Aus der Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie
(Prof. Dr. med. W. Lehmann)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Analyse perioperativer analgetischer Konzepte nach Majoramputationen der unteren Extremität an der UMG 2013 – 2016

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Daniel Dieguez Muske
aus
Hannover

Göttingen 2022

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuerin	Prof. Dr. med. G. Felmerer
Ko-Betreuer:	Prof. Dr. med. F. Petzke

Prüfungskommission

Referent/in	Prof. Dr. med. Gunther Felmerer
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. Frank Petzke
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. Ralf Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: Dienstag, der 14.02.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Analyse perioperativer analgetischer Konzepte nach Majoramputationen der unteren Extremität an der UMG 2013 – 2016“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 10.05.2022 ..... (Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS ..... **I**

ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... **IV**

TABELLENVERZEICHNIS ..... **V**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... **VIII**

1 EINLEITUNG **1**

1.1 AMPUTATIONEN 1

1.1.1 Ätiologie 2

1.1.2 Prävalenz 2

1.2 SCHMERZEN NACH EINER AMPUTATION 3

1.2.1 Phantomschmerz 3

1.2.2 Stumpfschmerz 12

1.2.3 Weitere schmerzhafte Empfindungen 14

1.3 PHANTOMEMPFINDUNGEN 15

1.3.1 Prävalenz 15

1.3.2 Pathophysiologie 16

1.4 GEGENWÄRTIGE THERAPIEKONZEPTE VON POSTAMPUTATIONSSCHMERZEN 16

1.4.1 Pharmakologische Therapieansätze 17

1.4.2 Nicht pharmakologische Therapie 23

1.4.3 Kernaussagen der geltenden Leitlinien zum Thema perioperative analgetische Konzepte bei Majoramputationen der unteren Extremität. 26

1.5 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT 27

2 MATERIAL UND METHODEN **28**

2.1 STUDIENDESIGN 28

2.2 ETHIKVOTUM UND RECHTLICHE GRUNDLAGEN 29

2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN 29

2.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN 30

2.5 STUDIENAUFBAU 30

2.5.1 Retrospektiver Arm 30

2.5.2 Prospektiver Arm 31

2.6 DATENVERARBEITUNG UND STATISTIK 35

2.6.1 Datenprozessierung retrospektiver Arm 35

2.6.2 Datenprozessierung prospektiver Arm 36

2.6.3 Korrelationsanalysen 37

2.6.4 Unterschiede zentrale Tendenz und Mittelwerte 37

2.6.5 Bestimmung der Prävalenz 38

2.6.6 Darstellung von Tabellen und Grafiken ... 38

3 ERGEBNISSE ... 39

3.1 RETROSPEKTIVER STUDIENARM ... 39

3.1.1 Soziodemografische Daten ... 39

3.1.2 Komorbiditäten ... 40

3.1.3 Amputationsspezifische Daten ... 41

3.1.4 Periprozedurale Liegedauer ... 42

3.1.5 Mortalitätsrate ... 43

3.2 PROSPEKTIVER STUDIENARM ... 43

3.2.1 Soziodemographische Daten ... 44

3.2.2 Perioperative Faktoren ... 52

3.2.3 Ergebnisse der longitudinalen Schmerzanalyse ... 61

3.2.4 Korrelationsanalyse ... 64

3.3 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE ... 68

3.3.1 Retrospektiver Arm ... 68

3.3.2 Prospektiver Arm ... 68

4 DISKUSSION ... 72

4.1 MATERIAL UND METHODEN ... 72

4.2 ERGEBNISSE ... 72

4.2.1 Soziodemografische Daten ... 72

4.2.2 Systemische Komorbiditäten ... 73

4.2.3 Prothetische Versorgung ... 74

4.2.4 Perioperative Faktoren ... 77

4.2.5 Zusammenhang zwischen CRP-Wert und Phantomschmerzen ... 78

4.2.6 Anästhesieverfahren und Phantomschmerzen ... 78

4.2.7 Schmerzkatheter und Phantomschmerzen ... 80

4.2.8 Präoperativer Schmerz und Entstehung von Phantomschmerzen ... 82

4.2.9 Longitudinale Schmerzanalyse ... 83

4.2.10 Vergleich zwischen postoperativer Schmerzstärke und heutiger Schmerzstärke ... 89

4.2.11 Schmerzattacken ... 89

4.2.12 Prävalenz der Postamputationsschmerzen ... 89

4.2.13 Einfluss von Schmerzen auf die Lebensqualität ... 90

4.3 AUSBLICK ... 91

4.3.1 Pharmakologische Therapie von Phantom- und Stumpfschmerzen ... 91

4.3.2 Nicht pharmakologische Therapie von Phantom- und Stumpfschmerzen ... 96

4.4 LIMITATIONEN DER STUDIE ... 104

5 ZUSAMMENFASSUNG ... 106

6 ANHANG 112

6.1 FRAGEBOGEN 112

6.2 TABELLEN ERGEBNISSE 116

6.3 LIZENZEN 124

7 LITERATURVERZEICHNIS 128

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Faktoren, die den Ausgang von Phantomschmerzen bestimmen 5
Abbildung 2 Kortikale Beiträge zur Empfindung von Phantom-Empfindungen und Phantomschmerzen 7
Abbildung 3 Periphere Beiträge zur Phantomempfindung und zum Phantomschmerz 10
Abbildung 4 Übersicht der Therapiekonzepte gegen Postamputationsschmerzen 17
Abbildung 5 Chirurgische Optionen, wenn das distale Nervenende nicht verfügbar ist 26
Abbildung 6 Aufbau der Studien 28
Abbildung 7 Amputationshöhen an der unteren Extremität 30
Abbildung 8 Geschlechterverteilung retrospektiver Studienarm 39
Abbildung 9 Amputationsursachen 42
Abbildung 10 Geschlechterverteilung prospektiver Studienarm 44
Abbildung 11 Verteilung der Amputationsursachen 53
Abbildung 12 Anästhesieverfahren in Abhängigkeit der Amputationsursache 56
Abbildung 13 Amputationsursache in Abhängigkeit der Amputationshöhe 57
Abbildung 14 Anwendung von Schmerzkathetern in Abhängigkeit der Amputationsursache 58
Abbildung 15 NRS in Ruhe bei liegendem Schmerzkatheter 61
Abbildung 16 NRS unter Belastung bei liegendem Schmerzkatheter 61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Angaben zur Prävalenz von Phantomschmerzen zwischen 1984 und 2009 4
Tabelle 2 Angaben zur Prävalenz von Stumpfschmerzen zwischen 1983 – 2009 13
Tabelle 3 Angaben zur Prävalenz von Neuromen 14
Tabelle 4 Angaben zur Prävalenz von Rückenschmerzen 14
Tabelle 5 Phantomempfindungen 15
Tabelle 6 Angaben zur Prävalenz der Phantomwahrnehmung zwischen 1997 – 2009 16
Tabelle 7 Pharmakologische Therapie 17
Tabelle 8 OPS-Codes und Amputationshöhe sowie Referenznummer 29
Tabelle 9 Fragebogenitems 32
Tabelle 10 Datenprozessierung 36
Tabelle 11 Deskriptive Statistik 36
Tabelle 12 Altersverteilung retrospektiver Studienarm 40
Tabelle 13 Altersverteilung aufgeteilt nach Geschlecht (retrospektiver Arm) 40
Tabelle 14 Altersverteilung aufgeteilt nach Amputationsursache (retrospektiver Arm) 40
Tabelle 15 Komorbiditäten 40
Tabelle 16 Komorbiditäten aufgeschlüsselt 40
Tabelle 17 Amputationshöhe 41
Tabelle 18 Amputationshöhe aufgeteilt nach Amputationsursache 41
Tabelle 19 Liegedauer bis Amputation und Gesamtliegedauer in Tagen 43
Tabelle 20 Liegedauer bis Amputation und Gesamtliegedauer in Tagen (nicht traumatisch) 43
Tabelle 21 Liegedauer bis Amputation und Gesamtliegedauer in Tagen (traumatisch) 43
Tabelle 22 Altersverteilung 45
Tabelle 23 Altersverteilung nach Geschlecht 45
Tabelle 24 Altersverteilung nach Amputationsursache 45
Tabelle 25 Berufsstatus 45
Tabelle 26 Systemische Komorbiditäten 46
Tabelle 27 Aufschlüsselung systemische Komorbidität 46
Tabelle 28 Systemische Komorbiditäten (nicht traumatisch) 47
Tabelle 29 Systemische Komorbiditäten (traumatisch) 47
Tabelle 30 Aufschlüsselung systemischer Komorbiditäten (nicht traumatisch) 47
Tabelle 31 Aufschlüsselung systematischer Komorbiditäten (traumatisch) 48
Tabelle 32 Gegenwärtige Medikamenteneinnahme 48
Tabelle 33 Aufschlüsselung gegenwärtiger Medikamente 49
Tabelle 34 Aufschlüsselung gegenwärtiger Schmerzmittel 49
Tabelle 35 Anzahl an Prothesenträgern 50
Tabelle 36 Prothesennutzungsdauer 50

Tabelle 37 Prothesennutzungsdauer aufgeschlüsselt nach Amputationsursache 50
Tabelle 38 Einschränkung der Lebensqualität 51
Tabelle 39 Gehfähigkeit 51
Tabelle 40 Selbständiges Autofahren 51
Tabelle 41 Amputationshöhe aufgeschlüsselt nach Amputationsursache 52
Tabelle 42 Differenz zwischen Amputationshöhe und Befragung 53
Tabelle 43 Liegedauer bis zur Amputation 53
Tabelle 44 Liegedauer bis zur Entlassung 54
Tabelle 45 OP-Dauer 54
Tabelle 46 OP Dauer aufgeschlüsselt nach Amputationshöhe und Amputationsursache 55
Tabelle 47 Präoperative Laborparameter (nicht traumatisch) 55
Tabelle 48 Präoperative Laborparameter (traumatisch) 55
Tabelle 49 präoperative Schmerzstärke (retrospektiv) 57
Tabelle 50 Befragung zur postoperative Schmerzstärke (retrospektiv) 58
Tabelle 51 Lage des Schmerzkatheters 59
Tabelle 52 Lage des Schmerzkatheters in Abhängigkeit zur Amputationshöhe 59
Tabelle 53 Liegedauer des Schmerzkatheters 59
Tabelle 54 Verwendetes Lokalanästhetikum für den Schmerzkatheter 60
Tabelle 55 Medikamentengruppen bei Entlassung 62
Tabelle 56 Aufschlüsselung der Medikamente bei Entlassung 62
Tabelle 57 aktuelle Schmerzstärke 63
Tabelle 58 Postamputationsschmerz aufgeschlüsselt nach Amputationsursache 64
Tabelle 59 Häufigkeit der Schmerzattacken 64
Tabelle 60 Test der Zwischensubjekteffekt 67
Tabelle 61 Abhängigkeit zwischen präoperativen CRP und Phantomschmerzen 67
Tabelle 62 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzkatheter und Phantomschmerz 116
Tabelle 63 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzkatheter und Stumpfschmerzen 116
Tabelle 64 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzmitteln bei Entlassung und Phantomschmerzen 116
Tabelle 65 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzmitteln bei Entlassung und Stumpfschmerzen 116
Tabelle 66 Korrelationsanalyse zwischen der Gabe von Antikonvulsiva und Phantomschmerzen 117
Tabelle 67 Korrelationsanalyse zwischen der Gabe von Antidepressiva und Phantomschmerzen 117
Tabelle 68 Korrelationsanalyse zwischen der Gabe von Benzodiazepinen und Phantomschmerzen 117
Tabelle 69 Korrelationsanalyse zwischen präoperativer Schmerzstärke und Phantomschmerzen 117
Tabelle 70 Korrelationsanalyse zwischen präoperativer Schmerzstärke und Stumpfschmerzen 118
Tabelle 71 Korrelationsanalyse zwischen prä-/postoperativer Schmerzstärke und heutiger Schmerzstärke 118
Tabelle 72 Korrelationsanalyse zwischen Prothesennutzungsdauer und Phantomschmerzen 119
Tabelle 73 Korrelationsanalyse zwischen Prothesennutzungsdauer und Stumpfschmerzen 119
Tabelle 74 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzstärke und Einschränkung der Lebensqualität 119
Tabelle 75 Korrelationsanalyse zwischen Amputationsursache und Phantomschmerzen 119

TABELLE 76 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN AMPUTATIONSURSACHE UND STUMPFSCHMERZEN 120
TABELLE 77 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN OP-DAUER UND PHANTOMSCHMERZEN 120
TABELLE 78 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN OP-DAUER UND STUMPFSCHMERZEN 120
TABELLE 79 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN LIEGEDAUER BIS ZUR AMPUTATION UND PHANTOMSCHMERZEN 120
TABELLE 80 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN LIEGDEDAUER BIS ZUR AMPUTATION UND STUMPFSCHMERZEN 121
TABELLE 81 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN ANÄSTHESIEVERFAHREN UND PHANTOMSCHMERZEN 121
TABELLE 82 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN ANÄSTHESIEVERFAHREN UND STUMPFSCHMERZEN..... 121
TABELLE 83 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN AKTUELLER MOBILITÄT UND PHANTOMSCHMERZEN 121
TABELLE 84 KORRELATIONSANALYSE ZWISCHEN AKTUELLER MOBILITÄT UND STUMPFSCHMERZEN 122
TABELLE 85 GEGENWÄRTIGE MEDIKAMENTENEINNAHME 123

s

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	
A	
aPTT	*Activated Partial Thromboplastin Time*
AR	*Augmented Reality*
ASA	*American Society Of Anesthesiologists*
AWMF	*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*
B	
BoNT-A	Botulinum Toxin A
C	
COPD	*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
CRP	C-reaktives Protein
D	
DGOCC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
DIVS	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen
E	
EMG	Elektromyografie
F	
FAC	*Functional Ambulation Categories*
G	
GABA	*Gamma-Aminobutyric Acid*
H	
Hb.	Hämoglobin
Hkt.	Hämatokrit
I	
i.v.	intravenös
IQOLA	*International Quality Of Life Assessment*
K	
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
L	
LL	*Lower Limb* (Untere Extremität)
LLA	*Lower Limb Amputation* (Amputation der unteren Extremität)
M	
MFCL	*Medicare Functional Classification Level*
MPI-D	*Multidimensional Pain Inventory* - Deutsche Version
MST	*Morphinsulfat*
N	

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
NRS	Nummerische Rating-Skala
nT	nicht traumatisch
NYHA	*New York Heart Association*
O	
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P	
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PDK	Periduralkatheter
PLP	*Phantom Limb Pain* (Phantomschmerz)
PLS	*Phantom Limb Sensation* (Phantomwahrnehmung)
Q	
QUEST	*Quebec User Evaluation Of Satisfaction With Assistive Technology*
R	
RPNI	*Regenerative Peripheral Nerve Interface*
S	
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
SF-36	*Short Form-36-Health Survey*
SOP	*Standard Operation Procedure*
SP	*Stump Pain* (Stumpfschmerz)
SPA	Spinalanästhesie
T	
t	Traumatisch
TCA	*Tricyclic Antidepressant*
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TMR	*Targeted Muscle Reinnervation*
TRPV1	*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*
U	
ULA	*Upper Limp Amputation*
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
V	
VAS	Visuelle Analogskala
VR	*Virtual Reality*
W	
WHYMPI	*The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory*

1 Einleitung

„*Amputation is the beginning and not the end of treatment.*"

Sir Reginald Watson-Jones (1902-1972)

Vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung in den westlichen Ländern wird mit einer Verdopplung der Majoramputation bis 2050 gerechnet (Ziegler-Graham et al. 2008). Hierfür wird insbesondere die Zunahme der Inzidenz von arteriellen Verschlusskrankheiten und des Diabetes mellitus verantwortlich gemacht (Diener et al. 2010). In den Industrieländern machen arterielle Verschlusskrankheiten 75 – 80 % der Ursachen für eine Amputation der unteren Extremität aus (Greitemann et al. 2016). Insbesondere im Hinblick auf die Entstehung von Phantomschmerzen könnte dies mit bis zu 15.000 daran leidenden Patienten pro Jahr einhergehen (Tafelski 2020).

Diese Arbeit analysiert perioperative analgetische Konzepte nach Majoramputationen der unteren Extremität an der UMG in den Jahren 2013 – 2016. Anhand der analysierten Daten sollen Möglichkeiten zur Therapie von Phantomschmerzen insbesondere im perioperativen Umfeld ermittelt werden.

1.1 Amputationen

Der Begriff der Amputation beschreibt das Absetzen eines Körperteiles, wobei von einer Exartikulation gesprochen wird, wenn es zu einem Absetzen in einem Gelenk kommt (Hoffmann 2013). Bei der Entfernung von zentralen Körperteilen wird der Begriff der Exstirpation genutzt (Messmer 2008). Bezogen auf die Amputation wird zwischen einer Minor- und Majoramputation unterschieden (Greitemann et al. 2016; Kröger et al. 2017).

Die Definition von Major- sowie Minoramputationen sind international uneinheitlich. Greitemann et al. (2016) definieren die Majoramputation der unteren Extremität als Amputation oberhalb des Sprunggelenkes und eine Amputation unterhalb des Sprunggelenkes als Minoramputation. Auf Grundlage der DRG-Zuordnung und besseren Vergütung werden transmetatarsale Amputationen als Majoramputationen eingruppiert (Hoffmann 2013). In der vorliegenden Dissertation orientiert sich die Definition der Majoramputation an der Definition von Greitemann et al. (2016). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die Amputationsursache, hierbei kann zwischen traumatischen und nicht-traumatischen Amputationen unterschieden werden (Hoffmann 2013).

1.1.1 Ätiologie

Eine Amputation ist, wie im vorangehenden Kapitel definiert, keine eigenständige Erkrankung (Greitemann et al. 2016). Diese Aussage unterstützte Baumgartner mit folgender Aussage:
„ ‚Amputation' ist keine eigenständige Diagnose. Sie ist immer die Folge sehr unterschiedlicher Ursachen"(Baumgartner 2016).
Eine Amputation wird dann notwendig, wenn es aus medizinischer Sicht aufgrund verschiedenster Einflussfaktoren unabdingbar ist, die betreffende Extremität zu entfernen und dies mit einem größeren Nutzen als Schaden für den Patienten einhergeht (Greitemann et al. 2016). Dies ergänzte Greitemann folgendermaßen:

> „Man kann nicht genug betonen, dass eine Amputation nicht eine chirurgische Resigntion darstellt, sondern dass der Amputationseingriff durchgeführt wird, um den Patieten von kompromittierenden Schmerzen zu erlösen, Komplikationen zu vermeiden und vor allem ihm eine Rehabilitation zu ermöglichen" (Greitemann 2020).

Die Ursachen, die zu einer Amputation führen, sind vielschichtig und von starken regionalen Unterschieden geprägt (Taeger und Nast-Kolb 2000). In den Industriestaaten ist eine vaskuläre Genese mit 82 – 90 % die häufigste Ursache für eine Majoramputation (Dillingham et al. 2002; Diener et al. 2010) Der Anteil an traumatischen Ursachen für eine Amputation liegt bei 16,4 %, gefolgt von Krebserkrankungen mit einer Häufigkeit von 0,9 % und schlussendlich den kongenitalen Erkrankungen mit einer Häufigkeit von 0,8 % (Dillingham et al. 2002). Die höchste Anzahl an traumatischen Amputationen besteht in Ost- und Südasien, gefolgt von Westeuropa, Nordafrika und dem Nahen Osten (McDonald et al. 2021). Führende traumatische Ursachen für eine Extremitätenamputation sind Stürze und Verletzungen im Straßenverkehr (McDonald et al. 2021). Eine nicht unerhebliche Anzahl von Amputationen erleiden vor allem junge Menschen im Rahmen von Kriegsgeschehen (Bertani et al. 2015). Hierbei sind Sprengfallen die häufigste Ursache (Bertani et al. 2015).

1.1.2 Prävalenz

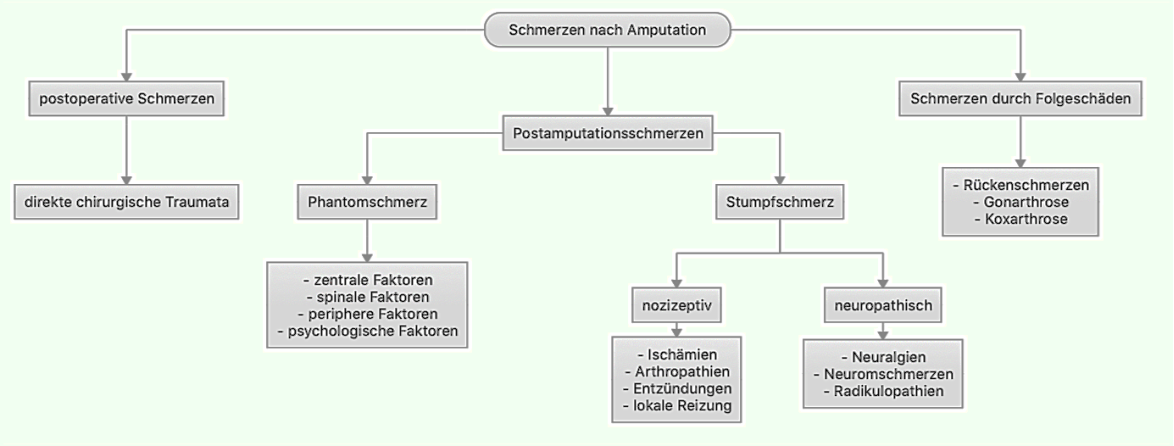
Im Jahr 2018 wurden laut Statistischem Bundesamt 16.785 Majoramputationen durchgeführt (Statistisches Bundesamt 2019). Von diesen waren 11.316 (67,42 %) Patienten männlich und 5.467 (32,57 %) weiblich. Diese Angaben stammen aus der Diagnosis Related Groups Statistik (DRG) und sind mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS -Schlüssel) 5-864 codiert. Der OPS-Schlüssel ist eine amtliche Klassifikation zum Verschlüsseln von Operationen, Prozeduren und allgemein medizinischen Maßnahmen (Graubner 2007).

1.2 Schmerzen nach einer Amputation

Nach einer Amputation kann eine Vielzahl von verschieden Schmerzformen auftreten. Diese sind in Flussdiagramm *1* veranschaulicht. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass die unterschiedlichen Schmerzen nach einer Amputation nicht gleichzusetzen sind (Dwornik et al. 2015). Der Begriff des Postamputationsschmerzes beinhaltet sowohl den Phantomschmerz, als auch den Stumpfschmerz bzw. deren Kombination (Kern et al. 2009; Buch et al. 2020).

Die Stumpfschmerzen lassen sich ätiologisch nach ihren pathophysiologischen Entitäten in neuropathische und nozizeptive Stumpfschmerzen einteilen (Schwarzer et al. 2009). Des Weiteren bestehen unmittelbare postoperative Schmerzen, welche mit den chirurgischen Traumata an Knochen, Nerven und Weichteilen begründet sind (Dwornik et al. 2015). Diese werden häufig als „scharf" beschrieben, befinden sich im Wundbereich und sind für gewöhnlich selbstlimitierend (Dwornik et al. 2015).

Zudem leiden mehr als die Hälfte der Patienten nach einer Amputation unter chronischen Rückenschmerzen sowie vereinzelt an einer Gon- bzw. Koxarthrose (Ehde et al. 2000; Pröbsting et al. 2016; Allami et al. 2019).



