch die Teilnahme zunächst keinen zusätzlichen Vorteil haben. Nach Abschluss der Nachuntersuchung erhalten Sie jedoch eine Zusammenfassung Ihrer individuellen Testergebnisse, die dann für den weiteren Rehabilitationsverlauf genutzt

werden können. Als Dankeschön laden wir Sie zu einer detaillierten instrumentellen Ganganalyse ins Labor ein.

Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die eingesetzten physikalischen Reize sind nicht invasiv und risikoarm. Eine vorübergehende Rötung der Haut in den stimulierten Bereichen kommt häufig vor. Außerdem kann sich die Schmerzempfindlichkeit zwischen den Fingern kurzfristig verstärken. In sehr seltenen Fällen kann es zu einem kleinen blauen Fleck kommen.

Was geschieht mit meinen Daten?

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden ausschließlich zu Forschungszwecken verwendet und Dritten nicht zugänglich gemacht. Die wissenschaftliche Verwertung (Dokumentation, Speicherung und Auswertung) und ggf. eine Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form, d.h. ohne Erfassung von Name, Anschrift oder ähnlichen Angaben. Die Daten werden in digitalisierter Form passwortgeschützt und ohne persönliche Kennung gespeichert.

Besteht ein besonderer Versicherungsschutz?

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde aufgrund des geringen Risikos der zur Anwendung kommenden Tests keine zusätzliche Patientenversicherung abgeschlossen.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit der Versuchsleiterin, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu klären.

Kontaktdaten:

MSc. Tanja Bossmann

Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Fachbereich Konservative und Rehabilitative Orthopädie
an der Fakultät für Sport und Gesundheitsförderung

Technische Universität München (TUM)

Georg-Brauchle-Ring 60/62

80992 München

Tel: 089/ 289.24506

Mobil: 0178/ 4014982

E-Mail: tanja.bossmann@tum.de

Patienten-ID:.....

Studientitel:
Schmerzentwicklungsprofile nach Implantation einer Knie-TEP

Einwilligungserklärung

..... geb. am
Name des Patienten in Druckbuchstaben

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch
ausführlich und verständlich über die Studie aufgeklärt worden. Ich bestätige, dass ich die
Patienteninformation aufmerksam gelesen und deren Inhalt verstanden habe.

Alle während der Untersuchung eingesetzten Reize wurden mir detailliert erklärt und
beispielhaft demonstriert. Mir ist bewusst, dass es häufig zu einer kurzfristigen Rötung der
stimulierten Hautstelle kommt und dass sich die Schmerzempfindlichkeit an dieser Stelle für
kurze Zeit verstärken kann. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass es in sehr seltenen Fällen zu
einem kleinen blauen Fleck kommen kann.

Ich habe das Ziel, den Ablauf und die Durchführung der Studie verstanden und hatte die
Gelegenheit, zusätzliche Fragen zu stellen. Es stand mir ausreichend Bedenkzeit zur
Verfügung. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile
von der Studie zurücktreten kann.

Ich wurde aufgeklärt, welche Risiken mir durch die Teilnahme an der beschriebenen
Studie entstehen können. Ich erkläre, dass meine Teilnahme an der oben beschriebenen
Studie freiwillig ist. Mir ist bekannt, dass mir aus einem etwaigen Rücktritt keine Nachteile
entstehen.

Mir ist bekannt, dass die erhobenen Daten verschlüsselt gespeichert und zu einem
späteren Zeitpunkt wissenschaftlich ausgewertet werden. Ich stimme einer
pseudonymisierten Speicherung meiner Messdaten und ihrer statistisch-
wissenschaftlichen Auswertung unter Einhaltung der geltenden Bestimmungen des
Datenschutzes zu.

Ein Exemplar der Patienteninformation und Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt bei der Versuchsleiterin.

München, den

Unterschrift des Studienteilnehmers:

München, den

Unterschrift der Versuchsleiterin:

Kontaktdaten:

MSc. Tanja Bossmann

Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Fachbereich Konservative und Rehabilitative Orthopädie
an der Fakultät für Sport und Gesundheitsförderung

Technische Universität München (TUM)

Georg-Brauchle-Ring 60/62

80992 München

Tel: 089/ 289.24506

Mobil: 0178/ 4014982

E-Mail: tanja.bossmann@tum.de

7.3 Fragebogen zu allgemeinen Daten



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Fragebogen Patienten

Datum:..... ID:.....

Allgemeine Angaben

Wie alt sind Sie? Jahre Ihr Geschlecht? männlich weiblich

Wie viel wiegen Sie ohne Bekleidung? kg

Wie groß sind Sie? cm

Ihre Staatsangehörigkeit? Deutsch andere,

Risikofaktoren - Zusatzerkrankungen - Medikamente

Inwieweit liegen folgende Risikofaktoren bei Ihnen vor?

Rauchen stark ziemlich mäßig ein wenig gar nicht

Übergewicht stark ziemlich mäßig ein wenig gar nicht

Alkoholkonsum stark ziemlich mäßig ein wenig gar nicht

Stress & Hektik stark ziemlich mäßig ein wenig gar nicht

Cholesterinwerte stark ↑ ziemlich ↑ mäßig ↑ ein wenig ↑ gar nicht ↑

Blutzucker stark ↑ ziemlich ↑ mäßig ↑ ein wenig ↑ gar nicht ↑

Blutdruck stark ↑ ziemlich ↑ mäßig ↑ ein wenig ↑ gar nicht ↑

Haben Sie zusätzlich zu Ihren Knieschmerzen Beschwerden mit:

Kopf/ Hals/ Schilddrüse oder Zähnen nein ja:

Herz/ Kreislaufsystem nein ja:

Lunge/ Atemwegen nein ja:

Magen/ Darmsystem nein ja:

Nieren/ Harnsystem nein ja:

Nerven/ Knochen/ Muskeln/ Gelenken nein ja:

Haut/ Allergien nein ja:

Sonstige Beschwerden nein ja:

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

nein ja, und zwar:

.....

Wurden Sie früher schon einmal operiert?

nein ja, und zwar:

.....

Schmerzentwicklungsprofile nach Implantation einer Knie-TEP/ Fragebogen Patienten/ 13.08.2012

7.4 Schmerzanamnese



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Schmerzanamnese

Datum:..... ID:.....

Bitte zeichnen Sie hier die schmerzhaften Bereiche ein, die im Zusammenhang mit Ihrem Knie stehen.



Bemerkungen:

.....
.....

Seit wann bestehen die Knieschmerzen?

Wann haben Sie Knieschmerzen?

- in Ruhe
- bei oder nach Belastung
- abends
- morgens
- sonstiges _____

Wie lange hält der Knieschmerz an?

- dauerhaft
- nach Belastung noch ____ Stunden
- mehrere Stunden
- bis zu 1 Stunde

Wie fühlen sich die Knieschmerzen an (Mehrfachnennung möglich)?

- | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ziehend | <input type="checkbox"/> brennend | <input type="checkbox"/> beängstigend | <input type="checkbox"/> stechend |
| <input type="checkbox"/> klopfend | <input type="checkbox"/> dumpf | <input type="checkbox"/> drückend | <input type="checkbox"/> krabbelnd |
| <input type="checkbox"/> juckend | <input type="checkbox"/> reißend | <input type="checkbox"/> kolikartig | <input type="checkbox"/> beengend |

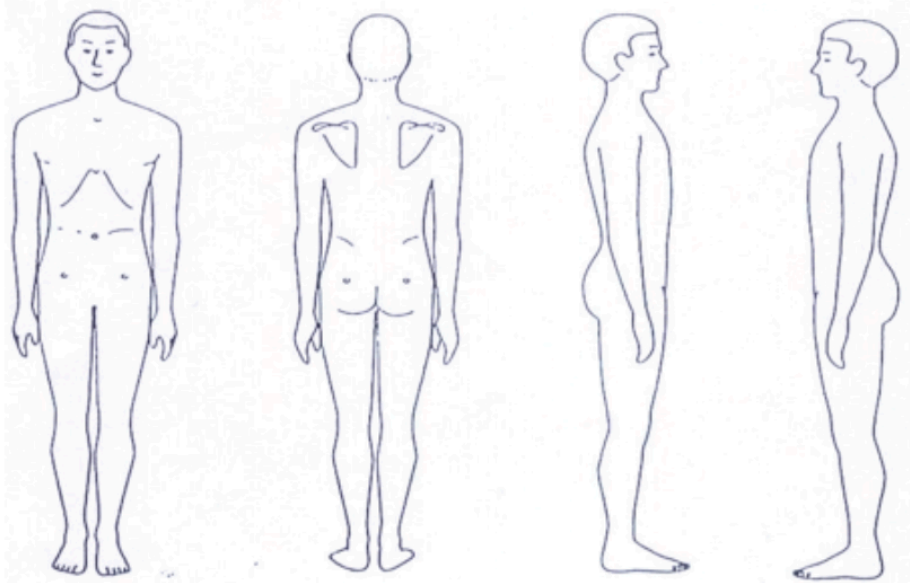
Was machen Sie selbst, um die Knieschmerzen positiv zu beeinflussen?

.....

Was verschlimmert die Knieschmerzen?

.....

Haben Sie – außer Ihren Kniebeschwerden – noch andere Schmerzbereiche?



Bemerkungen:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

7.5 Untersuchungsbogen



Technische Universität München



Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaft
Fachgebiet Konservative und Rehabilitative Orthopädie

Untersuchungsbogen

Datum:

Screening

Follow Up

ID:

Schmerzmedikation:	
Mittel:	_____
Dosierung:	_____
Zeitpunkt der letzten Einnahme	_____
Bemerkungen:	

1. HRV-Analyse in Ruhe

Der Patient muss zuerst 5 Minuten ruhig liegen - erst dann die HRV-Aufzeichnung starten. Zu Beginn der Aufzeichnung überprüfen, ob das Signal gleichmäßig aufgezeichnet wird.

HRV ● **8 Minuten** entspannt in Rückenlage (HRV-RL_{BL}) - Uhrzeit:

HRV ■

2. Bestimmung PPT Baseline an der dominanten Hand (rechts/ links) - 15sek. Pause zwischen den Tests

PPT_{BL1}N

PPT_{BL2}N

PPT_{BL3}N

3. Wind up Ratio (5 Areale im Verlauf des M. flexor carpi radialis am Unterarm der dominanten Hand)

Areal	1	2	3	4	5
VAS _{BL}					
VAS ₁₀					

Bemerkungen:

4. IWP an der nicht dominanten Hand über 2 Minuten

Berührung/ Schmerz (VAS)	Berührung	VAS 3	VAS 6
Druckkraft (N)			

2 Minuten nicht reden, IWP für PPT belassen

Bemerkungen:

5. Bestimmung PPT (dom. Hand) unter IWP (nicht dom. Hand) - 15sek. Pause zwischen den Tests

PPT_{IWP1}N

PPT_{IWP2}N

PPT_{IWP3}N

Schmerzentwicklungsprofile nach Implantation einer Knie-TEP/Untersuchungsbogen Patient/ 01.05.2013