Flussdiagramm 1 Aufteilung der Schmerzformen (Selbst erstellt)

1.2.1 Phantomschmerz

Die Entstehung des Phantomschmerzes ist ein komplexer Mechanismus und bis heute nicht vollständig erforscht (Zorn et al. 2008). Der französische Militärarzt Ambrose Paré beschrieb 1552 erstmalig Patienten, welche fehlende Extremitäten nach der Amputation weiterhin spürten (Mitchell 1872; Nikolajsen und Jensen 2001). Der Begriff des Phantomschmerzes wurde besonders von S. Weier Mitchell mit seinem Buch *Injuries Of Nerves And Their Consequences* von 1872 geprägt (Mitchell 1872; Ramachandran und Rogers-Ramachandran 2000; Flor 2002). Der Begriff Phantomschmerz wird als schmerzhafte Empfindung in einem nicht mehr vorhandenen Körperteil definiert (Schwarzer et al. 2009). Der von den Betroffenen beschriebene Charakter des Phantomschmerzes variiert zwischen neuropathischen Schmerzqualitäten wie scharf,

einschießend oder elektrisierend bis hin zu nozizeptiven Beschreibungen wie drückend oder verkrampfend (Cohen und Hsu 2013). Trotz der variablen Beschreibungen von Patienten teilt die Gesellschaft für Neurologie den Phantomschmerz in die Gruppe der peripheren fokalen oder multifokalen schmerzhaften Neuropathie ein (DGN 2019).
Insgesamt berichten die wenigsten Patienten von dauerhaften Phantomschmerzen, sondern eher von Schmerzattacken (Schwarzer et al. 2009). Der Phantomschmerz (PLP) ist von Phantomgefühlen (PLS) und Stumpfschmerzen (SP) abzugrenzen, wie folgend näher erläutert.

1.2.1.1 Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz von Phantomschmerzen variieren je nach Literatur deutlich (siehe Tabelle *1*). Nahezu übereinstimmend wird beschrieben, dass der Phantomschmerz binnen der ersten postoperativen Woche entsteht (Nikolajsen und Jensen 2001; Cohen und Hsu 2013).

Tabelle 1 Angaben zur Prävalenz von Phantomschmerzen zwischen 1984 und 2009

Autor	**Jahr**	**Studienteilnehmer (n)**	**Prävalenz (%)**
Sherman et al.	1984	2.694	78,00
Houghton et al.	1994	338	78,00
Wartan et al.	1997	525	55,00
Ehde et al.	2000	255	72,00
Ephraim et al.	2005	914	79,90
Hanley et al.	2006	255	72,00
Kern et al.	2009	537	74,50

Den Studien zufolge entwickelt sich bei bis zu 85,0 % der Patienten binnen der ersten sieben Tage ein Phantomschmerz (Jahangiri et al. 1994). Es wird eine longitudinal abnehmende Prävalenz von PLP beschrieben (Jensen et al. 1985). In älterer Literatur finden sich Prävalenzangaben von 2 % (Nikolajsen und Jensen 2001; Cohen und Hsu 2013). In der aktuellen Literatur variieren die Daten zwischen 55,0 – 78,0 %. (Sherman et al. 1984; Houghton et al. 1994; Wartan et al. 1997; Ehde et al. 2000; Ephraim et al. 2005; Hanley et al. 2006; Kern et al. 2009).
Es ist zu erwähnen, dass in der Gesamtheit der Studien nicht nur Phantomschmerzen bei Extremitätenamputationen betrachtet wurden, sondern auch nach Amputation anderer Körperteile wie z.B. bei Brust-, Hoden- oder Penisamputationen (Dijkstra et al. 2007; Ramachandran und McGeoch 2007; Pühse et al. 2010).
Die Diskrepanz der oben genannten Zahlen lässt sich am ehesten durch die Stigmatisierung der Patienten und der geringen Aufklärung in der Gesellschaft erklären. Viele Amputierte, insbesondere nach dem zweiten Weltkrieg, teilten ihre Erfahrungen mit Phantomschmerzen nicht, weil der Phantomschmerz als psychische Störung stigmatisiert wurde und dies mit Schamgefühl einherging (Haug 2005; Collins et al. 2018).

Bei Extremitätenamputationen in Deutschland zeigt eine Studie mit 1.088 Teilnehmern eine Gesamtprävalenz von 74,5 % (Kern et al. 2009). Weibliche Studienteilnehmerinnen waren häufiger von Phantomschmerzen betroffen (76,8 %) als männliche Studienteilnehmer (74,1 %) (Kern et al. 2009).

1.2.1.2 Pathophysiologie

Gegenwärtig beschreiben verschiedene Theorien die Entstehung von Phantomschmerzen. Die gängigsten Theorien in der neurowissenschaftlichen Forschung kennzeichnen Mechanismen auf Basis von vier Faktoren: zentrale Faktoren, spinale Faktoren, periphere Faktoren und psychologische Faktoren (Huse et al. 2001a; Flor 2002; Schwarzer et al. 2009).

In der Abbildung 1 sind die drei wesentlichen Faktoren (Veränderungen im ZNS, periphere Faktoren sowie kontextbezogene Veränderungen) und die beteiligten kortikalen Areale dargestellt. Hier sind vor allem die Bereiche SI (primär somatosensorischer Cortex) MI (primär somatomotorischer Cortex), Thalamus, SPL (Lobus parietales superior), ACC (anteriorer cingulärer Cortex) und PFC (präfrontale Cortex) von Bedeutung.

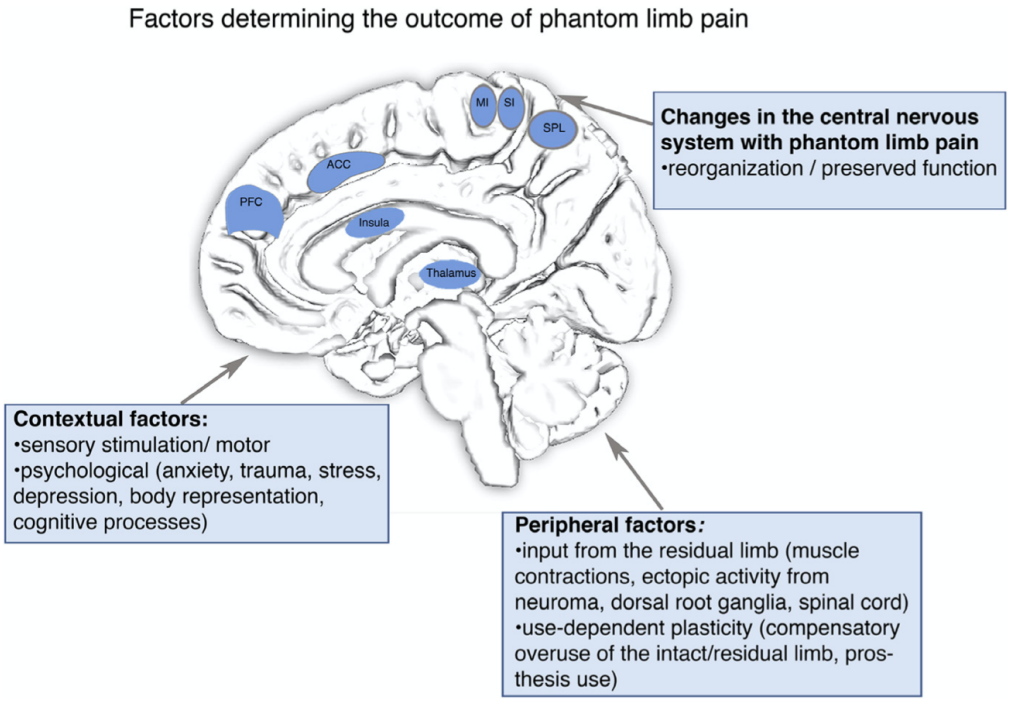


Abbildung 1 Faktoren, die den Ausgang von Phantomschmerzen bestimmen. H. Flor und J. Andoh 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

1.2.1.2.1 Zentrale Faktoren

Erste Forschungen auf dem Weg zu zentralen Pathomechanismen beruhen auf den Untersuchungen von Merzenich et al. von 1984. In deren Arbeit „*Somatosensory Cortical Map Changes Following Digit Amputation In Adult Monkeys*“ konnte gezeigt werden, dass die primären

somatosensorischen und die primären somatomotorischen kortikalen Areale einer hohen Plastizität unterliegen (Merzenich et al. 1984). In Abbildung 2 A aus Seite 7 ist zu sehen, dass die sensorischen und motorischen Repräsentationen von Körperteilen in einem Muster angeordnet sind, diese bilden den kortikalen Homunkulus. Nach der Amputation kann eine benachbarte kortikale Region in den ehemaligen Bereich der amputierten Extremität einwandern.

Zur Untersuchung der neuronalen Plastizität wurde in der Studie von Merznich et al. (1984) erwachsenen Affen der dritte Finger einer Hand amputiert. Dieser Vorgang führte zu einer kortikalen Reorganisation, indem sich die benachbarten Areale für die Finger zwei und vier um 1-2 mm in die inputbefreite Area 3b verschoben (Merzenich et al. 1984; Huse et al. 2001a; Flor et al. 2006). Die Studie von Pons et al. von (1991) zeigte noch eindeutigere Veränderungen. Die Forscher untersuchten Affen 12 Jahre nach einer dorsalen Rhizotomie. Die Untersucher stellten eine „Einwanderung des kortikalen Gesichtsareales in die vormals die Hand und den Arm repräsentierende deafferenzierte Zone“ fest (Huse et al. 2001a). Aus den Untersuchungen ergibt sich, dass Deafferenzierungsschmerzen mit fehlendem afferenten Input mit einer Verkleinerung des entsprechenden kortikalen Representationsareals einhergehen sowie mit der Einwanderung von benachbarten Representationsarealen in das nicht mehr vorhandene Gebiet (Flor et al. 2006; Schwarzer et al. 2009). Erste Beobachtungen zur neuronalen Plastizität erfolgten durch die Arbeitsgruppe von S. Ramachandran, die im Jahr 2000 18 Patienten mit einer Armamputation untersuchte (Ramachandran und Rogers-Ramachandran 2000). In der Arbeit zeigte sich, dass „bei einem armamputierten Patienten durch Stimulation des Kinnes und der Wange topografische Empfinden im Phantomglied auslösbar waren“ (Huse et al. 2001a). Die Abbildung 2 B illustriert, dass eine Stimulation des Gesichtes nach einer Amputation und der anschließenden kortikalen Reorganisation zu einem propriozeptiven Gefühl in der fehlenden Extremität führt. Die Autoren postulierten, dass das sogenannte „*Facial Remapping*“ der topografischen übertragenen Empfindungen dem Wahrnehmungskorrelat der tierexperimentellen Untersuchungen zur Reorganisation des somatosensorischen Kortex entsprechen könnte (Ramachandran 1993).

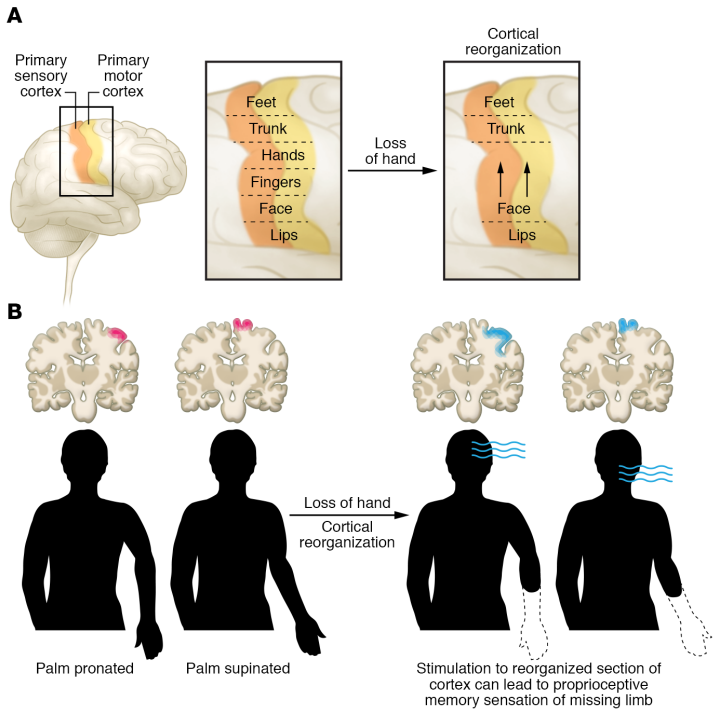


Abbildung 2 Kortikale Beiträge zur Empfindung von Phantom-Empfindungen und Phantomschmerzen. Aus Collins et al. 2018 mit freundlicher Genehmigung von der Amercian Society for Clinical Investigation

In der Arbeit von Knecht et al. (1996) zeigten sich vergleichbare Veränderungen im primär somatosensorischen Kortex. Bei den Betroffenen kam es nach einer Amputation zu einer durchschnittlichen Verschiebung des kortikalen Mundareals um 1,5 cm in die Region des primären somatosensorischen Kortex. Diese Region war vor der Amputation durch den Arm repräsentiert (Knecht et al. 1996). In mehreren Arbeiten wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen der Stärke des Phantomschmerzes und dem Ausmaß der Umorganisation im primären somatosensorischen Kortex beobachtet (Nikolajsen und Jensen 2000; Huse et al. 2001a; Köppe und Flor 2005; Flor et al. 2006).

Bei Phantomschmerzpatienten ließ sich parallel zur sensorischen Reorganisation auch eine Reorganisation des primären sensomotorischen Kortex nachweisen (Huse et al. 2001a).

Dass die kortikale Umstrukturierung nicht die einzige Ursache für den Phantomschmerz sein kann, zeigte die Studie von Birbaumer et al. (1997). Hierbei wurde der periphere Einstrom aus den amputationsnahen Gebieten durch eine Anästhesie des Plexus brachialis unterbunden. Bei 50 % der Patienten waren dadurch sowohl die kortikale Umorganisation als auch der Phantomschmerz reversibel (Birbaumer et al. 1997). Einerseits legen die Daten nahe, dass periphere Mechanismen den Schmerz und die Reorganisation sowohl aufrecht erhalten als auch induzieren (Huse et al. 2001a). Auf der anderen Seite ist zu beobachten, dass sich bei einem Teil der Patienten der Schmerz und die kortikale Reorganisation auf zentraler Ebene verselbstständigt hat (Huse et al. 2001a; Köppe und Flor 2005).

Einen weiteren Beitrag zum Pathomechanismus des Phantomschmerzes bietet eine Arbeit über den visuellen Eindruck und die Körperwahrnehmung (Schwarzer et al. 2009).
Die Untersuchung von Schäfer et al. (2006) verdeutlicht die Übereinstimmung von visuellen und sensorischen Eindrücken. Bei einer synchronen Stimulation der Patientenhand und einer im Videofilm repräsentierten Hand nahmen die Patienten die virtuelle Hand als die eigene wahr. Gleichzeitig mit der Stimulation veränderte sich die kortikale Repräsentation (Schaefer et al. 2006; Schwarzer et al. 2009). Dieses Phänomen wird in der Fachliteratur als „*Rubber Hand Illusion*" bezeichnet (Ehrsson et al. 2008; Reinersmann et al. 2013). Ein weiterer möglicher Mechanismus, der dem Phantomschmerz zugrunde liegen könnte, ist das propriozeptive Gedächtnis (Collins et al. 2018). Der Begriff der Propriozeption beschreibt das Bewusstsein des Gehirns für die Position der Extremitäten im dreidimensionalen Raum. Amputierte haben weiterhin eine Propriozeption in der fehlenden Extremität (Collins et al. 2018). Eine Theorie besagt, dass die Propriozeption, die zur Ausführung bestimmter Aufgaben benötigt wird, in ein „propriozeptives Gedächtnis" integriert werden kann (Anderson-Barnes et al. 2009). Dies dient einer schnelleren und effizienteren Bewältigung von Aufgaben (Anderson-Barnes et al. 2009). Erfolgt eine Amputation, bleiben Gedächtnisprogramme der Extremität erhalten, obwohl eine visuelle Rückmeldung die Abwesenheit der Extremität bestätigt (Gentili et al. 2002). Diese Theorie wird durch eine Studie zur Neupositionierung von Gliedmaßen nach einer Regionalanästhesie gestützt, bei der die Patienten berichteten, dass ihre Gliedmaßen in der letzten Position blieben, an die sie sich vor der Anästhesie erinnerten (Gentili et al. 2002). Es ist möglich, dass propriozeptive Erinnerungen eine Art Schutzfunktion darstellen, die der Erinnerung an schmerzhafte Situationen und deren Behebung dient, z. B. das Herausbewegen eines überstreckten Gelenks, ohne dass dies durch visuelles Feedback bestätigt werden muss (Anderson-Barnes et al. 2009). Daher können bestimmte Positionsbewegungen mit dem Phantomglied diese schmerzhaften propriozeptiven Erinnerungen auslösen (Anderson-Barnes et al. 2009). Amputierte berichteten zum Teil, dass sich ihre Phantomextremität in der letzten erinnerbaren Position vor der Amputation befunden habe (Katz und Melzack 1990). Zudem besteht die Möglichkeit, dass die Reorganisationsprozesse auf der Ebene des Thalamus beginnen (Collins et al. 2018). In der Arbeit von Davis et al. (1998) beobachteten die Forscher, dass das Repräsentationsgebiet des verbliebenen Stumpfes im Thalamus, im Vergleich zu Personen mit intakten Extremitäten, vergrößert war. Des Weiteren führte eine Stimulation des Thalamus zur Auslösung von Phantomschmerzen.
In aktuellen Forschungsarbeiten ist das Hauptaugenmerk auf die Reorganisation (Netzwerken) im Gehirn bei Patienten mit chronischen Schmerzen gerichtet (Flor und Andoh 2017). Aufgrund der Verknüpfung des primären somatosensorischen Areals mit anderen primären sensorischen Arealen, wie z.B. dem visuellen Kortex und auch die Verknüpfung mit dem motorischen

Kortex ist es wahrscheinlich, dass eine lokale Veränderung zur einer Kaskade von Reorganisationsprozessen führt (Flor und Andoh 2017). Herta Flor und Jamilia Andoh (2017) postulierten in ihrer Arbeit, dass

> „Phantomschmerz das Ergebnis einer komplexen Interaktion von peripheren und zentralen Faktoren ist und dass Reorganisationsprozesse in mehreren Hirnregionen zur Schmerzerfahrung beitragen, die durch peripheren Input moduliert werden kann. Für die Behandlung von Phantomschmerzen bedeutet dies, dass man kortikale Repräsentationen des amputierten Körperteils und die Reorganisation zum Ziel der Interventionen machen muss".

1.2.1.2.2 Mechanismen der spinalen Phantomschmerzentstehung

Nach einer Amputation wurde eine vermehrte ektope Entladung von Spinalganglien (DRG), C-Fasern und Aδ-Fasern beschrieben (McMahon et al. 2013). Nach einer Axotomie exprimieren die Aβ-Fasern Substanz P und *Calcitonin Gene–Related Peptide* (CGRP). Von diesen beiden Peptiden wird angenommen, dass sie C-Fasern induzieren sowie Schmerz und zentrale Sensibilisierung vermitteln (Weissner et al. 2006; McMahon et al. 2013). Die dorsale Nervenwurzel teilt sich in eine laterale und mediale Division auf. Die laterale Division beinhaltet einen Großteil von unmyelinisierten, kleinen Nervenfasern, die der Schmerzweiterleitung und dem Temperaturempfinden dienen. Die C- und Aδ-Fasern liegen in der Lamina II der Rückenmarkes und übertragen Informationen von nozizeptiven Reizen aus der Peripherie ins ZNS (Steffen 2006; Heinrich 2019). Als Reaktion auf den verminderten sensorischen Input nach Durchtrennung des peripheren Nervs kommt es zu einer Hochregulierung der nozizeptiven Neurone in der dorsalen Nervenwurzel (Kuffler 2018). Die anhaltenden Erregungen aus dem Stumpf führen zur Ausschüttung von Glutamat, Substanz P und der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren. Hierdurch wird eine zentrale Sensibilisierung initiiert (Nikolajsen und Jensen 2000; Schwarzer et al. 2009). Im Zeitlichen Verlauf führt die Durchtrennung eines peripheren Nervs zu einer Degeneration von C-Fasern (Steffen 2006). In der anschließenden spinalen Umorganisation wandern niederschwellige mechanosensitive Aβ-Fasern aus den Laminae III und IV in die ehemaligen Projektionsregionen afferenter nozizeptiver C- und Aδ-Fasern ein (Woolf et al. 1992; Nikolajsen und Jensen 2001; Steffen 2006). Es wird angenommen, dass der Verlust der Afferenz und die Veränderungen auf spinaler Ebene, insbesondere der aberranten Signalübertragung durch den spinothalamischen Trakt, einen maßgeblichen Anteil an der Entstehung von Phantomschmerzen haben (Collins et al. 2018; Kuffler 2018). Siehe hierzu Abbildung 3.

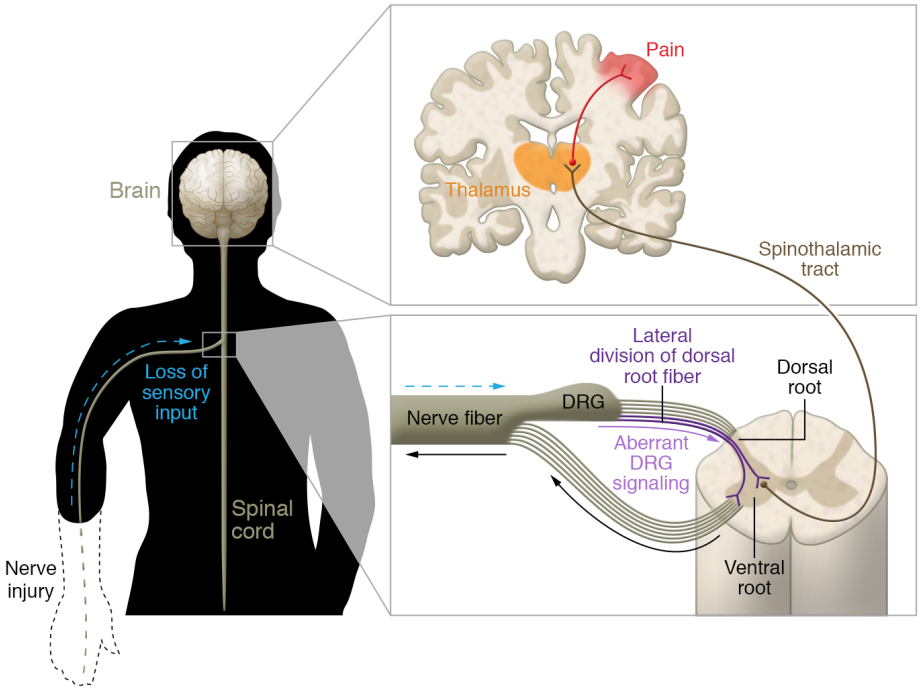


Abbildung 3 Periphere Beiträge zur Phantomempfindung und zum Phantomschmerz.Collins et al. 2018 mit freundlicher Genehmigung von der Amercian Society for Clinical Investigation

1.2.1.2.3 Periphere Faktoren

Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit primären Stumpfschmerzen signifikant häufiger an Phantomschmerzen leiden (Jensen et al. 1985; Bach et al. 1988; Katz und Melzack 1990; Nikolajsen et al. 1997b; Nikolajsen und Jensen 2001). Die Autoren Katz und Melzack (1990) bezeichnen dieses Phänomen als „somatomotorisches Schmerzgedächtnis". Nach der Durchtrennung des peripheren Nervs verliert dieser den Kontakt zu seinem Zielorgan (Schwarzer et al. 2009). Im Verlauf beginnen die Axone auf der Suche nach einem Zielorgan von proximal auszuwachsen. An der Spitze des regenerierenden Axons befindet sich ein Wachstumskegel. Dieser Wachstumskegel ist verantwortlich für die Orientierung des Regenerationsprozesses und befindet sich idealerweise in der Richtung des distalen Nervenstumpfes (Lee et al. 2000). Auf Grund der Amputation ist jedoch kein distaler Nervenstumpf vorhanden, woraus ein ungerichtetes Wachstum der Nervenfasern und eine Ausbildung von Neuromen resultiert (Flor 2002; Schwarzer et al. 2009). Das Vorhandensein von Neuromen scheint in einem Zusammenhang mit dem Phantomschmerz zu stehen, stellt jedoch keine alleinige Ursache dar (Flor 2002). Die These, dass Phantomschmerzen durch Neurome verursacht werden, wird durch das Vorhandensein von Schmerzen direkt nach einer Amputation entkräftigt, da sich in dieser Zeit noch kein Neurom gebildet haben konnte (Flor 2002). Genauere Details zu Neuromen sind dem Kapitel 1.2.2.3.1 zu entnehmen.

1.2.1.2.4 Einflussfaktoren auf das Schmerzempfinden nach Amputation

Bislang wurden die psychologischen Aspekte bei Patienten im Rahmen von Amputationen stark vernachlässigt (Lange und Heuft 2001). Es konnte gezeigt werden, dass in den meisten Studien lediglich Ausprägungsgrade von depressiven und ängstlichen Symptomen unterschieden wurden (Fuchs et al. 2018). Raichle et al. (2015) untersuchten die Beziehung zwischen dem präamputativen Angstlevel und dem Phantomschmerz. Die Untersuchung zeigte eine positive Korrelation zwischen den beiden Ausprägungen. Horgan und MacLachlan (2004) publizierten ein Review zur psychosozialen Anpassung nach Amputation der unteren Extremität. Sie fassten zusammen, dass depressive Symptome häufig mit der entstanden Behinderung einhergehen, jedoch zwei Jahre postoperativ die Anzahl an Depressionen auf dem Niveau von gesunden Probanden liegt. Die Studienergebnisse von Desmond und MacLachlan (2006) ergaben eine geringfügige Assoziation zwischen Phantomschmerzen und depressiven Symptomen. In der Studie ist auffällig, dass ausschließlich männliche Probanden eingeschlossen waren. Die Heterogenität dieser Studie ist damit sehr eingeschränkt und in der Beurteilung zu berücksichtigen.

Eine Schlüsselrolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen nimmt Stress ein (Fuchs et al. 2018). Die Schmerzerfahrung kann durch kognitive Faktoren wie Aufmerksamkeit, Erinnerungen, Erwartungen, Glauben und Bewältigungsstrategien moduliert werden (Turk 2002; Fuchs et al. 2018). In einer Studie von Hill et al.(1995) zeigte sich, dass katastrophisierende Gedanken einen signifikanten Prädikator für die Stärke von Schmerzen darstellten. In der Studie von Jensen et al. (2001) konnte dies bestätigt werden. Einen Monat nach Amputation war ein vermehrtes Katastrophisieren mit höheren Schmerzleveln, höherer Schmerzhäufigkeit und einem Anstieg von depressiven Symptomen assoziiert.

1.2.1.2.5 Vegetative Einflussfaktoren

Die Aktivität des autonomen Nervensystems kann sowohl durch externe Faktoren als auch durch interne Faktoren (z.B. Anspannung und Angst) moduliert werden, was zur Triggerung von Phantomschmerzepisoden führen kann (Fuchs et al. 2018). In der Tat wiesen Sherman et al. (1992) einen Zusammenhang zwischen Phantomschmerzen und unwillkürlicher Muskelkontraktion des Amputationsstumpfes nach. Diese unwillkürlichen Muskelkontraktionen sahen sie im direkten Zusammenhang mit Angst, Anspannung und Stress (Sherman et al. 1979). Die Autoren Angrilli und Köster (2000) untersuchten die Hypothese, dass Phantomschmerzpatienten im Vergleich zu schmerzfreien Amputierten ein anderes Stressmuster in der psychophysiologischen Reaktivität zeigen. Die Amputierten mit Phantomschmerz zeigten eine erhöhte Stressantwort, insbesondere wenn die Stressoren autobiografisch und spezifisch waren.

1.2.2 Stumpfschmerz

Der Begriff des Stumpfschmerzes bezieht sich auf Schmerzen direkt am Stumpf (Nikolajsen 2012). Unmittelbar nach einer Amputation treten bei einem Großteil der Patienten Stumpfschmerzen auf (Dwornik et al. 2015). Hierbei handelt es sich meistens um einen postoperativen Schmerz, bedingt durch das Trauma von Knochen, Nerven und Weichteilen (Dwornik et al. 2015). In den meisten Fällen entsteht der Schmerz sehr rasch nach der Operation, es kommt jedoch selten zur Chronifizierung (Nikolajsen 2012). Der Stumpfschmerz wird in drei Kategorien unterteilt: neuropathischer Stumpfschmerz, nozizeptiver Stumpfschmerz sowie eine Kombination aus beiden Faktoren (Steffen 2006; Schwarzer et al. 2009). Die Nozizeption beschreibt die physiologische Verarbeitung von nozizeptiven Reizen (Weiss und Miltner 2007). Als Nozizeption wird die Aufnahme und die Verarbeitung potenzieller oder gewebeschädigender Reize durch das Nervensystem verstanden. Dies versetzt den Körper in die Lage, gewebeschädigende Reize zu vermeiden. Die einzelnen Schmerzrezeptoren bilden zusammen das nozizeptive System. Die Aktivierung dieses Systems erzeugt wiederum die subjektive Sinnesempfindung von Schmerz. Dieser hat verschiedene Komponenten: eine sensorische, affektive, vegetative, motorische sowie eine kognitive Komponente. Die höchste Dichte an Nozizeptoren befindet sich in der Haut. Der geringste Anteil befindet sich in viszeralen Organen, wobei insbesondere die Kapseln von Organen wie der Leber und den Nieren mit Nozizeptoren ausgestattet sind (Van den Berg et al. 2003). Das Vorhandensein von Stumpfschmerzen führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und der verminderten Nutzung einer Prothese (Schwarzer et al. 2009).

1.2.2.1 Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz von Stumpfschmerzen variieren zwischen 45,2 % und 100,0 % (Jensen et al. 1983; Sherman und Sherman 1983; Kooijman et al. 2000; Lacoux et al. 2002; Ephraim et al. 2005; Kern et al. 2009). Im Durchschnitt beträgt die Prävalenz 62,82 %. Für die genaue Aufschlüsselung siehe Tabelle *2*. Bei den Angaben ist zu beachten, dass die Daten zur Prävalenz zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Amputation erhoben wurden. Die der Tabelle 2 zu entnehmenden Prävalenzen beziehen sich alle auf Angaben binnen eines Jahres nach einer Amputation. Die Prävalenz von Stumpfschmerzen ist in Kriegsgebieten deutlich erhöht (Lacoux et al. 2002).

Tabelle 2 Angaben zur Prävalenz von Stumpfschmerzen zwischen 1983 – 2009

Autor	Jahr	Anzahl der Teilnehmer	Prävalenz %
Jensen et al.	1983	58	57,00
Sherman und Sherman	1983	764	58,00
Kooijman et al.	2000	72	49,00
Lacoux et al.	2002	40	100,00
Ephraim et al.	2005	914	67,70
Kern et al.	2009	537	45,20

1.2.2.2 Nozizeptive Stumpfschmerzen

Stumpfschmerzen, die unmittelbar nach der Amputation auftreten, sind akute nozizeptive Schmerzen und klingen in der Regel nach einigen Wochen im Rahmen der Wundheilung ab (Jackson und Simpson 2004). Insgesamt können Stumpfschmerzen viel länger als die anfängliche Wundheilungsphase andauern, teilweise Monate oder Jahre (Jackson und Simpson 2004). Die möglichen Ursachen für Stumpfschmerzen sind sehr variabel. Nachfolgend werden verschiedene Ursachen beleuchtet.

Die maßgebliche Qualität eines Stumpfes ist von dem Haut-Weichteilmantel abhängig (Dwornik et al. 2015). Die Gewebeperfusion ist ein wesentlicher Prädiktor für die Heilung des Amputationsstumpfes (Gross-Fengels und Debus 2012). Überproportional häufig treten arterielle Verschlusskrankheiten und/oder Diabetes mellitus als Amputationsursache auf, dies führt zu einer erhöhten Anzahl von Wundheilungsstörungen und damit verbundenen Ulzerationen (Taeger und Nast-Kolb 2000). Hämatome und Serome treten meistens unmittelbar postoperativ, posttraumatisch (z.B. nach einem Sturz auf den Stumpf) oder unter Antikoagulation auf (Dwornik et al. 2015).

1.2.2.3 Neuropathische Stumpfschmerzen

Der neuropathische Schmerz entsteht durch eine Schädigung von Nervenfasern. Beim Nozizeptorschmerz ist das innervierte Gewebe bzw. Organ erkrankt, während das Nervensystem intakt ist (Van den Berg et al. 2003). Beim neuropathischen Schmerz werden jedoch die Nervenfasern selbst in Mitleidenschaft gezogen (Van den Berg et al. 2003). Die neuropathischen Schmerzen entstehen häufig episodenhaft, ohne Bezug zu einem Reiz, und werden als brennend, bohrend, klopfend oder drückend beschrieben (Zorn et al. 2008). Zudem besteht häufig eine Allodynie oder eine Hyperalgesie (Van den Berg et al. 2003).

1.2.2.3.1 Neurome

Neurome sind kolbenförmige Auftreibungen, welche aus diffus angeordneten Axonbündeln und narbigem Bindegewebe bestehen (Woo et al. 2016). Es konnte nachgewiesen werden, dass sich innerhalb des Neuroms sehr leicht erregbare Nervenfasern befinden, welche zur spontanen

Entladung tendieren (Wall und Gutnick 1974; Flor 2002; Gstoettner et al. 2021). Die Ursache scheint in einer erhöhten Expression von Natriumkanälen zu liegen (Devor et al. 1993; Woolf und Mannion 1999). Insgesamt sind Neurome eine häufige Ursache für Stumpfschmerzen (Gstoettner et al. 2021). Die Prävalenz von symptomatischen Neuromen nach Amputation der Extremität liegt im Bereich zwischen 4,17 und 49,00 % (Geraghty und Jones 1996; Rotter et al. 2006; Faraji et al. 2018; Penna et al. 2018; Allami et al. 2019). Die durchschnittliche Prävalenz beträgt 19,08 %. Insgesamt scheint eine große Anzahl an Patienten Neurome zu entwickeln, diese sind aber größtenteils asymptomatisch (List et al. 2021). Patienten, die an Neuromen leiden, haben eine signifikant geringere Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung (Stokvis et al. 2010).

Tabelle 3 Angaben zur Prävalenz von Neuromen

Autor	Jahr	Anzahl der Teilnehmer	Prävalenz %
Geraghty und Jones	1996	32	18,75
Rotter et al.	2006	100	12,50
Faraji et al.	2018	100	49,00
Penna et al.	2018	304	4,17
Allami et al.	2019	247	11,00

1.2.3 Weitere schmerzhafte Empfindungen

Bei Personen mit Amputation entwickeln sich oft muskuloskelettale Pathologien als sekundäre Komplikationen, die ihre Mobilität und Lebensqualität beeinträchtigen können (Gailey 2008).
In mehreren Studien zeigte sich, dass zwischen 44,00 und 70,80 % der Patienten nach einer Majoramputation der unteren Extremität an Rückenschmerzen leiden (Smith et al. 1999; Ehde et al. 2001; Ephraim et al. 2005; Kulkarni et al. 2005; Ebrahimzadeh und Hariri 2009).
Hierbei scheint ein Zusammenhang zwischen der Amputationshöhe und dem Vorhandensein von Rückenschmerzen zu bestehen (Pröbsting et al. 2016).

Tabelle 4 Angaben zur Prävalenz von Rückenschmerzen

Autor	Jahr	Anzahl der Teilnehmer	Prävalenz %
Smith et al.	1999	92	70,80
Ehde et al.	2001	255	52,00
Ephraim et al.	2005	812	64,00
Kulkarni et al.	2005	202	63,00
Ebrahimzadeh und Hariri	2009	96	44,00

Weitere Faktoren für eine schmerzhafte Empfindungen bestehen durch das Vorhandensein einer Kox- und Gonarthrose. Nach Literaturrecherchen von Pröbsting et al. (2016) leiden 20,0 % der Amputierten an einer Koxarthrose kontralateral zur Amputation. Bei der Amputation auf Höhe des Unterschenkels leiden 38,0 % an einer kontralateralen Gonarthrose bzw. 61,0 % bei

einer Amputation auf Höhe des Oberschenkels. Eine Begründung ist die Veränderung der vorhandenen Biomechanik. Personen mit einer Amputation neigen dazu, ihre intakte Extremität zu bevorzugen und sie bei der Mobilität und den täglichen Aktivitäten stärker zu belasten. Diese Tendenz kann zu degenerativen Veränderungen der intakten Gliedmaße führen, wie z. B. Arthrose in den Knie- und/oder Hüftgelenken. (Gailey 2008)

1.3 Phantomempfindungen

Der Begriff der Phantomempfindung wird als nicht schmerzhafte Empfindung des Phantomgliedes definiert (Richardson et al. 2006). Diese unter Umständen unangenehmen Empfindungen können sich z.B. als kribbeln, jucken oder als unnatürliche Lage des Phantoms äußern (Dertwinkel et al. 1994). Eine genaue Beschreibung erfolgt in Tabelle *5*.

In der Studie „Prävalenz und Risikofaktoren von Phantomschmerzen und Phantomwahrnehmungen in Deutschland“ empfanden 29,6 % der Befragten ihr Phantom als „gepresst“, und 7,5 % als „verdreht“ (Kern et al. 2009). Zudem empfanden 25,3 % der Befragten ihr Phantom „kürzer“ bzw. 4,7 % „länger“ als auf der Gegenseite (Kern et al. 2009). Das Phänomen der „Verkürzung“ wird als Teleskop-Phänomen bezeichnet (Nikolajsen und Jensen 2001; Richardson et al. 2006; Kern et al. 2009). Das Phantomgefühl wird meistens analog zum Phantomschmerz distal betont wahrgenommen (Dertwinkel et al. 1994; Kern et al. 2009).

Tabelle 5 Phantomempfindungen, Auszug aus Steffen 2006

Art	**Phänomen**
Propriozeptiv-kinetisch	Gefühl der aktiven und passiven Beweglichkeit des Phantoms
Propriozeptiv-kinästhetisch	Gefühl für Haltung, Größe und räumliche Beziehung des Phantoms
Exterozeptiv	Gefühl für Druck, Temperatur Berührung, Parästhesien und Dysästhesien im Phantom
Telescoping	Gefühl der Verkürzung des Phantomgliedes
Fading	Verblassen der Phantomwahrnehmung

1.3.1 Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz von Phantomwahrnehmungen sind nicht einheitlich, in vielen Studien zu Phantomschmerzen wurden keine Untersuchungen zu Phantomwahrnehmungen durchgeführt. Insgesamt wurden Prävalenzen zwischen 53,8 % und 80,4 % angegeben (Wartan et al. 1997; Kooijman et al. 2000; Dijkstra et al. 2002; Schley et al. 2008; Kern et al. 2009). Für die Details siehe Tabelle *6*.

Tabelle 6 Angaben zur Prävalenz der Phantomwahrnehmung zwischen 1997 – 2009

Autor	Jahr	Studienteilnehmer (n)	Prävalenz (%)
Wartan et al.	1997	526	66,80
Kooijman et al.	2000	72	76,00
Dijkstra et al.	2002	536	80,40
Schley et al.	2008	65	53,80
Kern et al	2009	537	73,40

1.3.2 Pathophysiologie

Insgesamt wird angenommen, dass die Entstehung von Phantomempfindungen eng mit der Pathophysiologie des Phantomschmerzes verbunden ist, eine Abgrenzung ist daher schwierig. Das Vorhandensein von Phantomgefühlen ist hochsignifikant mit dem Vorkommen von Phantomschmerzen assoziiert (Kern et al. 2009). Einen besonderen Stellenwert scheint die Entwicklung des propriozeptiven Gedächtnisses einzunehmen (Manchikanti und Singh 2004). Dieser Mechanismus wurde im Kapitel 1.2.1.2.1 erläutert.

Ebenfalls scheint der Einfluss des Thalamus eine maßgebliche Rolle zu spielen (Davis et al. 1998). Eine Möglichkeit besteht darin, dass bei Amputierten, mit Phantomempfindungen die Region des Thalamus die ursprünglich die fehlende Extremität repräsentierte, funktionsfähig bleibt und Phantomempfindungen hervorrufen kann, auch wenn einige Neuronen beginnen, auf die Stimulation anderer Körperregionen zu reagieren (Davis et al. 1998). Für detailliertere Aussagen zur Pathophysiologie der Phantomwahrnehmung fehlen ausreichend differenzierte Studien.

1.4 Gegenwärtige Therapiekonzepte von Postamputationsschmerzen

Phantomschmerzen sind schmerzhafte Empfindungen, die nach einer Amputation auftreten können. Sie sind das Ergebnis einer komplexen Interaktion von peripheren und zentralen Faktoren. Reorganisationsprozesse in mehreren Hirnregionen tragen zur Schmerzerfahrung bei und werden dabei durch peripheren Input moduliert (Flor und Andoh 2017). In der Komplexität der Phantomschmerzentstehung liegt ebenfalls die Herausforderung der Therapie. Insgesamt zählt der Phantomschmerz zu den häufigsten Erscheinungen nach einer Amputation und gehört bis dato zu den therapieresistentesten Schmerzstörungen (Huse et al. 2001a; Nikolajsen und Jensen 2001). In Studien mit einer großen Anzahl von Studienteilnehmern zeigte sich, dass die überwiegende Anzahl der gegenwärtigen Therapien und Behandlungen in Bezug auf die langfristige Reduktion von Phantomschmerzen ineffizient sind (Dwornik et al. 2015). Die Behandlung und Therapie von Stumpfschmerzen kann sich ebenfalls als herausfordernd darstellen und hängt maßgeblich von der Ätiologie ab (Jackson und Simpson 2004). Um eine erfolgreiche Schmerzreduktion zu erlangen, sind ein geeigneter Therapiealgorithmus und ein interdisziplinäres Behandlungskonzept erforderlich (Ernst et al. 2017).

Prinzipiell lassen sich zur Behandlung von Phantomschmerzen pharmakologische und nicht-pharmakologische Verfahren unterscheiden, siehe Abbildung 4 (Zorn et al. 2008).

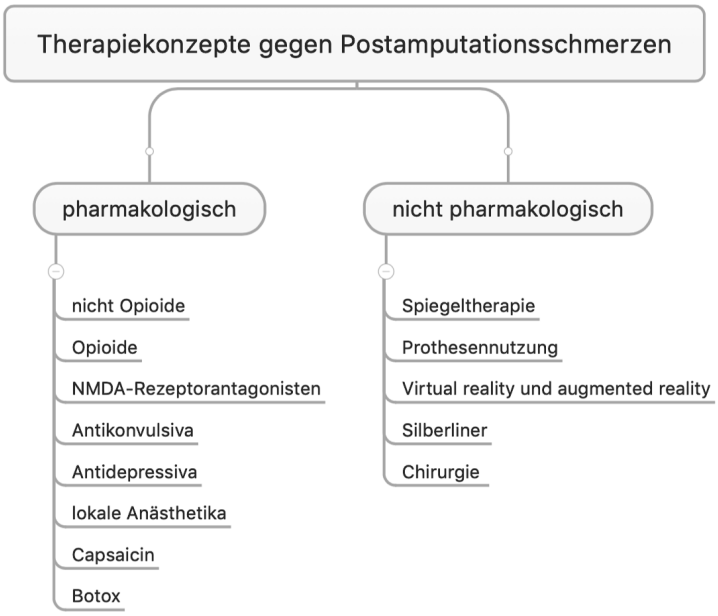


Abbildung 4 Übersicht der Therapiekonzepte gegen Postamputationsschmerzen (selbst erstellt)

1.4.1 Pharmakologische Therapieansätze

In den folgenden Abschnitten werden einige pharmakologische Verfahren zur Schmerzreduktion erörtert, auf bestimmte Medikamente wird im Verlauf der Arbeit detaillierter eingegangen. Die Gruppe der pharmakologischen Therapien lässt sich in acht Untergruppen einteilen:

Tabelle 7 Pharmakologische Therapie Siehe dazu (Steffen 2006; Zorn et al. 2008; McCormick et al. 2014; Alviar et al. 2016)

Pharmakologische Therapie
Nicht-Opioide-Analgetika
Opioide
NMDA-Rezeptor-Antagonisten
Antikonvulsiva
Antidepressiva
Lokalanästhetika
Capsaicin
Botox

1.4.1.1 Nicht-Opioid-Analgetika sowie Wirkungsmechanismus und unerwünschte Wirkungen

Allgemein werden Nicht-Opioid-Analgetika in saure und nichtsaure Analgetika eingeteilt (Hackenthal 2002; Brack et al. 2004). Die Gruppe der sauren Analgetika lassen sich in

verschiedene chemische Klassen unterteilen: Saliclylsäure-Derivate (ASS), Acrylessigsäure-Derivate (Diclofenac, Indometacin), Arylpropionsäure-Derivate (Ibuprofen, Dexiprofen, Ketoprofen, Naproxen), Oxicame (Meloxicam) (Karow und Lang-Roth 2018). Die Vertreter dieser Gruppen sind schwache Säuren, durch diesen besonderen pharmakokinetischen Charakter kommt es vor allem zur Anreicherung in Geweben mit einem niedrigen pH-Wert (Hackenthal 2002; Brack et al. 2004). Zu den generellen Eigenschaften der sauren Analgetika gehören die analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung (Brack et al. 2004).
Die Gruppe der nicht-sauren Analgetika werden wiederum in Pyrazol-Derivate (Metamizol) und p-Aminophenol-Derivate (Aniline-Derivate wie beispielsweise Paracetamol) eingeteilt (Karow und Lang-Roth 2018). Diese reichern sich nicht in Geweben mit einem niedrigen pH-Wert an, sondern verteilen sich ubiquitär im gesamten Körper (Brack et al. 2004). Des Weiteren zählen Paracetamol und Metamizol zu den unselektiven COX-Inhibitoren (Karow und Lang-Roth 2018).

Der Hauptwirkmechanismus der nicht-opioiden-Analgetika besteht in der Blockade der Synthese von Prostaglandinen, die von drei Cyclooxygenasen (COX 1 – 3) aus Arachidonsäure hergestellt werden (McMahon et al. 2013).
Durch die nicht-Opioid-Analgetika kann es insbesondere zu Magenbeschwerden sowie im schlimmsten Fall zu Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt mit Hohlorganperforation bzw. Blutung kommen (Wallace 2000). Des Weiteren kann es zu einer akuten Nierenfunktionsstörungen oder zur sogenannten Analgetikaniere kommen. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen (mit Ausnahme von ASS) sowie der Entstehung eines Analgetika-Asthmas. Im Bereich des ZNS kann sich ein medikamenteninduzierter Kopfschmerz entwickeln (Brack et al. 2004; Karow und Lang-Roth 2018).

1.4.1.2 Opioide sowie deren Wirkungsmechanismus und unerwünschte Wirkung

Die zur Schmerztherapie geeigneten Opioide unterteilen sich nach dem WHO-Stufenschema in schwach wirksame und stark wirksame Opioide (WHO 2018). In Deutschland werden zu den schwach wirksamen Opioiden z.B. Tramadol, Tilidin und Codein gezählt (DIVS 2007). Zu den stark wirksamen gehören beispielsweise Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl und Sufentanil. (DIVS 2007). Diese beiden Gruppen werden zusammenfassend als reine Agonisten bezeichnet (Karow und Lang-Roth 2018). Zur Gruppe der partiellen Agonisten gehört Buprenorphin und Nalbuphin (Karow und Lang-Roth 2018).

Die analgetische Wirkung der Opioide wird durch Opioidrezeptoren (μ, δ, κ) vermittelt (Zöllner und Schäfer 2008). Diese Opioidrezeptoren befinden sich sowohl im ZNS (z.B. im Kortex,

Thalamus, Hirnstamm, Teilen des limbischen Systems und im Hinterhorn des Rückenmarkes) als auch auf peripheren Nervenendigungen (Zöllner und Schäfer 2008).

Mögliche Nebenwirkungen sind zahlreich und im Folgenden exemplarisch aufgeführt. Zu den Nebenwirkungen im ZNS gehören Atemdepression, Sedierung, Übelkeit und Erbrechen sowie eine Toleranzentwicklung. Zu den peripheren Nebenwirkungen zählen Obstipation, Miktionsbeschwerden, Muskelrigidität und Kreislaufdysfunktionen (Karow und Lang-Roth 2018).

1.4.1.3 N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren sowie deren Wirkungsmechanismus und unerwünschte Wirkung

Die exzitatorische Aminosäure Glutamat ist ein wesentlicher erregender Neurotransmitter des zentralen Nervensystems (Block und Habermeyer 2003). Sie stimuliert Glutamatrezeptoren, die ihrerseits die Signaltransduktion vorantreiben (Block und Habermeyer 2003). Zu diesen Glutamatrezeptoren gehören die N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA), die α-Amino-3-Hydroxy-5-Mathyl-4-Isoxazol-Proprionsäure-Rezeptoren (AMPA) und die Kainatrezeptoren (Karow und Lang-Roth 2018). NMDA-Rezeptoren sind physiologisch an der Gedächtnisbildung, dem Lernen und der sensorischen Erregungsweiterleitung beteiligt (Karow und Lang-Roth 2018). Zu den NMDA-Blockern zählen: Amantadin, Memantin, Ketamin und Dextromethorphan (Block und Habermeyer 2003). Amantadin wurde ursprünglich als Virostatikum eingesetzt, zeigte jedoch zunehmend eine Anti-Parkinson-Wirkung und wird heute zur Behandlung des Parkinson-Syndroms eingesetzt (Hubsher et al. 2012).
Die Gruppe der Memantine wird zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer Demenz genutzt (McShane et al. 2019).
Ketamine dienen der Narkoseeinleitung („dissoziative Anästhesie“) und der Analgesie in der Notfallmedizin (Halbeck et al. 2018). Dextromethorphan ist in Deutschland als nicht opioides zentralwirksames Antitussivum zugelassen (Bem und Peck 1992).

Der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor wurde als primärer Angriffspunkt für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen beschrieben (Block und Habermeyer 2003). Es bestehen Hinweise darauf, dass der NMDA-Rezeptor im Dorsalhorn des Rückenmarks eine wichtige Rolle sowohl bei der Entzündung als auch bei der durch Nervenverletzungen ausgelösten zentralen Sensibilisierung spielt (Bleakman et al. 2006). Anhaltende Schmerzreize von hoher Intensität induzieren eine Kaskade von Ereignissen, die den NMDA-Rezeptor aktivieren. Diese Aktivierung ist mit einer Veränderung im sensorischen (peripheren und zentralen) System verbunden, die zur neuronalen Erregung und einer pathologischen Schmerzmanifestationen (spontaner Schmerz, Allodynie, Hyperalgesie) führt. Die Blockade dieser Rezeptoren durch NMDA-

Antagonisten kann möglicherweise die Schmerzpathologie hemmen oder umkehren, was letztendlich zu einer Schmerzreduktion führt (Collins et al. 2010).

Die Hauptnebenwirkung der NDMA-Rezeptor-Antagonisten liegt in dem Auftreten von psychotropen Effekten wie beispielsweise akustischen und visuellen Halluzinationen oder Alpträumen (Halbeck et al. 2018; Karow und Lang-Roth 2018).

1.4.1.4 Antikonvulsiva sowie deren Wirkungsmechanismus und unerwünschte Wirkung

Die Gruppe der Antikonvulsiva dienen in erster Linie der antiepileptischen Therapie (Lindner und Deuschl 2004). Zu den klassischen Antikonvulsiva zählen z.B. Carbamazepin und Valproinsäure (Karow und Lang-Roth 2018). Die Gruppe der neueren Antikonvulsiva besteht unter anderem aus Gabapentin und Pregabalin (Karow und Lang-Roth 2018).

Die Wirkungsweise der verschiedenen Antikonvulsiva beruht auf einer Verstärkung der neuronalen Hemmung und einer Hemmung von neuronalen Erregungen (Karow und Lang-Roth 2018). Entscheidende Wirkungsmechanismen beruhen auf der Hemmung von spannungsabhängigen Na^{+}- und Ca^{2+}-Kanälen sowie einer Verstärkung der GABA-ergen Hemmung (Karow und Lang-Roth 2018). Zahlreiche Antikonvulsiva werden zudem in der Therapie von neuropathischen Schmerzen eingesetzt und werden hierbei in der Regel über dem Zielbereich der Epilepsiebehandlung dosiert (Lindner und Deuschl 2004).

Zu den Nebenwirkungen von Gabapentin gehören unter anderem allergische Reaktionen, dosisabhängige zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schwindel, Müdigkeit oder Gangunsicherheit. Außerdem können gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Appetitveränderungen auftreten (Karow und Lang-Roth 2018; Ruß und Endres 2020).

1.4.1.5 Antidepressiva sowie deren Wirkungsmechanismus und unerwünschte Wirkung

Die zur Schmerztherapie genutzten Antidepressiva beschränken sich zumeist auf trizyklische Antidepressiva (TCA) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) (Lindner und Deuschl 2004; Binder und Baron 2016). Zur Gruppe der TCA gehören unter anderem Amitriptylin, Doxepin und Imipramin (Karow und Lang-Roth 2018).
Der Wirkstoffgruppe der SSNRI gehören Duloxetin und Venlafaxin an (Karow und Lang-Roth 2018).

Die analgetische Wirkung wird durch eine Verstärkung der deszendierenden schmerzhemmenden Bahnsysteme unter präsynaptischer Wiederaufnahmehemmung der monoaminergen

Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin erreicht (Binder und Baron 2016). Die TCA blockieren zudem spannungsabhängige Natriumkanäle und haben sympatholytische Eigenschaften (Binder und Baron 2016). Im Allgemeinen liegt die zur Schmerztherapie verwendete Dosierung bei TCA unterhalb der bei Antidepressiva wirksamen Dosis (Lindner und Deuschl 2004).

Zu den häufigen Nebenwirkungen der beiden Wirkstoffgruppen gehören parasympatholytische/sympathtolytische Effekte, Senkung der Krampfschwelle sowie Veränderungen des Blutbildes und Gewichtsveränderungen (Karow und Lang-Roth 2018; Ruß und Endres 2020).

1.4.1.6 Lokalanästhetika sowie deren Wirkungsmechanismus und unerwünschte Wirkung

Lokalanästhetika rufen eine örtlich begrenzte und reversible Hemmung des Schmerzempfindung hervor (Karow und Lang-Roth 2018). Nach den molekularen Strukturen wird zwischen Ester- und Amid-Typen unterschieden (Karow und Lang-Roth 2018). Die Unterscheidung der beiden Substanzen liegt in der längeren Wirkdauer und größeren chemischen Stabilität der Aminoamid-Lokalanästhetika (Zink und Ulrich 2018). Zu den gängigen Substanzen gehören unter anderem Lidocain, Prilocain, Bupivacain und Ropivacain (Karow und Lang-Roth 2018).

Die Wirkungsweise aller Lokalanästhetika beruht auf der Blockade spannungsgesteuerter Na^+-Kanäle (Zink und Ulrich 2018). Zudem interagieren Lokalanästhetika mit einer Vielzahl weiterer Kanäle und Rezeptoren wie Kalium- und Calciumkanälen sowie NMDA-Rezeptoren (Zink und Ulrich 2018).

Zu hohe Blutspiegel bzw. auch ein zu schnelles Anfluten können zentralvenöse und kardiale Nebenwirkungen hervorrufen (Karow und Lang-Roth 2018). Durch eine inhibitorische Dämpfung der einzelnen Zentren kommt es initial zu einer erhöhten ZNS-Erregbarkeit (präkonvulsive Warnzeichen, generalisierte Krampfanfälle und später zu einem Überhang und allgemeiner Dämpfung des ZNS wie Koma und Atemlähmung) (Karow und Lang-Roth 2018; Zink und Ulrich 2018). Im Bereich des Herzens führt die pathologische Blockade von kardialen Na^+-Kanälen zu einer negativen Chronotropie und Dromotropie. Dies kann einen Atrioventrikulären Block III° und Asystolie hervorrufen (Karow und Lang-Roth 2018).

1.4.1.7 Capsaicin sowie dessen Wirkungsmechanismus und unerwünschte Wirkung

Capsaicin, der wichtigste Inhaltstoff in scharfen Chilischoten, ist ein selektiver Agonist für den Transient-Receptor-Potential-Vanilloid-1-Rezeptor (TRPV1), der bevorzugt auf nozizeptiven Neuronen mit einem kleinem Durchmesser exprimiert wird (Caterina et al. 1997). TRPV1 ist

ein molekularer Integrator von Reizen, die mit Gewebsverletzungen verbunden sind, wie z. B. Hitze, Azidose und Entzündungsmediatoren (Caterina et al. 1997).

Beim Menschen aktiviert die topische Anwendung von Capsaicin zunächst kutane sensorische Fasern mit kleinem Durchmesser, was zu einem brennenden Gefühl, Erythem und einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Reizen führt (Kennedy et al. 2010). Wiederholte topische Anwendungen von Capsaicin führt jedoch zu einer Desensibilisierung und Degeneration der epidermalen Nervenfasern, die überwiegend in die Kategorie der C-Faser-Nozizeptoren fallen (Khalili et al. 2001; Kennedy et al. 2010).

Die wichtigsten Nebenwirkungen, die bei der Applikation von 8%igen transdermalen Pflastern auftreten können sind Brennen an der Pflasterstelle und ein Unbehagen, das zum Zeitpunkt der Anwendung auftritt, aber nach den ersten Tagen wieder verschwindet. In seltenen Fällen kann es zu leichten hypertensiven Episoden kommen. (Hall et al. 2020)

1.4.1.8 Botulinumtoxin sowie dessen Wirkungsmechanismus und unerwünschte Wirkung

Botulinumtoxin ist ein neurotoxisches Protein, welches von verschiedenen Stämmen des Bakteriums Clostridium botulinum gebildet wird (Schantz und Johnson 1992). Insgesamt gibt es acht Subgruppen von Botulinumtoxinen (A, B, C_1, C_2, D, E, F und G) (Simpson 1986). Die unterschiedlichen Serogruppen unterscheiden sich unter anderem in Proteingröße, intrazellulären Zielstrukturen und Potenz. (Aoki und Guyer 2001)

Die Wirkung beruht auf der Blockierung der Acetylcholinesterase an der motorischen Endplatte (Simpson 1986; Kern et al. 2003). In der Studie von Kern et al. (2003) wurden mehrere Ansätze zur Wirkungsweise von Botulinum Toxin A genannt. Zusammenfassend ließ sich in der Studie die Reduktion von Stumpf- und Phantomschmerzen mit einer lokalen reflektorischen Senkung des Stumpfmuskeltonus und einer direkten oder reaktiven Beeinflussung des Sympathikus begründen. Des Weiteren scheint eine spinale Wirkung bei Phantomschmerzen und/oder Stumpfschmerzen denkbar

Injektionen mit Botulinumtoxin werden im Allgemeinen gut vertragen und es treten nur wenige Nebenwirkungen auf. Es können leichte Injektionsschmerzen und lokale Ödeme, Erytheme, ein vorübergehendes Taubheitsgefühl, Kopfschmerzen, Unwohlsein oder eine leichte Übelkeit auftreten (Huang et al. 2000; Nigam und Nigam 2010). Die am meisten gefürchtete Nebenwirkung ist eine vorübergehende Schwächung oder Lähmung der nahegelegenen Muskulatur durch

die Wirkung des Toxins. Bei intravasaler Injektion kann sich das Vollbild eines Botulismus entwickeln (Nigam und Nigam 2010).

1.4.2 Nicht pharmakologische Therapie

Unter den Therapiemöglichkeiten der nichtmedikamentösen Verfahren lassen sich zwei große Maßnahmenblöcke hervorheben. Dazu zählen einerseits die sensomotorischen Maßnahmen wie die Spiegeltherapie (Steffen 2006). Die andere Kategorie betrifft physikalischen Maßnahmen wie beispielsweise die Nutzung von Prothesen (Steffen 2006; Schwarzer et al. 2009). Im Folgenden wird auf die verschiedenen Maßnahmen eingegangen.

1.4.2.1 Spiegeltherapie

Im Jahr 1992 stellte Vilayanur S. Ramachandran die Spiegeltherapie vor (Ramachandran und Rodgers-Ramachandran 1996). Diese dient unter anderem als nicht medikamentöses Therapieverfahren in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen und zur sensomotorischen Rehabilitation (Seidel et al. 2009).

Bei der Spiegeltherapie sitzt der Patient vor einem Spiegel, der parallel zu seiner Mittellinie ausgerichtet ist (Rothgangel et al. 2011). Der Patient legt seine intakte Extremität auf die z.B. rechte Seite des Spiegels. Er schaut nun in die spiegelnde rechte Seite, auf die Reflexion der intakten rechten Extremität, sodass deren Reflexion die gefühlte Position des Phantoms visuell zu überlagern scheint. Dadurch entsteht die Illusion einer vollständigen Extremität. Während der Patient immer noch in den Spiegel schaut und dabei motorische Befehle an beide Hände „sendet“, um symmetrische Bewegungen auszuführen, wie z.B. ein Orchester zu dirigieren oder die Hand zu öffnen und zu schließen, erhält er den visuellen Eindruck, dass seine Phantomhand seinem Befehl „gehorcht" (Ramachandran und Altschuler 2009). Die Wirkungsmechanismen hinter der Spiegeltherapie sind bis jetzt nicht geklärt, es gibt jedoch Erklärungstheorien (Foell et al. 2014). Ein möglicher Mechanismus ist die Repositionierung der fehlenden Extremität im Gehirn. Des Weiteren wird Spiegelneuronen eine entscheidende Rolle in dieser Therapieform zugesprochen (Dohle et al. 2011). Bei Spiegelneuronen handelt es sich um Neurone im primärmotorischen und parietalen Kortex, die für die Imitation einer Bewegung verantwortlich sind (Dohle et al. 2011). Diese werden einerseits bei einer Eigenbewegung und andrerseits bei der Betrachtung von Bewegungen aktiv (Hamzei und Grieshammer 2011). Die Spiegelneurone existieren nicht nur für die Motorik, sondern auch für die Sensorik (z. B. für Schmerz) (Ramachandran und Altschuler 2009). Im anteriorem Cingulum reagieren Spiegelneurone zum einen, wenn man sich selber verletzt, aber auch, wenn lediglich beobachtet wird, dass sich jemand verletzt und dabei Schmerzen empfindet (Ramachandran und Altschuler 2009).

1.4.2.2 Prothesennutzung

Mit einer prothetischen Versorgung soll sowohl dem Verlust der funktionellen als auch der kosmetischen Komponente Rechnung getragen werden (Taeger und Nast-Kolb 2000).
Funktionell handelt es sich um das Erreichen der Gehfähigkeit, die Möglichkeit der Abstützung und dem Ausgleich der Gesamtkörperstatik (Taeger und Nast-Kolb 2000). Zu den kosmetischen Komponenten zählt die Vermeidung von Stigmata aufgrund eines Extremitätenverlustes (Taeger und Nast-Kolb 2000). Es gilt vorher abzuklären, ob eine Prothesenversorgung sinnvoll ist. Besondere Aufmerksamkeit gilt hierbei dem Stumpf und dem psychischem Allgemeinzustand des Patienten (Baumgartner 2016). Ein Erklärungsmodell in der Wirkungsweise von Prothesen bezüglich der Reduktion von Phantomschmerzen liegt in der Annahme, dass Stimulation und Training die maladaptive funktionelle Plastizität im primären somatosensorischen Kortex wieder zurückdrängen (Weiss et al. 2013).

1.4.2.3 Liner

Prothesen-Liner dienen dazu, die Sicherheit und den Komfort des Amputierten zu verbessern, indem sie den Effekt einer schützenden Haut, die in der Lage ist, die auftretenden Friktionskräfte von der Hautoberfläche auf die Außenfläche des Liners zu übertragen, nachbilden (Klute et al. 2010; Greitemann et al. 2016). Es gibt viele verschiedene Liner-Technologien. Um die Übertragung von Lasten zwischen Prothesenschaft und Stumpf abzufedern, wurden weiche Prothesen-Liner entwickelt (Klute et al. 2010). Liner bieten zusätzliche Funktionalität, indem sie zur Aufhängung der Prothese beitragen (Klute et al. 2010).

1.4.2.4 Virtual Reality und Augmented Reality

Bei der *Virtual Reality* (VR) wird eine interaktive, simulierte visuelle Umgebung über einen Bildschirm wiedergegeben. Dies kann auch Körperteile beinhalten, die in der Lage sind, natürliche Bewegungsmuster in Echtzeit nachzubilden (Trojan et al. 2014). Mit der Nutzung einer VR-Brille besteht die Möglichkeit, die Umgebung in 3D wahrzunehmen. Im Gegensatz dazu bezeichnet die *Augmented Reality* (AR) die Kombination von Informationen aus der „realen Welt“ mit VR - zum Beispiel durch die Einblendung von virtuellen Objekten in ein Videobild aus der Ich-Perspektive (Trojan et al. 2014).
Die erste Anwendung von VR im Gesundheitswesen erfolgte in den frühen 1990er Jahren mit dem Einsatz der neuen Technologie zur Visualisierung komplexer medizinischer Daten während einer Operation und zur präoperativen Planung chirurgischer Eingriffe (Kim et al. 2017). VR und AR finden vielversprechende Anwendungen in der körperlichen Rehabilitation, bei der Schmerzkontrolle und bei der Behandlung von psychischen Störungen, einschließlich posttraumatischer Belastungsstörungen, Phobien und Störungen des Körperbildes (Rothbaum et al.

1999; Wald und Taylor 2000; Hoffman et al. 2001; Riva et al. 2001; Krijn et al. 2004). Im Zusammenspiel mit dem Spiegeltraining können diese Technologien verwendet werden, um die Bewegungen der noch vorhandenen Extremität auf eine Simulation der fehlenden oder dysfunktionalen Gliedmaße zu übertragen.

1.4.2.5 Chirurgische Versorgung von Amputationen

Die medizinische Betreuung von Patienten, die aufgrund einer Verletzung eine Amputation erleiden ist komplex und bedarf eines interdisziplinären Expertenteams (Matthes et al. 2014). Eine besondere Rolle nehmen hierbei die Chirurgen und Orthopädie-Techniker ein (Matthes et al. 2014). Dem Chirurgen obliegt, neben der regelrecht durchgeführten Amputation, die Koordination sowohl der präoperativen Vorbereitung als auch der postoperativen Nachbehandlung bis hin zur Rehabilitation (Matthes et al. 2014). Innerhalb des letzten Jahrzehnts hat die chirurgische Behandlung von Neuromen einen Paradigmenwechsel erfahren, der mit der Entwicklung moderner Techniken einhergeht (Eberlin und Ducic 2018). Es besteht jedoch keine allgemeine Übereinstimmung über das optimale chirurgische Management von Neuromen (Kubiak et al. 2018).

1.4.2.5.1 Chirurgische Therapie von Neuromen

Im Folgenden wird insbesondere auf die Behandlung von Neuromen eingegangen. Zunächst muss die Lage und der Typ des Neuroms berücksichtigt werden, d.h. ob es sich um ein Stumpf- (End-) Neurom oder ein Neurom in Kontinuität handelt (Eberlin und Ducic 2018). Es ist zwingend erforderlich, sowohl die Funktion des betroffenen Nervs (sensorisch, motorisch, gemischt) als auch den Grad der verbleibenden Nervenfunktion und das Ausmaß der Schmerzen zu berücksichtigen, bevor über einen chirurgischen Eingriff entschieden wird (Eberlin und Ducic 2018).

1.4.2.5.2 Chirurgische Verfahrensweisen

Zu den mikrochirurgischen Optionen zur Behandlung von Neuromen zählen unter anderem die Implantation des proximalen Nervenstumpfes in einen umliegenden Muskel, die Nutzung einer Nervenkappe, End-zu-Seit-Nervennaht, *Targeted Muscle Reinnervation* (TMR), *Regenerative Peripheral Nerve Interface* (RPNI) (sieheAbbildung 5) (Eberlin und Ducic 2018). Besonderer Fokus wird in dieser Arbeit auf die letzten beiden Verfahren gelegt. Bei der TMR werden die blinden Enden größerer peripherer Nerven mobilisiert und an kleinere benachbarte motorische Nervenäste koadaptiert, um eine Reinnervation des neu denervierten Muskels zu ermöglichen (Kuiken et al. 2007). RPNI werden konstruiert, indem durchtrennte periphere Nervenenden in freie, devaskularisierte Muskeltransplantate implantiert werden, die als denervierte Ziele für das

Einwachsen von Nerven dienen und durch einen Prozess der Degeneration, Regeneration, Revaskularisierung und Reinnervation überleben (Woo et al. 2016). Die Reinnervation der Muskeltransplantate tritt bereits nach einem Monat postoperativ auf und kann sowohl bei sensorischen als auch bei motorischen Nerven auftreten (Woo et al. 2016).

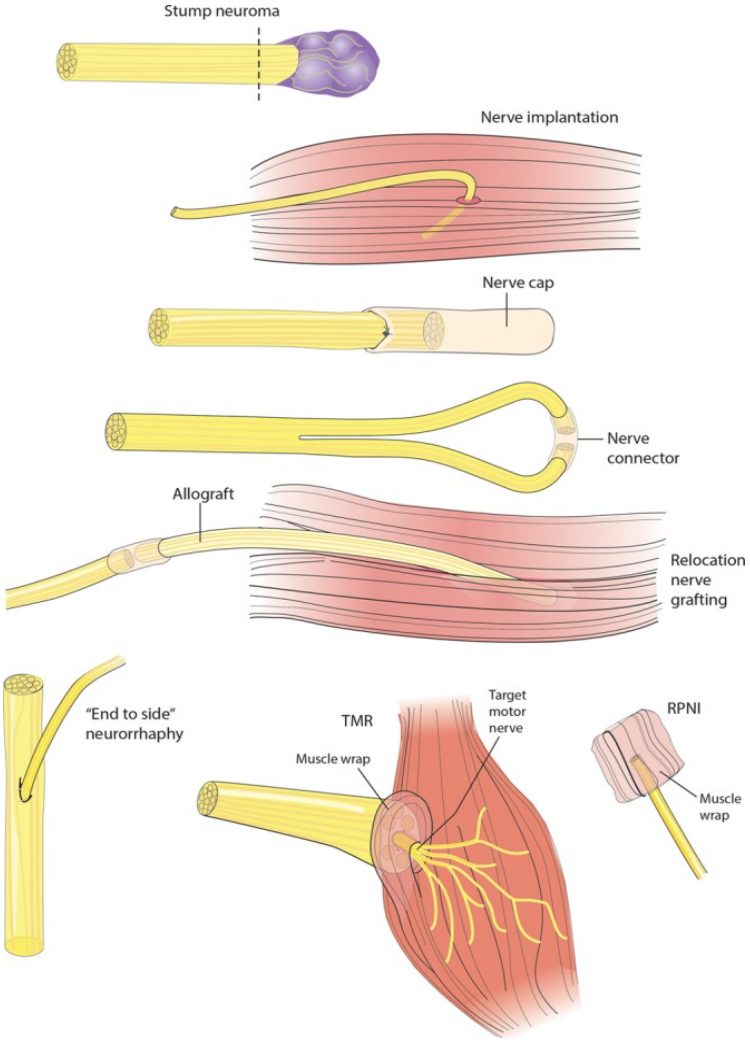


Abbildung 5 Chirurgische Optionen, wenn das distale Nervenende nicht verfügbar ist aus Eberlin und Duric 2018. Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

1.4.3 Kernaussagen der geltenden Leitlinien zum Thema perioperative analgetische Konzepte bei Majoramputationen der unteren Extremität.

Insgesamt nehmen drei Leitlinien Stellung zum Thema perioperativer analgetsische Konzepte bei Majoramputationen. Die erste Leitlinie (I) ist die AVMF-Leitlinie (S2k) „Rehabilitation nach Majoramputation an der unteren Extremität“ aus dem Jahr 2019 (DGOOC 2019). Die zweite (II) AWMF-Leitlinie (S2k) „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ aus dem Jahr 2019 (DGN 2019). Die dritte (III) Leitlinie ist die AMWF Leitlinie (S3 Leitlinie) „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“ (Häuser et al. 2020).

Die erste Leitlinie (I) fokussiert den Prozess der Rehabilitation nach primären Amputationen an den unteren Extremitäten (DGOOC 2019). Die Leitlinie soll die Behandlungs- und

Ablaufqualität in der Rehabilitation von Patienten verbessern und so zu einer effizienteren Versorgung beitragen (DGOOC 2019).
In der zweiten Leitlinie (II) liegt das Augenmerk auf dem Phantomschmerz als neuropathische Schmerzform (DGN 2019), zu denen Stumpfneurome zählen.
Die dritte Leitlinie (III) gibt eine Übersicht der evidenz- und konsensbasierten Empfehlungen für mögliche Indikationen opioidhaltiger Analgetika (Häuser et al. 2020).
Zur Behandlung und Therapie von Phantomschmerzen als isolierte Schmerzentität ist bisher keine Leitlinie veröffentlicht worden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt besteht an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) kein einheitliches Konzept, wie etwa ein „*Standard Operating Procedure*“ (SOP) zur perioperativen Analgesie bei Majoramputationen der unteren Extremität oder der Prävention und Behandlung von Phantomschmerzen.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit analysiert die perioperativen analgetischen Konzepte bei Majoramputationen der unteren Extremität an der UMG von 2013 bis 2016.
Die Fragestellungen lauten:
Welche perioperativen analgetischen Verfahren bestanden bei einer Majoramputation der unteren Extremität an der UMG in dem Zeitraum von 2013 bis 2016?
Zudem stellt sich die Frage: Wie wirksam waren die perioperativen analgetischen Verfahren, insbesondere in der Verhinderung von Phantom- und Stumpfschmerzen nach Majoramputationen der unteren Extremität an der UMG in dem Zeitraum von 2013 bis 2016?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Querschnittsstudie besteht aus zwei Studienarmen: einem retrospektiven Studienarm (n = 164) und einem prospektiven Studienarm (n = 27). Die retrospektive Datenanalyse zur Identifikation und Erhebung von Patienten und deren Demographie erfolgte anhand der Daten aus dem SAP®, Patientenakten und der webbasierten Integrations- und Kommunikationsplattform für klinisches Befund- und Auftragsmanagement (ixserv.).

Zu Erhebung der prospektiven Daten wurde ein kombinierter Frage- und Erhebungsbogen erstellt (Siehe Anhang 6.1). Dieser wurde den identifizierten Patienten des retrospektiven Armes der Studie zugesandt. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Anästhesieverfahren und der perioperativen Schmerztherapie anhand der Narkose- und Schmerzprotokolle der Probanden des prospektiven Arms der Studie. Das Anästhesieprotokoll wird an der UMG von Anästhesisten während der OP begonnen und vom Pflegepersonal im Aufwachraum fortgeführt. An der UMG besteht ein innerklinischer Schmerzdienst, der sich um die fachkundige Betreuung von speziellen Verfahren zur Schmerztherapie (z.B. Schmerzpumpen nach einer Operation) sowie die innerklinische schmerzmedizinische Beratung im Rahmen des stationären Aufenthaltes kümmert.

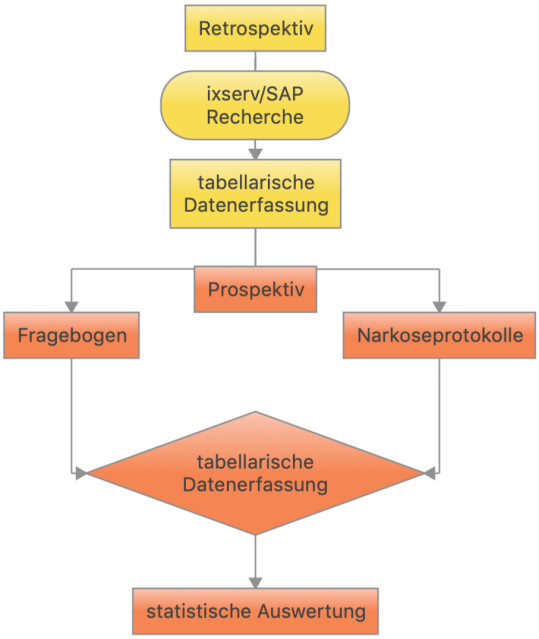


Abbildung 6 Aufbau der Studien

2.2 Ethikvotum und rechtliche Grundlagen

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum (20/4/17) vor. Vor dem Studienbeginn erfolgte eine schriftliche sowie mündliche Aufklärung der Probanden. Die Teilnahme war freiwillig und es erfolgte keine Aufwandsentschädigung. Ein Rücktritt aus der Studie war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Nach Abschluss der Studie werden die Daten dem Archiv der UMG zugeleitet. In die erstellten Datenbanken wurden ausschließlich pseudonymisierte Gesundheitsdaten eingetragen und verschlüsselt. Die gesamte Studie wurde im Rahmen der Deklaration von Helsinki mit der Ergänzung von Fortaleza 2013 durchgeführt.

2.3 Einschlusskriterien

Es wurden Probanden zwischen dem vollendeten 18. und dem 95. Lebensjahr eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 01.01.2013 und 21.12.2016 als Patienten der UMG eine Majoramputation der unteren Extremität erhielten. Diese wurden anhand der OPS-Codes im SAP® ermittelt (Siehe Tabelle *8*). Für eine bessere Vorstellung, werden die OPS-Codes graphisch dargestellt (siehe Abbildung 7). SAP® steht für **S**ystem**a**nalyse **P**rogrammentwicklung und ist ein weltweiter Anbieter für Software zur Steuerung von Geschäftsprozessen (Schick 2020). Die Software ermöglicht eine effektive Datenverarbeitung und einen unternehmensübergreifenden Informationsfluss (Schick 2020). Die schriftliche Einwilligung in die Studie war eine Grundvoraussetzung zur Teilnahme.

Tabelle 8 OPS-Codes und Amputationshöhe sowie Referenznummer (* = Minoramputation)

OPS-Code	Amputationshöhe		Referenznummer zur Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.
5-864	Amputation und Exartikulation der unteren Extremität		
5-864.0	Hemipelvektomie		18
5-864.1	Inkomplette Hemipelvektomie		
5-864.2	Exartikulation im Hüftgelenk		17
5-864.3	Oberschenkelamputation, n.n. bez.		16
5-864.4	Amputation proximaler Oberschenkel		
5-864.5	Amputation mittlerer oder distaler Oberschenkel		
5-864.6	Amputation im Kniebereich		
5-864.7	Exartikulation im Knie		15
5-864.8	Unterschenkelamputation, n.n. bez.		14
5-864.9	Amputation proximaler Unterschenkel		
5-864.a	Amputation mittlerer Unterschenkel		
5-864.x	Sonstige		
5-864.y	N.n.bez.		
5-865	Amputation und Exartikulation Fuß		
5-865.0	Amputation tiefer Unterschenkel nach Syme		13
5-865.1	Fußamputation, n.n.bez.	*	
5-865.2	Fußamputation nach Spitzy	*	12
5-865.3	Fußamputation nach Pirogoff	*	12
5-865.4	Vorfußamputation nach Chopart	*	8

5-865.5	Mittelfußamputation nach Lisfranc *	6

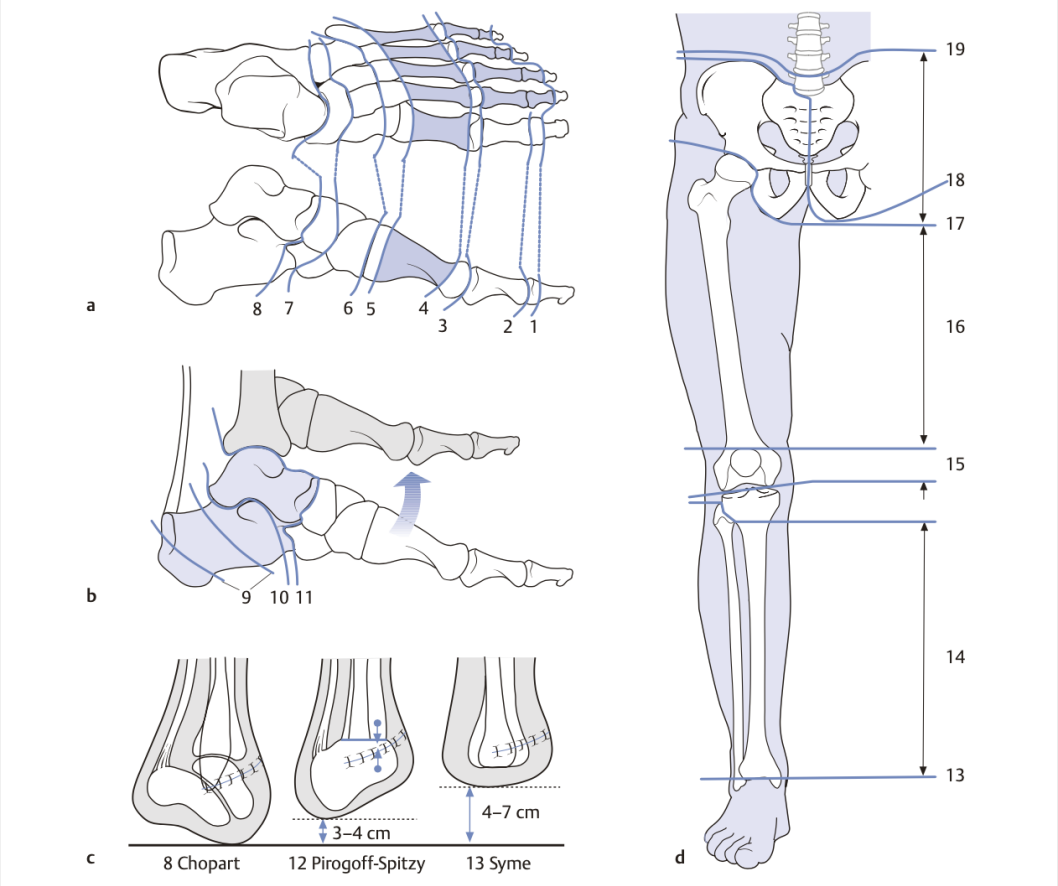


Abbildung 7 Amputationshöhen an der unteren Extremität mit freundlicher Genehmigung von Thieme

2.4 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen waren Probanden, die zum Zeitpunkt der Amputation minderjährig waren oder Patienten über dem 95. Lebensjahr. Für den prospektiven Studienarm wurden zudem Probanden, die betreut oder nicht einwilligungsfähig waren, ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war das Fehlen einer Einverständniserklärung oder eine fehlende Unterschrift ebendieser.

2.5 Studienaufbau

2.5.1 Retrospektiver Arm

Anhand der Suchfunktion bei SAP® unter Einschränkung des Suchzeitraums konnte der Operations- und Prozedurenschlüssel (Tabelle 7) des jeweiligen Patienten mit der entsprechenden Prozedur identifiziert werden. Die weitere Datenerfassung erfolgte anhand von Patientenakten, der Dokumentation des elektronischen Dokumentationssystem ixserv (ix.mid Software Technologie GmbH) sowie im Auftrags-, Befund- und Bildmanagement des SAP®.

2.5.1.1 Datenerfassung

Die Datenerfassung umfasste das Geschlecht, das Alter, das Amputationsdatum, die Amputationshöhe, die Seite der Amputation und die Art der OP sowie die codierten Begleiterkrankungen. Des Weiteren wurden Daten zum Lebensstil erhoben. Hierzu zählten Nikotin- und Alkoholkonsum sowie das Gewicht. Mit Hilfe von Arztbriefen wurden zusätzlich Daten zum stationären Verlauf extrahiert: die behandelnde Station, das Aufnahmedatum und das Entlassungsdatum, Liegedauer, Ausbildung eines Kompartmentsyndroms sowie postoperative Infektionen. War ein Trauma die Ursache der Amputation, so wurden Unfalldaten aufgenommen. Diese beinhalten die Art des Unfalls (z.B. Berufsunfall). Die erhobenen Daten wurden nach Abschluss der Datenerfassung pseudonymisiert und in ein Register übertragen.

2.5.2 Prospektiver Arm

Der retrospektive Studienarm identifizierte die Patienten für den prospektiven Studienarm. Nach Einwilligung der Probanden wurde ein Fragebogen versandt, der im Folgenden näher beschrieben wird. Nach dem Rückerhalt des Bogens und dessen Auswertung erfolgte eine systematische Analyse der gegenwärtigen Schmerzen und Schmerzmedikation, der perioperativ angewandten Schmerzverfahren und der durchgeführten Narkose.

2.5.2.1 Design des Fragebogens

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 14 DIN-A-4 Seiten. Die jeweiligen Seiten waren von eins bis 14 durchnummeriert. In der Kopfzeile wurde das Pseudonym vermerkt. Die Schriftgröße der Fragen und jeweiligen Antwortmöglichkeiten war einheitlich Größe 14 in der Schriftart Arial. Der gesamte Fragebogen war in deutscher Sprache verfasst. Die jeweiligen Kapitel waren mit Überschriften versehen, sodass der Proband die jeweiligen getesteten Merkmale transparent erfassen konnte.

Die vorliegende Arbeit umfasst die Analyse der schmerzrelevanten Items des Fragebogens. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Analyse der weiteren Items Gegenstand der Dissertation: „Amputation der unteren Extremität: Postoperativer Verlauf und Analyse der Versorgungsabläufe“ ist (Block 2021). Hierdurch ergaben sich Überschneidungen im Studienaufbau. Dieses Vorgehen konnte die studienbedingte Mehrbelastung der Studienteilnehmer so gering wie möglich halten.

2.5.2.2 Inhalt des Fragebogen

Der Inhalt des Fragebogens war eine Kombination aus soziodemographischen und medizinischen Daten. Insgesamt bestand der Fragebogen aus neun Items (Siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Fragebogenitems

Item Nummer	Item
1	Soziodemographische Daten
2	Risikofaktoren
3	Mobilität vor der Amputation
4	Mobilität heute
5	Fragen zur Amputation
6	Schmerzanamnese
7	Fragen zur prothetischenVersorgung
8	Begleittherapie
9	Zufriedenheit mit den Hilfsmitteln (QUEST Fragebogen)

2.5.2.3 Ziele und Zielgruppen des Fragebogens

Ziel des gesamten Fragebogens war die Überprüfung folgender versorgungsrelevanter Fragen:
a) Welche Eigenschaften haben die Patienten und die Versorgungsabläufe nach Amputationen im Bereich der unteren Extremität an der Universitätsmedizin Göttingen in den Jahren 2013 und 2016?
b) Welche Komplikationen traten im Rahmen dieser Amputation auf?
c) Welche Schmerzen haben die identifizierten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt und welche Schmerztherapien erhalten sie gegenwärtig?
Die Frage c) war der dabei identifizierte prospektive Arbeitsgegenstand der vorliegenden Arbeit.

2.5.2.4 Auswahl der Fragebogen-Items

Die Items des Fragebogens waren eine Kombination aus dichotomen und offenen Fragen sowie Mehrfachauswahlen.
Im 1. Abschnitt (soziodemographische Daten) erfolge die Bestimmung des Items anhand von offenen und geschlossenen Fragen. So konnte das Geschlecht in Form eines Selektionstypes gewählt werden. Angaben von Alter und Größe erfolgten in Form von offenen Fragen. Bei dem Item der Amputationshöhe wurden die Antwortmöglichkeiten in Form einer Mehrfachauswahl gewählt. Die Fragen zu Körpergewicht, Vorerkrankungen, Voroperationen, aktueller Medikation und Beruf wurden mit offenen Fragen operationalisiert. Für die Items im Abschnitt 2

(Risikofaktoren) wurden durchweg dichotome Fragen sowie Mehrfachauswahlen genutzt. Wurden einzelne Fragen mit „Ja“ beantwortet, folgte eine offene Frage zur genaueren Beschreibung. Zu den Fragen in Abschnitt 2 zählten Fragen zum Genussmittelkonsum, dem Vorhandensein einer Polyneuropathie, dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus, die Einnahme von Immunsupressiva, das Vorhandensein einer Gefäßerkrankung oder einer Gerinnungsstörung.
Der Abschnitt 3 (Mobilität vor der Amputation) beinhaltete ebenfalls dichotome Fragetypen sowie die Mehrfachauswahl. Die Einteilung der Gehstrecke erfolgte anhand der K-Level aus der Klassifizierung der *Medicare Functional Classification Level* (MFCL). Die K-Level bestehen aus fünf Kategorien (0 – 4) (Gailey et al. 2002). Die Einteilung erfolgt von „nicht gehfähig“ bis „uneingeschränkt drinnen“ und „draußen mit besonderen Ansprüchen gehfähig“. Im folgenden Abschnitt 4 (Mobilität heute) wurden sowohl Daten zu Mobilität als auch zu eventueller Prothesennutzung erhoben.
Die Fragen in den Abschnitten 5 und 6 (Amputation und Schmerzanamnese) erfolgten anhand einer Auswahl von Fragen der validierten deutschen Übersetzung des *Multidimensional Pain Inventory* - Deutsche Version (MPI-D), des *Short Form Health* 36 (SF-36) und auf Grundlage des „Interview zur Erfassung von Phantom- und Stumpfphänomenen nach Amputation“ (Flor et al. 1990; Bullinger 2000; Ware 2000; Winter et al. 2001).
Hauptsächlich wurden Fragen zur gegenwärtigen Schmerzintensität und -empfinden aus „Ein strukturiertes Interview zur Erfassung von Phantom- und Stumpfphänomen nach Amputation“ von Winter et al. (2001) genutzt. Das entwickelte Interview dient der Erfassung der Qualität, Quantität und der zeitlichen Entwicklung schmerzhafter und nicht schmerzhafter Phantom- und Stumpfphänomene nach einer Amputation. Das Interview zu Phantomempfindung und Phantomschmerzen ist ein reliables und valides Instrument zur Erfassung von aktuellen Schmerzen und nicht schmerzhaften Begleiterscheinungen. Für eine retrospektive Erhebung zeigt es jedoch eine geringe Stabilität.
Der Abschnitt 7 und 8 (Fragen zur Versorgung und Begleittherapie) befasste sich ebenfalls mit dichotomen sowie Fragen mit Mehrfachauswahl.
Der letzte Abschnitt 9 (QUEST) bestand aus dem standardisierten Fragebogen „*Quebec User Evaluation Of Satisfaction With Assisitive Technology Version 2.0*“ (Demers et al. 2002). Der QUEST dient als valides und reliables Instrument zur standardisierten Beurteilung der persönlichen Zufriedenheit mit Hilfsmitteln (Demers et al. 2002). Hierzu zählen unter anderem: Rollstühle, Toilettenerhöhungen, verstellbare Betten und Treppenlifte (Demers 1999). Der QUEST beinhaltet 12 Frageitems in drei Kategorien: Hilfsmittel, Service und total QUEST. Die jeweiligen Antworten erfolgten anhand einer numerischen unipolaren Ratingskala von 1 – 5, wobei 1

überhaupt nicht zufrieden und 5 sehr zufrieden bedeutete. Zusätzlich bestand bei diesem Teil des Fragebogens eine kurze Einleitung zur Durchführung des Tests.

2.5.2.5 Versendung der Fragebögen

Die Fragebögen wurden an jene im retrospektiven Studienteil identifizierten Patienten in DIN-A4-Umschlägen versandt. Alle Umschläge waren mit einem Logo der UMG versehen. In dem DIN-A4-Umschlag befanden sich ein offizielles Anschreiben, zwei Einverständniserklärungen (eine Einverständniserklärung war für den Verbleib bei dem Patienten), ein Informationsschreiben zur Teilnahme an der Studie, der 14-seitige Fragebogen sowie ein vorfrankierter Rücksendeumschlag.

In dem Informationsschreiben waren detaillierte Informationen zum Ziel und dem Ablauf der Studie enthalten. Zudem wurden die Probanden über die Freiwilligkeit, den Widerruf und über den Datenschutz aufgeklärt. Zusätzlich waren Kontaktangaben für mögliche Rückfragen von den Probanden hinzugefügt. Von den 164 ermittelten Patienten verstarben bereits 15 Patienten im Krankenhaus. Somit wurden insgesamt 149 Umschläge versandt.

2.5.2.6 Erinnerungsanrufe

74 Tage nach postalischem Versand lagen insgesamt 21 Rücksendungen vor. Aufgrund der geringen Rückmeldung erfolgte ein Erinnerungsanruf bei allen Probanden, von denen bis dato keine Rückmeldung erfolgt war. Bei 26 Probanden konnte keine postalische Zustellung der Unterlagen erfolgen. Insgesamt forderten 17 Probanden den erneuten Versand der Unterlagen an. Parallel zur den Erinnerungsanrufen erfolgte die Ermittlung des Lebensstatus einzelner Probanden anhand von Todesanzeigen über die lokalen Tageszeitungen. Die Recherche erfolgte zudem über eine Suche im Internet. Bei Probanden, die nicht beim ersten Mal kontaktiert werden konnten, erfolgte der erneute Kontaktversuch in den kommenden 12 Wochen. Drei Monate nach den Erinnerungsanrufen wurde die Datenerhebung beendet.

2.5.2.7 Prozessierung der Daten aus dem Fragebogen

Die erhobenen Daten aus den Fragebögen wurden pseudonymisiert und tabellarisch zusammengeführt. Hierbei wurden die Daten unverändert aus den Fragebögen erfasst und keine Korrektur vorgenommen.

2.5.2.8 Prozessierung und Analyse der Narkose- und Schmerzprotokolle

Von den 27 Rücksendungen des prospektiven Studienarms wurden die entsprechenden Narkoseprotokolle und Schmerzprotokolle analysiert. Hierfür erfolgte die Decodierung des

Pseudonyms in die Patientennummer. Mit dieser Patientennummer sowie dem Datum der Operation konnte das entsprechende Narkoseprotokoll ermittelt werden. Ziel war die Evaluation der erfolgten perioperativen Schmerztherapie und der gegenwärtigen Schmerzintensität und Therapie, um Hinweise für mögliche Co-Faktoren zum postoperativen Outcome zu identifizieren. Folgende Parameter wurden aus den Narkoseprotokollen ermittelt: Geschlecht, Größe, Gewicht, OP-Dauer, präoperative Laborparameter (CRP, Kreatinin, Quick, aPTT, Hb., Hkt.), Allergien, die ASA-Klassifikation, die NYHA-Klassifikation, die Mallampati-Klassifikation, das Anästhesieverfahren, verabreichte Schmerzmedikation, und einen gegebenenfalls eingesetzten Schmerzkatheter.

2.6 Datenverarbeitung und Statistik

Die erhobenen Daten sowohl aus dem retrospektiven Studienarm als auch aus dem prospektiven Studienarm wurden tabellarisch zusammengeführt. Die Umcodierung einzelner Variablen erfolgte in den Excel-Dokumenten. So wurden z.B. dichotome-Variablen (z.B. Geschlecht) mit eins für männlich und mit zwei für weiblich umcodiert. Die Angaben zur Gesamtliegedauer und der Liegedauer bis zur Operation wurde durch eine definierte Feldfunktion mit Excel berechnet. Hierfür wurden die entsprechenden Variablen von Entlassdatum und Aufnahmedatum subtrahiert, gleiches gilt für Aufnahmedatum und Operationsdatum. Die gesamte Datenanalyse und die Erstellung von Diagrammen erfolgte mittels IBM ® SPSS ® Statistics Version 27. Einzelne Tabellen in der Einleitung dieser Arbeit wurden mit Microsoft® Word für Mac Version 16.50 erstellt. Für die Excel-Dokumente wurden Microsoft® Excel für Mac Version 16.50 verwendet. Die erstellten Ergebnisse werden auf zwei Nachkommastellen genau angegeben. Für diese Arbeit wurde ein p-Wert $\leq 0{,}05$ als statistisch signifikant bestimmt.

2.6.1 Datenprozessierung retrospektiver Arm

Die Datenprozessierung verlief anhand der Ermittlung relativer und absoluter Häufigkeit der folgenden, tabellarisch aufgeführten Variablen: Geschlecht, OP-Seite, Amputationshöhe, OP-Art, Alter bei Amputation, Größe, Gewicht, BMI (BMI = Gewicht_kg / (Größe_cm / 100)^2) (Nuttall 2015), Liegedauer bis zur Amputation und prozedurbezogene Gesamtliegedauer.

Es fand eine Aufteilung und ein Vergleich in zwei Kohorten statt. Eine Kohorte erlitt eine Amputation aufgrund eines Traumas (T), die andere aufgrund anderweitiger Ursachen (nT). Im Folgenden werden lediglich die Abkürzungen verwendet.

Zur Lagemaßbestimmung wurde der Mittelwert und Median genutzt. Als Streuungsparameter wurden Minimum, Maximum und die Standardabweichung angegeben.

2.6.2 Datenprozessierung prospektiver Arm

In einem ersten Schritt wurden die erhobenen Daten für die Analyse anhand verschiedener Testverfahren (deskriptive Statistik und Häufigkeitsanalysen) in Segmente aufgeteilt. Als erstes erfolgte die Bestimmung der Häufigkeiten der neun Segmente. In den Segmenten zwei, vier und fünf erfolgte eine Aufteilung der Daten nach Geschlecht. In dem Block drei erfolgte die Aufteilung der Daten anhand der Amputationsurachse (traumatisch/ nicht traumatisch). Tabelle *10* zeigt einen Überblick der einzelnen Segmente.

Tabelle 10 Datenprozessierung

Segment	Kategorie:	Parameter:	Aufteilung nach:
1	Demografische Daten	- Geschlecht - Trauma	
2	Komorbiditäten	- Vorerkrankungen - Medikamente - Voroperationen	Amputationsursache
3	Anästhesie	- Anästhesieverfahren - ASA-Stadien - Malampati - Schmerzkatheter	Amputationsursache
4	Amputation	- OP-Art - Amputationshöhe - Amputationsseite	Amputationsursache
5	Amputationsbezogene Sensationen	- Phantomschmerzen - Stumpfschmerzen - Schmerzattacken	Amputationsursache
6	Prothese	- Vorhandensein der Prothese	Amputationsursache
7	Lebensqualität	- Lebensqualität	
8	Lebensgewohnheiten	- Rauchen - Alkohol	Amputationsursache
9	Postoperative Medikamente	- Schmerzmittel - Antikonvulsiva - Antidepressiva - Benzodiazepine	Amputationsursache

Die Daten der deskriptiven Statistik wurden in demografische Daten, perioperative Daten und präoperative Laborparameter gegliedert. Es wurden Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung, Minimum und Maximum bestimmt. Zudem erfolgte eine Aufteilung nach Geschlecht sowie traumatisch und nicht traumatischen Amputationsursachen. Ein Überblick der Aufteilung wird durch die Tabelle *11* veranschaulicht.

Tabelle 11 Deskriptive Statistik

Segment:	Thema:	Parameter:	Aufteilung nach:

1	Demografische Daten	- Alter - Größe - Gewicht - BMI ohne Prothese	Geschlecht
2	perioperative Daten	- OP-Dauer - Gesamtliegedauer bis Entlassung - Liegedauer bis zu OP	Geschlecht und Amputationsursache
3	präoperative Laborparameter	- CRP - Kreatinin - Quick - aPTT - Hb. - Hkt.	Geschlecht und Amputationsursache

2.6.3 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalysen wurden sowohl im retrospektiven- als auch im prospektiven Teil der Studie durchgeführt. Für binäre Daten wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Aufgrund der Stichprobengröße von 27 Probanden wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Der statistische Zusammenhang von binären (natürlich dichotom) und nominal verteilten Daten wurden mittels Kontingenzkoeffizient und Cramer´s V ermittelt.

Für den Zusammenhang von intervallskalierten Variablen wurde die Korrelation nach Bravis und Pearson durchgeführt. Vor der Anwendung der Bravis und Pearson-Korrelation erfolgte der Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk. Aufgrund der höheren statistischen Power wurde der Shapiro-Wilk-Test zur Beurteilung der Normalverteilung herangezogen. Hierbei wurde die Normalverteilung bei einer Signifikanz > 0,05 angenommen. Lag die Gesamtheit der Fälle unter 20, so erfolgte die Korrelation mittels Kendall Tau B und C. Der Eta-Quadrat-Koeffizient diente als Zusammenhangsmaß zwischen metrischen Variablen und unabhängigen nominalen Variablen. Durch eine einfaktorielle ANOVA wurde die Signifikanz ermittelt. Als signifikant galt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Das Eta-Quadrat ähnelt dem Pearson-Korrelationskoeffizienten, setzt im Gegensatz zu diesem aber keinen linearen Zusammenhang voraus und es müssen nicht beide Variablen metrisch sein. Die punktbiseriale Korrelation wurde bei einer dichotomen und einem intervallskalierten Merkmal genutzt. Hierbei waren die dichotomen Variablen dummy-codiert.

2.6.4 Unterschiede zentrale Tendenz und Mittelwerte

Zur Untersuchung von Gruppenunterschieden verwendeten wir bei nominal oder ordinal verteilten Variablen die zentrale Tendenz als Merkmal. Bei der zentralen Tendenz wurde in abhängige und unabhängige Variablen unterschieden. Da für die meisten Variablen keine Normalverteilung vorlag, verwendeten wir weder einen t-Test noch eine einfaktorielle oder multifaktorielle

Varianzanalyse. Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen wurde der Wilcoxon-Test genutzt. Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten r wurden der z-Wert und die Stichprobengröße (n) verwendet: $r = |\frac{z}{\sqrt{n}}|$.

2.6.5 Bestimmung der Prävalenz

Zur Berechnung der Prävalenz nutzten wir folgenden Gleichung: $P = \frac{M}{N} \cdot 100$. Hierbei steht „M“ für Anzahl der Kranken und „N“ für die Populationsgröße. Die Ergebnisse wurden in Prozent angegeben.

2.6.6 Darstellung von Tabellen und Grafiken

Die Tabellen innerhalb von SPSS ® wurden nach dem *American Psychological Association (APA)*-Schema erstellt. Die Tabellen wurden fortlaufend nummeriert. Tabellen enthalten ausschließlich Serifenschriften und horizontale Linien, jedoch keine vertikalen Linien. Bei spezifischen Hinweisen, die sich auf einen bestimmten Tabelleneintrag beziehen, wurden sowohl der Tabelleneintrag wie auch der Hinweis mit einem hochgestellten Kleinbuchstaben (a, b, ...) markiert.
Signifikante Ergebnisse ($p < 0{,}05$) wurden mit einem Stern (*), hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0{,}02$) mit zwei Sternen (**) gekennzeichnet. Die Grafiken wurden ebenfalls APA-Konform erstellt. Die Abbildungen wurden fortlaufend nummeriert. Legenden zu Diagrammen sind Teil der Abbildung selbst. Alle Diagramme wurden in Schwarz-Weiß angegeben. Auf dreidimensionale Darstellungen wurde verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektiver Studienarm

In den retrospektiven Studienarm wurden 164 Probanden, die eine Amputation der unteren Extremität von 2013 – 2016 an der UMG erhielten, eingeschlossen (Siehe Tabelle *12*).

3.1.1 Soziodemografische Daten

Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Probanden lag bei 65,87 Jahren ± 13,68 Jahre (Median: 68,00; Min: 18,00; Max: 95,00) (Siehe Tabelle 12). Von den 164 Probanden waren 71,95 % männlich (n = 118) und 28,05 % weiblich (n = 46) (Siehe Abbildung 8).

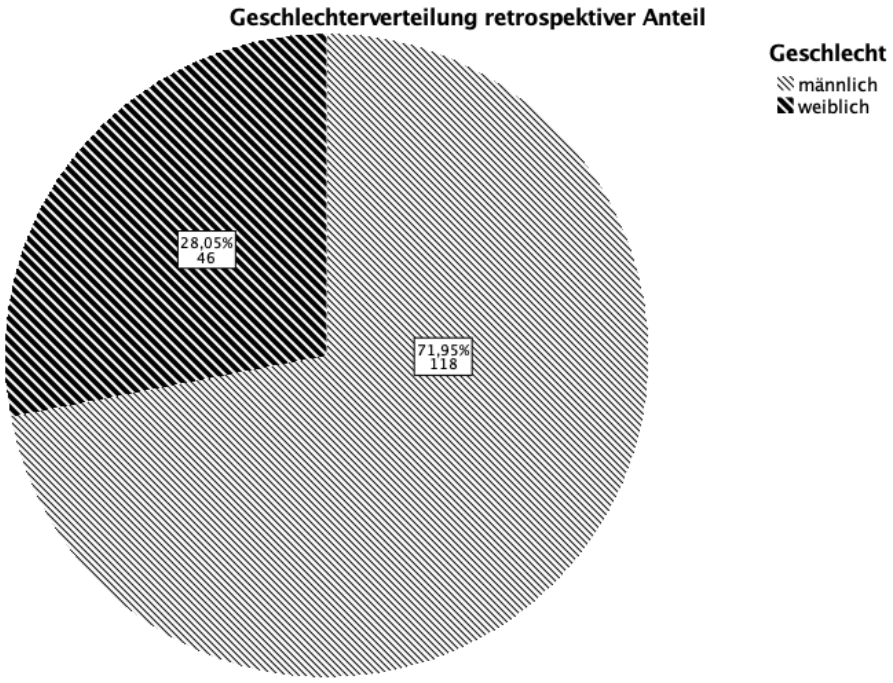


Abbildung 8 Geschlechterverteilung retrospektiver Studienarm

Das Durchschnittsalter bei Amputation der männlichen Probanden lag bei 65,20 Jahren ± 13,08 Jahre (Median: 67,0 Jahre; Min: 17,0 Jahre; Max. 95,0 Jahre) im Vergleich zu 67,57 Jahren ± 15,15 Jahre (Median: 71,5 Jahre; Min: 36,0 Jahre; Max. 95,0 Jahre) bei den weiblichen Studienteilnehmern. Das durchschnittliche Alter in der Kohorte mit einer traumatisch bedingten Amputation betrug 48,90 Jahre ± 17,69 Jahre (Median: 53,0 Jahre; Min.: 17,0 Jahre; Max.: 84,0 Jahre) (Siehe Tabelle 13, Tabelle 14).

In der Kohorte ohne traumatisch bedingte Amputation betrug das Durchschnittsalter 68,22 Jahren ± 11,22 Jahre (Median: 70,50 Jahre; Min.: 40,0 Jahre; Max.: 95,0 Jahre) (Siehe Tabelle 14).

Tabelle 12 Altersverteilung retrospektiver Studienarm

Alter bei Amputation in Jahren					
Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
164	65,87	13,68	68,00	18,00	95,00

Tabelle 13 Altersverteilung aufgeteilt nach Geschlecht (retrospektiver Arm)

		Alter bei Amputation in Jahren					
		Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	männlich	118	65,20	13,08	67,00	17,00	88,00
	weiblich	46	67,57	15,15	71,50	36,00	95,00

Tabelle 14 Altersverteilung aufgeteilt nach Amputationsursache (retrospektiver Arm)

		Alter bei Amputation in Jahren					
		Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Trauma	Ja	20	48,90	17,69	53,00	17,00	84,00
	Nein	144	68,22	11,22	70,50	40,00	95,00

3.1.2 Komorbiditäten

Von 164 Patienten litten 79,27 % (n = 130) an Komorbiditäten. Im Durchschnitt litt jeder Patient an 2,38 Komorbiditäten. Mit 76,92 % (n = 100) war die Atherosklerose mit Abstand die häufigste Komorbidität, gefolgt von Diabettes mellitus Typ I und II mit 46,15 % (n = 60) und der arteriellen Hypertonie mit 45,38 % (n = 59) (Siehe Tabelle 15 und Tabelle 16).

Tabelle 15 Komorbiditäten

	Ja		Nein		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Komorbiditäten	130	79,27%	34	20,73%	164	100,00%

Tabelle 16 Komorbiditäten aufgeschlüsselt

		N	Prozent
Komorbiditäten	COPD	17	13,08%
	Herzinfarkt	27	20,77%
	Arrhytmien	14	10,77%
	arterielle Hypertonie	59	45,38%
	Artherosklerose	100	76,92%
	terminale Niereninsuffizienz	17	13,08%
	Polyneuropathie	16	12,31%
	Diabetes mellitus I und II	60	46,15%
Gesamt		310	238,46%

3.1.3 Amputationsspezifische Daten

3.1.3.1 Amputationshöhe

Am häufigsten befand sich die Amputation auf Höhe des Unterschenkels (38,41 % (n = 63)). Etwas weniger häufig traten Amputationen auf Höhe des Oberschenkels auf (27,44 % (n = 45)). Es folgten Amputationen auf Höhe des Fußes (17,07 % (n = 28)), des Knies (14,02 % (n = 23)) und schlussendlich auf Hüfthöhe mit 3,05 % (n = 5). Zusammenfassend waren 30,49 % (n = 50) der Amputationen oberhalb des Knies und 55,48 % (n = 91) unterhalb des Knies. Auf Höhe des Knies wurden 14,02 % (n = 23) der Amputationen durchgeführt (Siehe Tabelle 17).

Tabelle 17 Amputationshöhe

	Anzahl	Prozent
Hüfte	5	3,05%
Oberschenkel	45	27,44%
Knie	23	14,02%
Unterschenkel	63	38,41%
Fuß	28	17,07%

3.1.3.2 Amputationsseite und Ursache der Amputation

Bei 53,05 % (n = 87) wurde die Amputation an der rechten Körperhälfte und bei 46,95 % (n = 77) an der linken Körperhälfte durchgeführt. Aufgrund eines Traumas erlitten 12,20 % der Patienten (n = 20) eine Majoramputation der unteren Extremität. Die restlichen 87,80 % (n = 144) hatten keine traumatische Ursache als Grund der Majoramputation an der unteren Extremität (Siehe Tabelle 18 und Abbildung 9).

Tabelle 18 Amputationshöhe aufgeteilt nach Amputationsursache

		links		rechts		Gesamt	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Trauma	Ja	9	11,69%	11	12,64%	20	12,20%
	Nein	68	88,31%	76	87,36%	144	87,80%
	Gesamt	77	46,95%	87	53,05%	164	

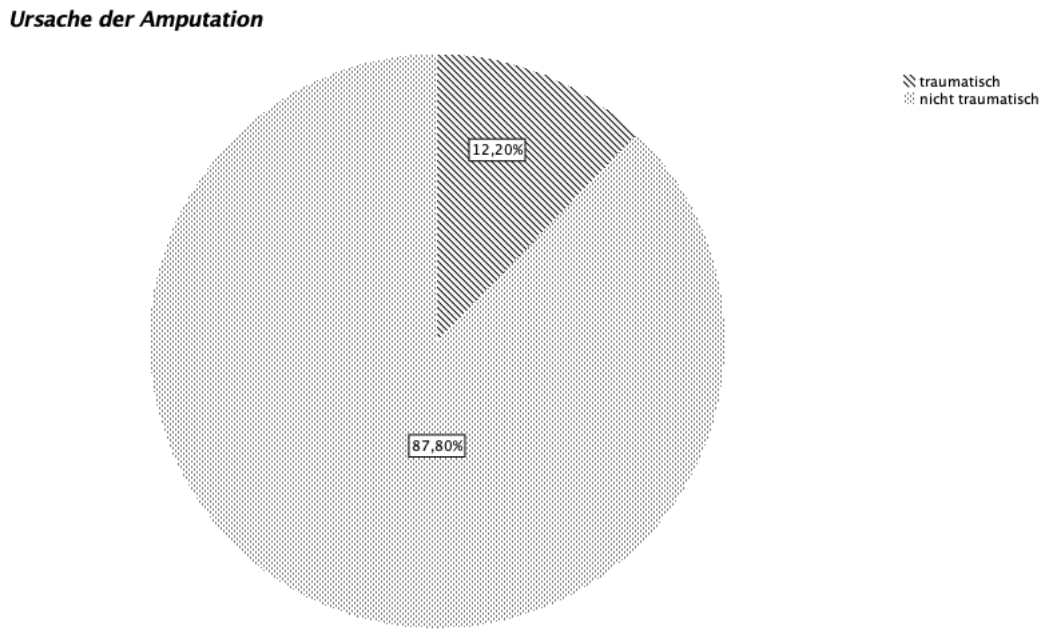


Abbildung 9 Amputationsursachen

3.1.4 Periprozedurale Liegedauer

Die durchschnittliche Liegedauer bis zur Amputation betrug 19,52 Tage ± 22,71 Tage (Median: 13,0 Tage). Die minimale Dauer bis zur Amputation betrug null Tage, maximal warteten die Patienten 155 Tage. Die Gesamtliegedauer im Krankenhaus betrug im Durchschnitt 43,51 Tage ± 31,20 Tage (Median 35,50 Tage). Die minimale Liegedauer im Krankenhaus betrug einen Tag und die maximal 190 Tage.

In der Gruppe der Patienten, die eine Amputation aufgrund eines Traumas (T) erlebt hatten, betrug die durchschnittliche Liegedauer bis zur Amputation 20,85 Tage ± 34,34 Tage (Median: 11,0 Tage, Min.: 0,0 Tage, Max.: 155,0 Tage).

Die Gesamtliegedauer von amputierten Patienten auf Grund eines traumatischen Ereignisses betrug 49,10 Tag ± 41,94 Tage (Median: 40,5 Tage; Min.: 6,0 Tage; Max.: 190,0 Tage). Patienten, die kein Trauma erlitten hatten (nT), warteten im Durchschnitt ähnlich lange wie Patienten mit Trauma (T) auf die Amputation, und zwar 19,34 ± 20,76 Tage (Median: 13,0 Tage; Min.: 0,0 Tage; Max.: 141,0 Tage). Die Gesamtliegedauer (nT) betrug in der Kohorte 42,74 Tage ± 29,51 Tage (Median: 35,0 Tage; Min.: 1,0 Tage; Max.: 156,0 Tage) (Siehe Tabelle 19, Tabelle 20 und Tabelle 21).

Tabelle 19 Liegedauer bis Amputation und Gesamtliegedauer in Tagen

	Liegedauer bis Amputation	Gesamtliegedauer
N	164,00	164,00
Mittelwert	19,52	43,51
Median	13,00	35,50
Std.-Abweichung	22,71	31,20
Minimum	,00	1,00
Maximum	155,00	190,00

Tabelle 20 Liegedauer bis Amputation und Gesamtliegedauer in Tagen (nicht traumatisch)

	Liegedauer bis Amputation	Gesamtliegedauer
N	144,00	144,00
Mittelwert	19,34	42,74
Median	13,00	35,00
Std.-Abweichung	20,76	29,51
Minimum	,00	1,00
Maximum	141,00	156,00

Tabelle 21 Liegedauer bis Amputation und Gesamtliegedauer in Tagen (traumatisch)

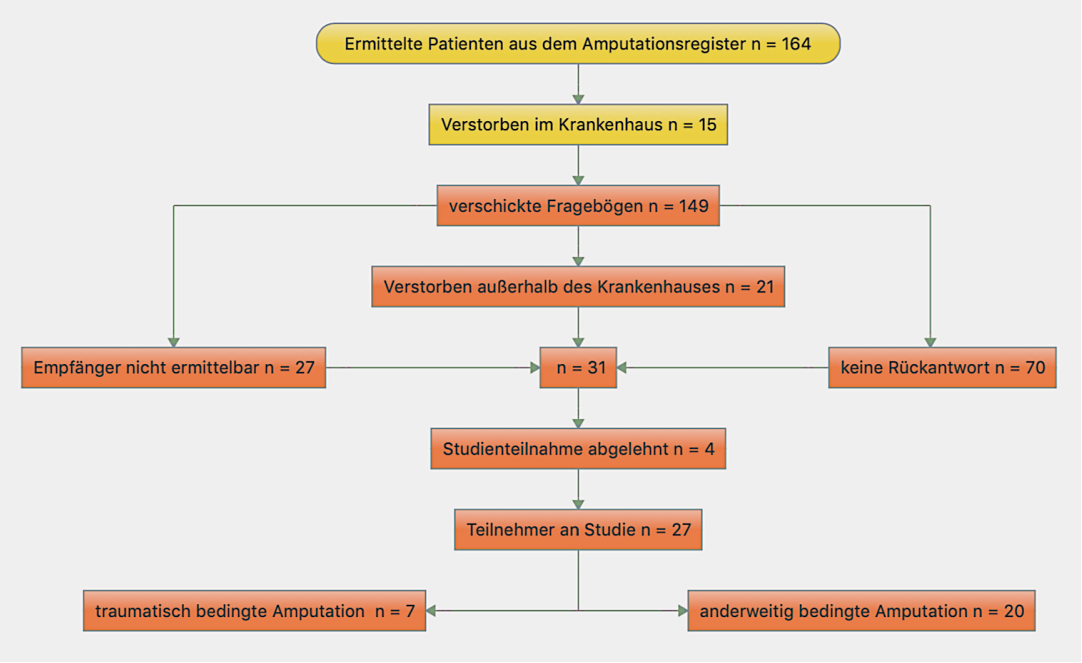
	Liegedauer bis Amputation	Gesamtliegedauer
N	20,00	20,00
Mittelwert	20,85	49,10
Median	11,00	40,50
Std.-Abweichung	34,34	41,94
Minimum	,00	6,00
Maximum	155,00	190,00

3.1.5 Mortalitätsrate

Von 164 Patienten, die in die Studie eingeschlossenen wurden, verstarben im Zeitraum von 2013 – 2016 insgesamt 15 Patienten (9,15 %) im Krankenhaus. Bis zum 31.12.2016 verstarben in toto 36 Patienten (21,95 %).

3.2 Prospektiver Studienarm

Von den 164 Patienten waren 15 Patienten bereits im Krankenhaus verstorben. Somit wurde der Fragebogen an 149 Patienten versandt, weitere 21 Patienten verstarben außerhalb des Krankenhauses. Bei 27 Patienten war der Empfänger nicht ermittelbar. Keine Antwort erhielten wir von 70 Patienten (siehe Punkt 3.1.5 Mortalitätsrate). Vier Patienten lehnten die Studienteilnahme ab. Insgesamt konnten wir 27 Probanden in diesen Studienarm einschließen, sieben Probanden mit traumatisch bedingter Amputation und 20 Probanden mit nicht-traumatisch bedingter Amputation. Zur Veranschaulichung siehe Flussdiagramm 2. Die gelb markierten Bereiche entsprechen dem retrospektiven Studienarm und die orange markierten Bereiche dem prospektiven Studienarm.



Flussdiagramm 2 Akquisition von Probanden (selbst erstellt)

3.2.1 Soziodemographische Daten

3.2.1.1 Alter und Geschlecht

Im Durchschnitt lag das Alter der 27 Probanden bei 63,44 Jahren ± 11,41 Jahre (Median: 63,0 Jahre; Min.: 36,0 Jahre; Max.: 80,0 Jahre). Von den 27 Probanden waren 20 männlich (74,07 %) und sieben Probanden weiblich (25,93 %) (Siehe Tabelle 22 und Abbildung 10).

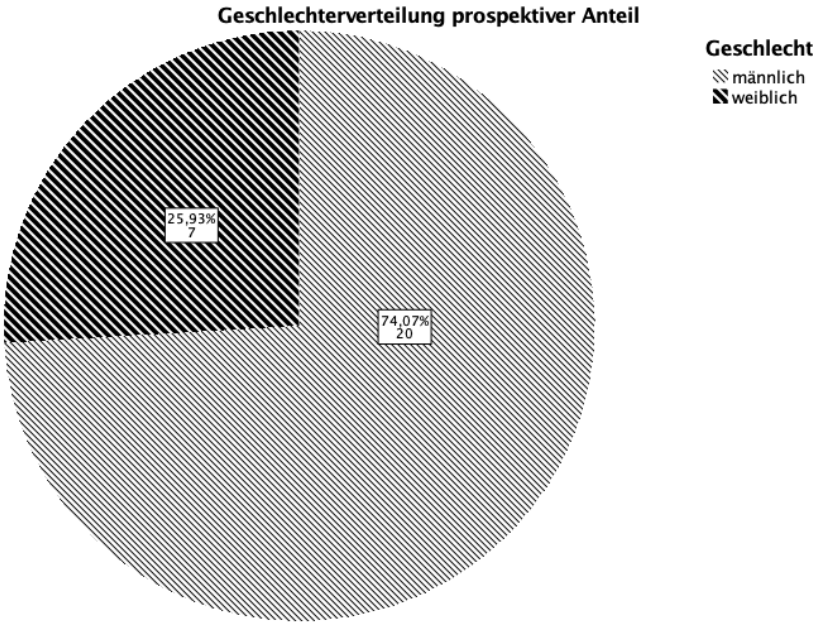


Abbildung 10 Geschlechterverteilung prospektiver Studienarm

Das Durchschnittsalter der Männer betrug 67,20 Jahre ± 7,97 Jahre (Median: 65,5 Jahre; Min.: 55,0 Jahre; Max.: 80,0 Jahre). Im Durchschnitt waren die weiblichen Teilnehmerinnen 14,49 Jahre jünger und durchschnittlich 52,71 ± 14,02 Jahre alt (Median: 52,0 Jahre; Min.: 36,0; Jahre Max.: 78,0 Jahre).

Das Alter in der Kohorte mit einer traumatischen Amputationsursache (n = 7) betrug im Durchschnitt 58,14 Jahre ± 7,20 Jahre (Median: 60,0 Jahre; Min.: 43,0 Jahre; Max.: 65,0 Jahre). In der Kohorte ohne traumatische Amputationsursache (n = 20) lag das Durchschnittsalter bei 65,3 ±12,16 Jahren (Median: 67,0 Jahre; Min.: 36,0 Jahre; Max.: 80,0 Jahre). Somit waren die Probanden in der traumatischen Kohorte im Durchschnitt 7,16 Jahre jünger (Siehe Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24).

Tabelle 22 Altersverteilung

Alter in Jahren					
Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
27	63,44	11,41	63,00	36,00	80,00

Tabelle 23 Altersverteilung nach Geschlecht

		Alter in Jahren					
		Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	männlich	20	67,20	7,67	65,50	55,00	80,00
	weiblich	7	52,71	14,02	52,00	36,00	78,00

Tabelle 24 Altersverteilung nach Amputationsursache

		Alter in Jahren					
		Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Trauma	Nein	20	65,30	12,16	67,00	36,00	80,00
	Ja	7	58,14	7,20	60,00	43,00	65,00

3.2.1.2 Berufsstatus

Von den 27 Probanden waren nach der Amputation 7,41 % arbeitslos (n = 2). In einem Beschäftigungsverhältnis befanden sich 29,63 % (n = 8). Mehr als die Hälfte (62,96 %) der Probanden befand sich nach der Amputation im Ruhestand (n = 17) (Siehe Tabelle 25).

Tabelle 25 Berufsstatus

	N	%
Arbeitslos	2	7,41%
Angestellt	7	25,93%
Selbständig	1	3,70%
Rente	17	62,96%

3.2.1.3 Systemische Komorbiditäten

Von den insgesamt 27 Probanden hatten 15 Probanden (55,56 %) eine oder mehrere systemische Komorbiditäten. Im Durchschnitt hatte jeder Patient 3,07 Komorbiditäten. Als häufigste Komorbidität wurde die arterielle Hypertonie angegeben (46,67 % (n = 7)), gefolgt von koronarer Herzkrankheit (KHK) mit 33,33 % (n = 5). Am dritthäufigsten wurde von einem Diabetes mellitus (Typ I und II) mit 33,33 % (n = 5) berichtet. Eine weitere häufige Komorbidität stellte die chronische Niereninsuffizienz mit 26,67 % der Fälle (n = 4) dar. Alle anderen Erkrankungen lagen im Häufigkeitsbereich von unter 20,00 % (n = 3) der Fälle (Siehe Tabelle 26 und Tabelle 27).

Tabelle 26 Systemische Komorbiditäten

	Ja		Nein		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Vorerkrankungen	15	55,56%	12	44,44%	27	100,0%

Tabelle 27 Aufschlüsselung systemische Komorbidität

		Antworten		
		N	Prozent	Prozent der Fälle
Vorerkrankungen	arterielle Hypertonie	7	15,22%	46,67%
	AVK	1	2,17%	6,67%
	Bauchaortenaneurysma	1	2,17%	6,67%
	Blasenbodenkarzinom	1	2,17%	6,67%
	Carotisverschluss	1	2,17%	6,67%
	chron.Niereninsuffizienz	4	8,70%	26,67%
	chron.Schmerzsyndrom	1	2,17%	6,67%
	COPD	1	2,17%	6,67%
	Diabetes Typ 1	2	4,35%	13,33%
	Diabetes Typ 2	3	6,52%	20,00%
	Funktionsstörung der Wirbelsäule	1	2,17%	6,67%
	Hypercholesterinämie	1	2,17%	6,67%
	Hyperthyreose	3	6,52%	20,00%
	KHK	5	10,87%	33,33%
	Leberschaden	1	2,17%	6,67%
	Morbus Parkinson	1	2,17%	6,67%
	Myokardinfarkt	1	2,17%	6,67%
	Neurofibromatose	1	2,17%	6,67%
	pAVK	2	4,35%	13,33%
	Polyneuropathie	2	4,35%	13,33%
	Pumlo-Renales-Syndrom	1	2,17%	6,67%
	Rektumkarzinom	1	2,17%	6,67%
	RLS	1	2,17%	6,67%
	Spinalkanalstenose	1	2,17%	6,67%
	Ulcus ventriculi	1	2,17%	6,67%
	Vorhofflimmern	1	2,17%	6,67%
Gesamt		46	100,00%	306,67%

Von den Patienten in der Kohorte mit einer nicht-traumatischen Ursache für die Amputation hatten im Schnitt 60,00 % (n = 12) eine Vorerkrankung. Die Kohorte mit traumatischen

Amputationsursache hatte 17,10 % weniger Vorerkrankungen mit 42,86 % der Teilnehmer (n = 3) (Siehe Tabelle 28 und Tabelle 29).

Tabelle 28 Systemische Komorbiditäten (nicht traumatisch)

	Ja		Nein		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Vorerkrankungen	12	60,00%	8	40,00%	20	100,00%

Tabelle 29 Systemische Komorbiditäten (traumatisch)

	Ja		Nein		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Vorerkrankungen	3	42,86%	4	57,14%	7	100,00%

Die häufigste Vorerkrankung in der Kohorte mit den Patienten ohne traumatisch bedingte Amputationen (nT) war die arterielle Hypertonie und KHK mit jeweils 41,67 % der Fälle (n = 5). Zweithäufigst war die chronische Niereninsuffizienz (n = 4). In der Kohorte litten 33,33 % an Diabetes mellitus Typ I oder II (n = 4) (Siehe Tabelle 30).

Tabelle 30 Aufschlüsselung systemischer Komorbiditäten (nicht traumatisch)

		Antworten		
		N	Prozent	Prozent der Fälle
Vorerkrankungen	arterielle Hypertonie	5	12,50%	41,67%
	AVK	1	2,50%	8,33%
	Bauchaortenaneurysma	1	2,50%	8,33%
	Blasenbodenkarzinom	1	2,50%	8,33%
	Carotisverschluss	1	2,50%	8,33%
	chron.Niereninsuffizienz	4	10,00%	33,33%
	chron.Schmerzsyndrom	1	2,50%	8,33%
	COPD	1	2,50%	8,33%
	Diabetes Typ 1	2	5,00%	16,67%
	Diabetes Typ 2	2	5,00%	16,67%
	Funktionsstörung der Wirbelsäule	1	2,50%	8,33%
	Hypercholesterinämie	1	2,50%	8,33%
	Hyperthyreose	2	5,00%	16,67%
	KHK	5	12,50%	41,67%
	Leberschaden	1	2,50%	8,33%
	Morbus Parkinson	1	2,50%	8,33%
	Neurofibromatose	1	2,50%	8,33%
	pAVK	2	5,00%	16,67%
	Polyneuropathie	2	5,00%	16,67%
	Pumlo-Renales-Syndrom	1	2,50%	8,33%
	RLS	1	2,50%	8,33%
	Spinalkanalstenose	1	2,50%	8,33%
	Ulcus ventriculi	1	2,50%	8,33%
	Vorhofflimmern	1	2,50%	8,33%
Gesamt		40	100,00%	333,33%

In der Kohorte der Patienten mit einer traumatisch bedingten Amputation (T) war die Rate der arteriellen Hypteronie im Vergleich zur vorherigen Kohorte um 25,00 % höher und lag bei 66,67 % der Fälle (n = 2) (Siehe Tabelle 31).

Tabelle 31 Aufschlüsselung systematischer Komorbiditäten (traumatisch)

		Antworten		
		N	Prozent	Prozent der Fälle
Vorerkrankung	arterielle Hypertonie	2	33,33%	66,67%
	Diabetes mellitus Typ 2	1	16,67%	33,33%
	Hyperthyreose	1	16,67%	33,33%
	Myokardinfarkt	1	16,67%	33,33%
	Rektumkarzinom	1	16,67%	33,33%
Gesamt		6	100,00%	200,00%

3.2.1.4 Ergebnisse Analyse der gegenwärtigen Medikamenteneinnahme

Insgesamt nahmen von den 27 Patienten 62,96 % (n = 17) regelmäßig ein Medikament ein. 37,04 % (n = 10) nahmen nur unregelmäßig Medikamente ein. Im Schnitt nahmen jene 17 Patienten 6,47 Medikamente ein. Zur Thrombozytenaggregationshemmung nahmen 35,29 % (n = 6) der Patienten regelmäßig ASS ein und zwei Patienten (11,76 %) nahmen Clopidogrel ein. Zur oralen Antikoagulation nahmen zwei Patienten (11,76 %) Apixaban und ein Patient Phenoprocumon (5,88 %) ein. Viele der Patienten befanden sich in einer antihypertensiven Therapie. Insgesamt wurden von neun Patienten (52,94 %) β-Blocker (Bisoprolol, Metoprolol und Nebivolol) eingenommen. ACE-Hemmer (Ramipril und Enalapril) folgten mit fünf Patienten (29,41 %). Sartane wurden lediglich von zwei Patienten (11,76 %) eingenommen. Einen hohen Stellenwert nehmen die Antidiabetika ein. Hierbei ist auffällig, dass drei Patienten (17,65 %) orale Antidiabetika (Empagliflozin, Sitagliptin/Metformin und Dapagliflozin/Metformin) einnahmen, und zusätzlich Insulin applizierten. Insgesamt verabreichten sich sechs Patienten (35,29 %) regelmäßig Insulin. Eine Monotherapie mit oralen Antidiabetikern bestand bei keinem Patienten (siehe Tabelle 32 und Tabelle 85).

Tabelle 32 Gegenwärtige Medikamenteneinnahme

	Antworten			
	Ja		Nein	
	N	Prozent	N	Prozent
Medikamenteneinnahme	17	62,96%	10	37,04%

In Bereich der Schmerzmittel war der Anteil der opioiden Arzneimittel (5 Wirkstoffe) im Vergleich zu nicht-opioiden Arzneimitteln deutlich größer. Fünf Patienten (18,52 %) von 27 nahmen regelmäßig Schmerzmittel ein, davon wiederum vier Patienten (80,00 %) regelmäßig

opioidhaltige Arzneimittel. Zwei der vier Patienten nahmen nur ein opioidhaltiges Medikament ein (Hydromorphon oder Tapentadol). Die anderen beiden Patienten nahmen eine Kombination aus Oxycodon mit Tapentadol und Piritramid bzw. Hydromorphon und Morphin ein. Nicht-opioide Schmerzmittel wurden von zwei der fünf Patienten (40,00 %) eingenommen. Eine Person (20,00 %) nahm Metamizol ohne Kombination mit anderen Schmerzmitteln ein. Antikonvulsiva wurden von vier Patienten (14,81 %) von insgesamt 27 eingenommen. Am häufigsten (n = 3) wurde dabei auf Pregabalin zurückgegriffen und nur einmal auf Gabapentin. Benzodiazepine (Lorazepam) wurden lediglich von einer Person (3,70 %) eingenommen. Im Bereich der Antidepressiva nahmen zwei der Patienten (7,41 %) ein tetrazyklisches Antidepressivum (Mirtazapin) ein. Keiner der Patienten ein anderweitiges Antidepressivum ein (Siehe Tabelle 33 und Tabelle 34).

Tabelle 33 Aufschlüsselung gegenwärtiger Medikamente

	Antworten			
	Ja		Nein	
	N	Prozent	N	Prozent
Schmerzmittel	5	18,52%	22	81,48%
Antikonvulsiva	4	14,81%	23	85,19%
Antidepressiva	2	7,41%	25	92,59%
Benzodiazepine	1	3,70%	26	96,30%

Tabelle 34 Aufschlüsselung gegenwärtiger Schmerzmittel

		Antworten		
		N	Prozent	Prozent der Fälle
Schmerzmittel	Hydromorphon	2	22,22%	40,00%
	Morphin	1	11,11%	20,00%
	Oxycodon	1	11,11%	20,00%
	Piritramid	1	11,11%	20,00%
	Tapentadol	2	22,22%	40,00%
	Metamizol	1	11,11%	20,00%
	Ipuprofen	1	11,11%	20,00%
Gesamt		9	100,00%	180,00%

3.2.1.5 Prothese

Von 27 Probanden gaben 96,30 % (n = 26) an, dass sie eine oder mehrere Prothesen besäßen. Lediglich eine Person besaß keine Prothese (3,70 %). Ein Großteil (68,00 %) der Patienten nutzte die Prothese ≥ 8 Stunden pro Tag. Von den 25 Patienten gaben sechs Probanden (24,00 %) eine Prothesennutzungsdauer ≤ 4 Stunden an. Bei zwei Probanden fehlte die Angabe zur Nutzungsdauer bzw. es wurde keine Prothese genutzt (7,41 %) (Siehe Tabelle 35 und Tabelle 36).

Tabelle 35 Anzahl an Prothesenträgern

		Prothese			
		Ja		Nein	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Trauma	kein Trauma	19	95,00%	1	5,00%
	trauma	7	100,00%	0	0,00%
	Gesamt	26	96,30%	1	3,70%

Tabelle 36 Prothesennutzungsdauer

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Dauer	≥ 2 Stunden	2	7,41	8,00
	≥ 4 Stunden	4	14,81	16,00
	≥ 8 Stunden	17	62,96	68,00
	selten	2	7,41	8,00
	Gesamt	25	92,59	100,00
Fehlend		2	7,41	
Gesamt		27	100,00	

In der nT-Kohorte besaßen 95,00 % (n = 19) eine Prothese und in der T-Kohorte besaßen alle Patienten eine Prothese. Die Prothesennutzungsdauer betrug bei diesen Patienten über acht Stunden pro Tag (Siehe Tabelle 37).

Tabelle 37 Prothesennutzungsdauer aufgeschlüsselt nach Amputationsursache

			Trauma	
			kein Trauma	trauma
Prothesennutzungsdauer	≥ 2 Stunden	Anzahl	2	0
		Prozent	11,11%	0,00%
	≥ 4 Stunden	Anzahl	4	0
		Prozent	22,22%	0,00%
	≥ 8 Stunden	Anzahl	10	7
		Prozent	55,56%	100,00%
	selten	Anzahl	2	0
		Prozent	11,11%	0,00%
	Gesamt	Anzahl	18	7

3.2.1.6 Lebensqualität

Alle Patienten, die die Frage zur Lebensqualität beantworteten, gaben eine Einschränkung der Lebensqualität an (92,59 %). Hierbei berichteten 48,00 % der Patienten (n = 12) von einer massiven Einschränkung ihrer Lebensqualität. Weitere 20,00 % (n = 5) gaben eine durchschnittliche Einschränkung ihrer Lebensqualität an. Bei immerhin 32,00 % (n = 8) der Patienten war die Einschränkung der Lebensqualität gering. Zwei Patienten beantworteten diese Frage nicht (Siehe Tabelle 38).

Tabelle 38 Einschränkung der Lebensqualität

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Einschränkung	gering	8	29,63	32,00
	durchschnittlich	5	18,52	20,00
	massiv	12	44,44	48,00
	Gesamt	25	92,59	100,00

3.2.1.7 Mobilität

Insgesamt gaben vier Patienten (16,00 %) an, dass sie nach der Amputation nicht mehr gehfähig waren. Über die Hälfte (60,00 %) der Patienten (n = 15) berichtete, dass sie draußen eingeschränkt gehfähig seien. Drinnen und draußen waren fünf Patienten (16,00 %) uneingeschränkt gehfähig, wobei sogar ein Patient in der Lage war, Extremsport zu betreiben. Lediglich eine Person (4,00 %) war nur in der Wohnung gehfähig. Von zwei Personen (7,41 %) fehlten die Angaben (Siehe Tabelle 39).

Tabelle 39 Gehfähigkeit (heutzutage)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	nicht gehfähig	4	14,81	16,00
	in der Wohnung gehfähig	1	3,70	4,00
	eingeschränkt draußen gehfähig	15	55,56	60,00
	uneingeschränkt drinnen und draußen gehfähig	4	14,81	16,00
	uneingeschränkt drinnen und draußen gehfähig mit besonderen Ansprüchen	1	3,70	4,00
	Gesamt	25	92,59	100,00
Fehlend	System	2	7,41	
Gesamt		27	100,00	

Nach einer Amputation konnten noch 61,54 % (n = 16) der Patienten selbstständig einen PKW fahren. Dem gegenüber gaben 38,46 % (n = 10) an, nicht mehr selbstständig Auto fahren zu können. Eine Person (3,70 %) beantwortete die Frage nicht (Siehe Tabelle 40).

Tabelle 40 Selbständiges Autofahren (heutzutage)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Fahren	Nein	10	37,04	38,46
	Ja	16	59,26	61,54
	Gesamt	26	96,30	100,00

3.2.2 Perioperative Faktoren

3.2.2.1 Amputationshöhe

In beiden Kohorten war die Amputation unterhalb des Knies die am häufigsten gewählte Amputationshöhe (70,37 %), lediglich 14,81 % wurden oberhalb des Knies amputiert. In der nT-Kohorte waren 55,00 % (n = 11) der Amputationen auf Höhe des Unterschenkels und in der T-Kohorte in 71,43 % (n = 5). Amputationen auf Höhe des Oberschenkels erfolgten in 20,00 % (n = 4) der Fälle in der nT-Kohorte. An letzter Stelle standen Amputationen auf Höhe des Knies (n = 2) in 10,00 % der Fälle und des Fußes (n = 3) mit 15,50 % der Fälle. Eine Amputation auf Höhe des Knies erfolgte in 28,57 % der Fälle (n = 2) in der T-Kohorte (Siehe Tabelle 41).

Tabelle 41 Amputationshöhe aufgeschlüsselt nach Amputationsursache

		Amputationshöhe							
		Oberschenkel		Knie		Unterschenkel		Fuß	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Trauma	kein Trauma	4	20,00%	2	10,00%	11	55,00%	3	15,00%
	trauma	0	0,00%	2	28,57%	5	71,43%	0	0,00%
	Gesamt	4	14,81%	4	14,81%	16	59,26%	3	11,11%

3.2.2.2 Ursache der Amputation

Von 27 Patienten im prospektiven Arm der Studie erlitten sieben Patienten (25,93 %) ein traumatisches Ereignis, aufgrund dessen eine Majoramputation der unteren Extremität erfolgte.

Die restlichen 20 Patienten (74,07 %) erlitten eine Amputation aufgrund von nicht- traumatischen Ursachen. Die Differenz zwischen dem Datum der Amputation und der Befragungen (10.07.2018) betrug im Durchschnitt 3,20 Jahre (STD: ±1,24 Jahre; Min.: 1,57 Jahre; Max.: 5,52 Jahre) (Siehe Tabelle 42 und Abbildung 11).

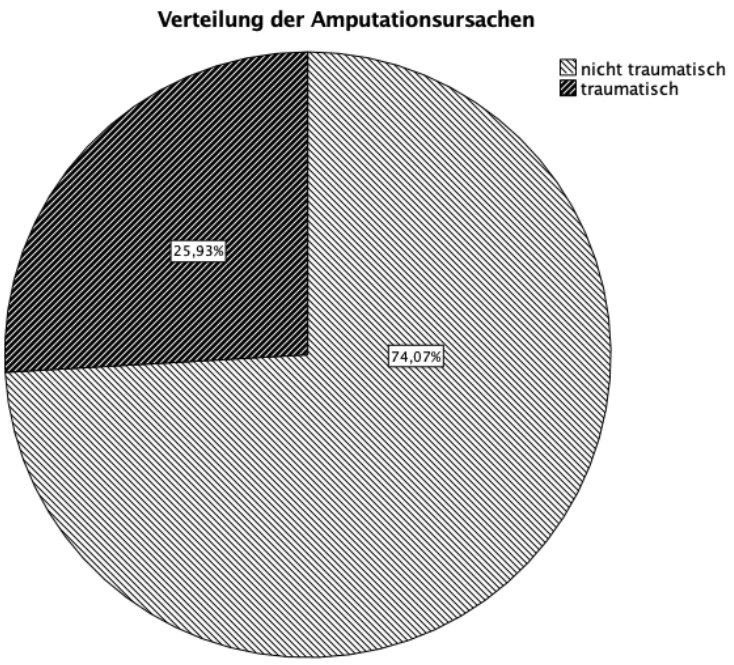


Abbildung 11 Verteilung der Amputationsursachen

Tabelle 42 Differenz zwischen Amputationshöhe und Befragung

Differenz zwischen Amputationsdatum und Befragung (Jahre)					
Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
27	3,20	1,24	3,32	1,57	5,52

3.2.2.3 Liegezeit bis zur Amputation

Im Durchschnitt vergingen 13,70 Tage ± 15,16 Tage (Median: 9,0 Tage; Min.: 0,0 Tage; Max.: 57,0 Tage) bis zur Amputation. In der Patientenkohorte ohne traumatisch bedingte Amputationen (nT) lag die Durchschnittsliegedauer bis zur Amputation bei 14,30 Tage ± 15,46 Tage (Median: 9,5 Tage; Min.: 0,0 Tage; Max.: 57,0 Tage). Im Vergleich betrug die durchschnittliche Dauer bis zur Amputation in der Kohorte mit einer traumatisch bedingten Amputation (T) 12,00 Tage ± 15,32 Tage (Median: 2,0 Tage; Min.: 1,0 Tage; Max.: 41,0 Tage). Damit betrug die Differenz zwischen den beiden Kohorten im Durchschnitt 2,30 Tage (Siehe Tabelle 43).

Tabelle 43 Liegedauer bis zur Amputation

	Liegedauer bis Amputation (Tage)				
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
kein Trauma	14,30	15,46	9,50	,00	57,00
trauma	12,00	15,32	2,00	1,00	41,00
Gesamtdurchschnitt	13,70	15,16	9,00	,00	57,00

3.2.2.4 Liegedauer bis zur Entlassung

Die durchschnittliche Gesamtliegedauer betrug 39,30 Tage ± 29,10 Tage (Median: 27,0 Tage; Min.: 8,0 Tage; Max.: 115,0 Tage). Die Gesamtliegedauer in der nT-Kohorte betrug im Schnitt 39,45 Tage ± 27,32 Tage (Median: 27,5 Tage; Min.: 8,0 Tage; Max.: 95,0 Tage).
Die Gesamtliegedauer in der t-Kohorte betrug 38,86 Tage ± 36, 12 Tage (Median: 24,0 Tage; Min.: 8,0 Tage; Max.: 115,0 Tage) Somit betrug die Differenz 0,59 Tage zwischen beiden Kohorten (Siehe Tabelle 44).

Tabelle 44 Liegedauer bis zur Entlassung

	Liegedauer bis Entlassung (Tage)				
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
kein Trauma	39,45	27,32	27,50	8,00	95,00
trauma	38,86	36,11	24,00	8,00	115,00
Gesamtdurchschnitt	39,30	29,10	27,00	8,00	115,00

3.2.2.5 OP-Dauer

Die durchschnittliche Operationsdauer einer Amputation betrug 121,56 Minuten ± 60,79 Minuten (Median: 120,0 Minuten; Min.: 40,0 Minuten; Max.: 340,0 Minuten). Die OP-Dauer in der nT-Kohorte betrug im Schnitt 115,39 Minuten ± 62,99 Minuten (Median: 99,0 Minuten; Min.: 40,0 Minuten; Max.: 340,0 Minuten). Bei zwei Operationen wurde keine Operationszeit angegeben. Die durchschnittliche Operationsdauer in der t-Kohorte betrug 137,43 Minuten ± 55,97 Minuten (Median: 128,0 Minuten; Min.: 46,0 Minuten; Max.: 235,0 Minuten). Insgesamt dauerten die Operationen bei Patienten, die aufgrund von traumatisch bedingten Ursachen an einer Extremität amputiert wurden, durchschnittlich 22,04 Minuten länger. In der nT-Kohorte betrug die längste OP-Dauer in Bezug auf die Amputationshöhe (Fuß) 197,33 Minuten ± 128,15 Minuten (Median: 160,0 Minuten; Min.: 92,0 Minuten; Max.: 340,0 Minuten). In der t-Kohorte lag die längste OP-Dauer in Bezug auf die Amputationshöhe (Knie) bei 179,0 Minuten ± 79,20 Minuten (Median: 179,0 Minuten; Min.: 123,0 Minuten; Max.: 235,0 Minuten) (Siehe Tabelle 45 und Tabelle 46).

Tabelle 45 OP-Dauer

	OP Dauer (min.)				
	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
kein Trauma	115,39	62,99	99,00	40,00	340,00
trauma	137,43	55,97	128,00	46,00	235,00
Gesamtdurchschnitt	121,56	60,79	120,00	40,00	340,00

Tabelle 46 OP Dauer aufgeschlüsselt nach Amputationshöhe und Amputationsursache

			OP Dauer				
			Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
kein Trauma	Amputaionshöhe	Oberschenkel	104,25	27,28	94,00	85,00	144,00
		Knie	94,50	36,06	94,50	69,00	120,00
		Unterschenkel	97,67	29,02	98,00	40,00	130,00
		Fuß	197,33	128,15	160,00	92,00	340,00
trauma	Amputaionshöhe	Oberschenkel	.	.	.	.	.
		Knie	179,00	79,20	179,00	123,00	235,00
		Unterschenkel	120,80	43,84	128,00	46,00	155,00
		Fuß	.	.	.	.	.

3.2.2.6 Präoperative Laborparameter

Es wurden insgesamt sechs präopertive erhobene Laborparameter zwischen den beiden Kohorten verglichen (CRP, Kreatinin, Quick, aPTT, Hämoglobin (Hb.) und Hämatokrit (Hkt.)). Das CRP war in der nT-Kohorte (123,53 mg/l; STD: ± 113,75 mg/l; Median: 81,6 mg/l) im Durchschnitt 12,44 mg/l höher als in der T-Kohorte (111,09 mg/l; STD: ± 123,10 mg/l; Median: 86,85 mg/l). Ebenfalls lag der Kreatinin-Wert in der nT-Gruppe (1,72 mg/dl; STD: ±1,98 mg/dl Median: 1,03 mg/dl) 0,22 mg/dl höher als in der T-Gruppe (1,50 mg/dl; STD: ± 1,15 mg/dl; Median: 1,24 mg/dl).

Der Quickwert war in der nT-Kohorte (85,19 %; STD: ± 28,05 %; Median: 95,5 %) um 5,02 Prozentpunkte höher als in der T-Kohorte (80,17 %; STD: ± 18,87 %; Median: 79,5 %). Der aPTT-Wert war in beiden Kohorten fast identisch und betrug 41,87 sec. (nT) bzw. 41,83 sec. (T). Hb. und Hkt. waren in beiden Kohorten annähernd identisch. Der Hb. in der nT-Kohorte betrug 10,48 g/dl (STD: ±1,53 g/dl; Median: 11,05 g/dl) und in der T-Kohorte 10,07 g/dl (STD: ± 2,24 g/dl; Median 9,25 g/dl) (Siehe Tabelle 47 und Tabelle 48).

Tabelle 47 Präoperative Laborparameter (nicht traumatisch)

	CRP (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Quick (%)	aPTT (sec.)	Hb. (g/dl)	Hkt. (%)
N	19	17	16	15	18	18
Mittelwert	123,53	1,72	85,19	41,87	10,48	31,24
Median	81,60	1,03	95,50	30,00	11,05	32,15
Std.-Abweichung	113,75	1,98	28,05	38,81	1,54	4,51
Minimum	2,40	,40	16,00	25,00	8,10	24,40
Maximum	415,90	8,79	124,00	180,00	13,60	38,80

Tabelle 48 Präoperative Laborparameter (traumatisch)

	CRP (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Quick (%)	aPTT (sec.)	Hb. (g/dl)	Hkt. (%)
N	6	4	6	6	6	6
Mittelwert	111,09	1,50	80,17	41,83	10,07	29,48
Median	86,85	1,23	79,50	33,50	9,25	27,20
Std.-Abweichung	123,10	1,15	18,87	23,39	2,24	7,29
Minimum	,80	,48	53,00	24,00	8,50	24,50
Maximum	257,60	3,06	101,00	87,00	14,50	43,80

3.2.2.7 Anästhesie

Die am häufigsten angewandte Anästhesieform war die balancierte Anästhesie, diese wurde im Rahmen von 10 (45,46 %) Amputationen angewandt. Die zweithäufigste Anästhesieform war die total intravenöse Anästhesie (TIVA) in fünf Fällen (22,73 %). Die periphere Regionalanästhesie wurde vier Mal (18,18 %) angewandt. Eine Spinalanästhesie sowie ein regionales Katheterverfahren wurden jeweils einmal (4,55 %) angewandt. In 5 Fällen (18,52 %) war kein Anästhesieverfahren in den Narkoseprotokollen angegeben. Somit lag der Anteil an Allgemeinanästhesien bei 68,19 % und bei 31,83 % für Regionalanästhesien.

In der Kohorte der nT Patienten konnten 16 von 20 Narkoseprotokolle bezüglich der Narkoseart ausgewertet werden. Die balancierte Anästhesie war mit 7 Fällen (43,75 %) die am häufigsten angewandte Anästhesieform. Die periphere Regionalanästhesie wurde in 4 Fällen (25,00 %) angewandt. Eine TIVA wurde dreimal (18,75 %) durchgeführt. In vier Fällen (25,00 %) waren keine Einträge in den Narkoseprotokollen vorhanden.

In der T-Kohorte waren sechs von sieben Protokolle vollständig. Die balancierte Narkose wurde in drei Fällen (50,00 %) angewandt, gefolgt von der TIVA in zwei Fällen (33,33 %) und der Spinalanästhesie in einem Fall (16,67 %) (Siehe Abbildung 12).

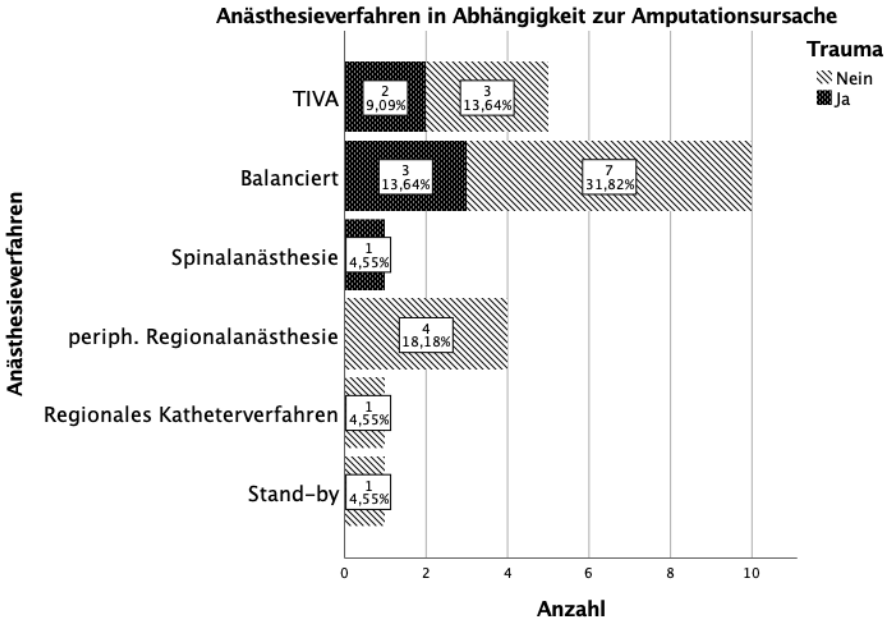


Abbildung 12 Anästhesieverfahren in Abhängigkeit der Amputationsursache

Bei einer Amputation auf der Höhe des Oberschenkels wurde in zwei Fällen eine balancierte Narkose (66,67 %) und in einem Fall (33,33 %) eine periphere Regionalanästhesie durchgeführt. Bei der Amputation auf Höhe des Knies erfolgte eine Amputation unter TIVA (50,00 %) und eine Amputation unter Stand-by (50,00 %).

Amputationen auf Höhe des Unterschenkels wurden in der Mehrzahl der Fälle (n = 5) in balancierte Anästhesie durchgeführt (38,46 %) gefolgt von einer TIVA in vier Fällen (30,77 %). In drei Fällen (23,08 %) wurde ein peripheres Regionalanästhesieverfahren angewandt und lediglich einmal eine Spinalanästhesie (7,69 %). Bei einer Amputation auf Höhe des Fußes wurde in zwei Fällen eine balancierte Narkose durchgeführt (66,67 %) und in einem Fall ein regionales Katheterverfahren (33,33 %) (Siehe Abbildung 13).

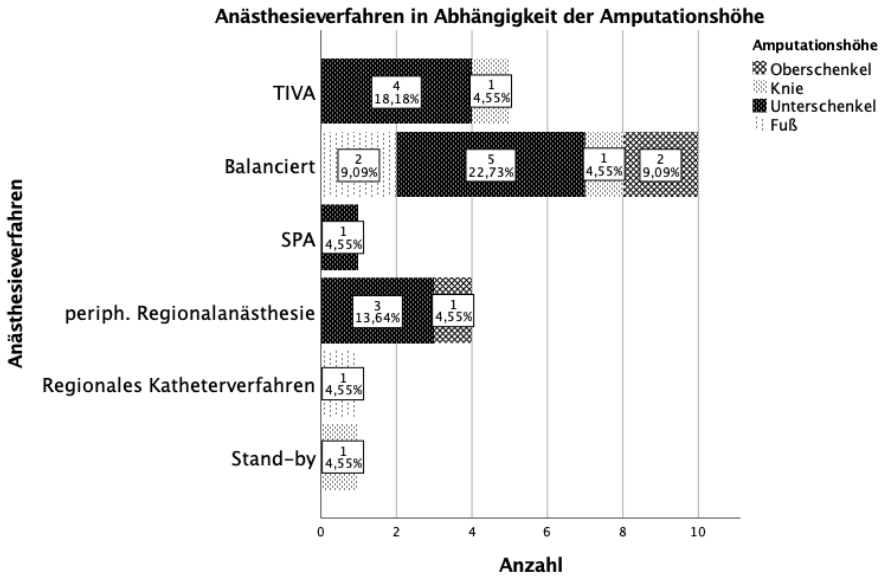


Abbildung 13 Amputationsursache in Abhängigkeit der Amputationshöhe

3.2.2.8 Präoperative Schmerzstärke

In der Befragung der Patienten bzgl. ihrer subjektiven Einschätzung der präoperativen Schmerzen (numerische Rating-Skala (NRS) von 0 – 10) gaben 24 (88,89 %) von 27 Patienten Auskunft. 11 Personen (45,83 %) gaben an, dass sie vor der Operation keine Schmerzen verspürt hätten. Insgesamt gaben 10 (41,66 %) Patienten an, dass sie Schmerzen im oberen Bereich der NRS-Skala verspürt hätten (NRS ≥ 7). Der Median der präoperativen Schmerzstärke betrug 5,0 (Siehe Tabelle 49).

Tabelle 49 präoperative Schmerzstärke (retrospektiv)

		N	Prozent
Schmerzstärke präoperativ	0	11	45,83%
	1	0	0,00%
	2	0	0,00%
	3	0	0,00%
	4	0	0,00%
	5	2	8,33%
	6	1	4,17%
	7	1	4,17%
	8	5	20,83%
	9	2	8,33%
	10	2	8,33%
	Gesamt	24	100,00%

3.2.2.9 Postoperative Schmerzstärke

Die Ergebnisse zu der Befragung der postoperativen Schmerzen waren deutlich heterogener. Insgesamt beantworteten 23 (85,19 %) von 27 Patienten die Frage zu postoperativen Schmerzen. Keinen Schmerzen verspürte (eigenen Angaben zufolge) lediglich ein Proband (4,35 %) nach der Operation. Nach dem Eingriff gaben 11 (57,83 %) Personen einen NRS ≥ 7 an. Der Median betrug ebenfalls 5,0 (Siehe Tabelle 50).

Tabelle 50 Befragung zur postoperative Schmerzstärke (retrospektiv)

		N	Prozent
Schmerzstärke postoperativ	0	1	4,35%
	1	1	4,35%
	2	0	0,00%
	3	4	17,39%
	4	2	8,70%
	5	4	17,39%
	6	0	0,00%
	7	4	17,39%
	8	1	4,35%
	9	2	8,70%
	10	4	17,39%
	Gesamt	23	100,00%

3.2.2.10 Perioperative Schmerztherapie

Im perioperativen Setting erhielten insgesamt 14 (51,85 %) von 27 Patienten einen Schmerzkatheter. In der nT-Kohorte lag der Anteil bei 13 Patienten (65,00 %). In der T-Kohorte erhielt lediglich ein Patient (14,29 %) einen Schmerzkatheter.

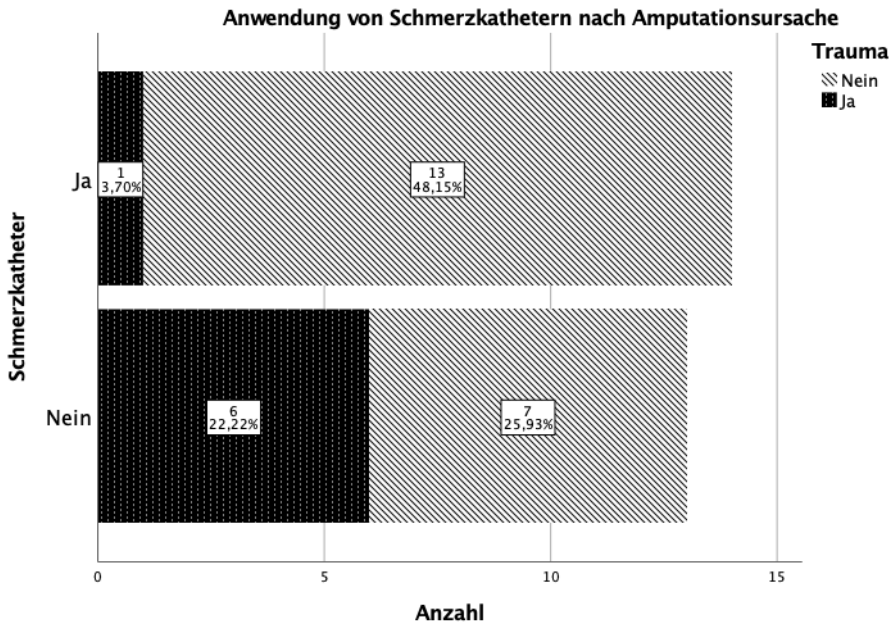


Abbildung 14 Anwendung von Schmerzkathetern in Abhängigkeit der Amputationsursache

3.2.2.10.1 Lage des Schmerzkatheters

Von den insgesamt 14 Patienten lagen fünf vollständige Schmerzprotokolle vor. Am häufigsten bestand ein Block des N. ischiadicus und N. femoralis in 46,15 % der Fälle (n = 6). Am zweithäufigsten wurde des N. ischiadicus in Kombination mit dem N. saphenus geblockt, mit einer Häufigkeit von 30,77 % (n = 4). Ein isolierter Block des N. ischiadicus wurde in zwei Fällen durchgeführt (15,38 %), in einem Fall (7,69 %) wurde der isolierter Block des N. femoarlis durchgeführt. In 13 Fällen (48,15 %) bestanden keine Angaben (Siehe Tabelle 51).

Tabelle 51 Lage des Schmerzkatheters

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	N.ischiadicus + N.femoralis	6	22,22	46,15
	N.ischiadicus + N.saphenus	4	14,81	30,77
	N.ischiadicus	2	7,41	15,38
	N.femoralis	1	3,70	7,69
	Gesamt	13	48,15	100,00

Bei Amputation auf Höhe des Knies wurde in einem Fall (100,00 %) isoliert der N. ischiadicus blockiert. Bei Amputation auf Höhe des Unterschenkels erfolgte in vier Fällen (44,44 %) eine Blockade des N. ischiadicus in Kombination mit dem N. femoralis. In drei Fällen (33,33 %) erfolgte eine Blockierung des N. ischiadicus kombiniert mit dem N. saphenus und jeweils in einem Fall (11,11 %) die isolierte Blockierung des N. ischiadicus bzw. des N. femoralis. Bei Amputation auf Höhe des Fußes wurde in einem Fall (100,00 %) die Blockierung des N. ischiadicus in Kombination mit dem N. femoralis durchgeführt (Siehe Tabelle 52).

Tabelle 52 Lage des Schmerzkatheters in Abhängigkeit zur Amputationshöhe

		Lage des Schmerzkatheters			
		N.ischiadicus + N.femoralis	N.ischiadicus + N.saphenus	N.ischiadicus	N.femoralis
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Amputaionshöhe	Knie	0	0	1	0
	Unterschenkel	4	3	1	1
	Oberschenkel	2	0	0	0
	Fuß	0	1	0	0

3.2.2.10.2 Liegedauer des Schmerzkatheters und Wahl des Lokalanästhetikums

Die durchschnittliche Liegedauer des Schmerzkatheters betrug 5,20 Tage (STD ± 0,84 Tage; Min.: 4,0 Tage; Max.: 6,0 Tage) (Siehe Tabelle 53).

Tabelle 53 Liegedauer des Schmerzkatheters

Liegedauer des Schmerzkatheters (Tage)					
N	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
5	5,20	,84	5,00	4,00	6,00

Als Lokalanästhetika wurde ausschließlich Ropivacain und Prilocain verwendet. In den Protokollen waren in zwei Fällen keine Angaben zu den applizierten Substanzen vorhanden. Zur Lokalanästhesie wurde in sieben Fällen (58,33 %) eine Kombination aus Ropivacain und Prilocain genutzt. Als Monopräparat wurde Prilocain dreimal (25,00 %) und Ropivacain zweimal (16,67 %) genutzt.

Tabelle 54 Verwendetes Lokalanästhetikum für den Schmerzkatheter

		Antworten		
		N	Prozent	Prozent der Fälle
Lokalanästhetikum	Ropivacian	9	47,37%	75,00%
	Prilocain	10	52,63%	83,33%

3.2.2.10.3 Verlauf der Schmerzstärke vor und nach Anwendung des Schmerzkatheters

Von fünf Patienten waren die Schmerzen anhand der NRS-Skala dokumentiert. Diese wurden zu Beginn der Schmerzkatheterbehandlung in Ruhe und unter Belastung erhoben. Bevor der Schmerzkatheter entfernt wurde, fand eine letztmalige Einschätzung statt. In Ruhe gab lediglich ein Patient (20,00 %) Schmerzfreiheit an. Die anderen Patienten hatten eine Schmerzstärke unterhalb von fünf auf der NRS-Skala angegeben. Vor Entfernung des Schmerzkatheters gaben alle Patienten einen NRS-Wert < 3 (in Ruhe) an, zwei Patienten waren schmerzfrei. Unter Belastung hatten die Patienten am Anfang deutlich mehr Schmerzen. Vier Patienten hatten einen Wert von < 6 auf der NRS-Skala, ein Patient erreichte einen Wert von sieben. Zusätzlich wurde vor der Entfernung des Schmerzkatheters die Schmerzstärke unter Belastung erfragt, hierbei gaben alle Patienten einen NRS-Wert < 4 (unter Belastung) an und ein Patient war schmerzfrei. Beim Vergleich des Medians zwischen der Schmerzstärke in Ruhe jeweils am Anfang und am Ende der Behandlung ergibt sich eine Reduktion um einen Punkt von 2 auf 1 auf der NRS-Skala. Der Median zwischen der Schmerzstärke unter Belastung sinkt um zwei Punkte von 4 auf 2 auf der NRS-Skala. Somit ließ sich ein deutlicher Trend in der Schmerzreduktion beobachten, vor allem unter Belastung. Durch den liegenden Schmerzkatheter zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke in Ruhe zwischen dem Beginn (Median 2,0) und dem Ende der Therapie (Median 1,0) (asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -2.041$, $p = 0.041$, $n = 5$). Die Effektstärke lag bei r = 0,91 und entspricht nach Cohen (1992) einem starken Effekt. Diese Reduktion wurde ebenfalls für die Wirkstärke des Schmerzkatheters unter Belastung beobachtet. Der Median vor der Anwendung betrug 4,0 und nach der Anwendung 2,0. Der asymptotische Wilcoxon-Test ergab: $z = -2.032$, $p = 0.042$, $n = 5$. Die Effektstärke betrug r = 0,91, somit kann von einem starken Effekt nach Cohen (1992) ausgegangen werden (Siehe Abbildung 15 und Abbildung 16).

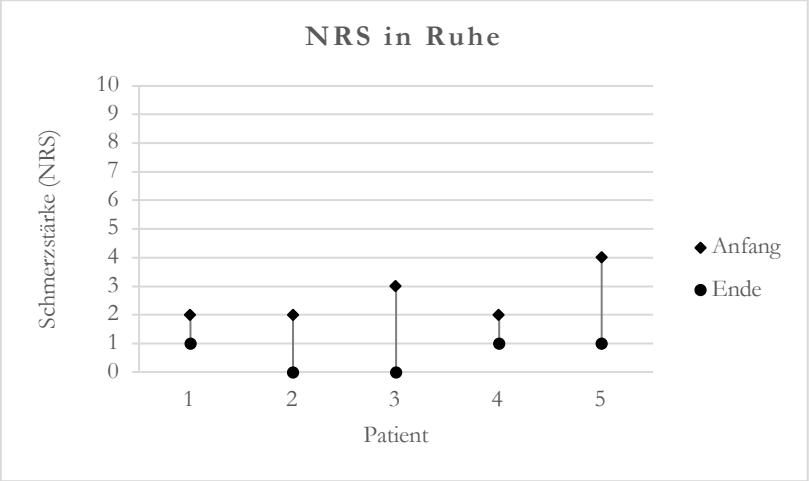


Abbildung 15 NRS in Ruhe bei liegendem Schmerzkatheter

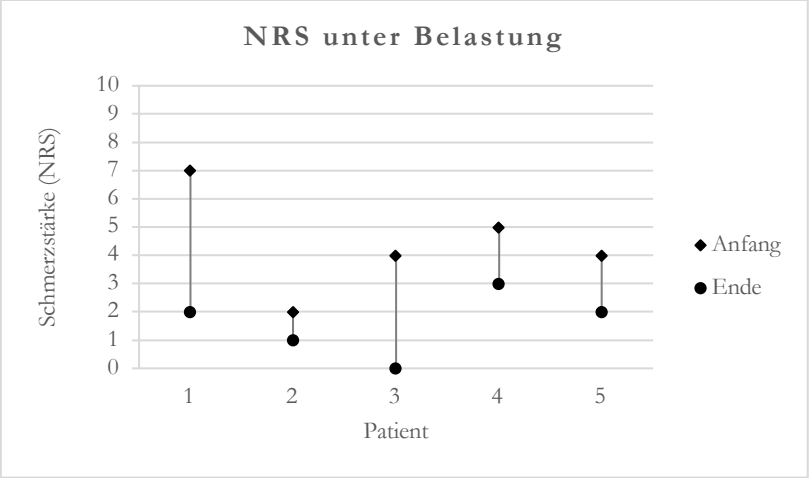


Abbildung 16 NRS unter Belastung bei liegendem Schmerzkatheter

3.2.3 Ergebnisse der longitudinalen Schmerzanalyse

3.2.3.1 Medikamente bei Entlassung

Bei Entlassung nahmen 16 (59,26 %) von 27 Patienten Medikamente ein. Insgesamt nahmen 14 Personen (51,85 %) von 27 bei ihrer Entlassung Schmerzmittel ein. Von denen nahmen sieben Patienten (50,00 %) opioidhaltige Arzneimittel ein (Oxycodon, Morphin, Tramadol). Nicht-opioide Schmerzmittel erhielten neun von 14 Patienten (64,28 %). Antikonvulsiva erhielten sechs von 16 Personen (37,50 %). Hierbei entfielen 83,33 % auf Pregabalin (n = 5) und lediglich 16,67 % (n = 1) auf Gabapentin. Antidepressiva wurden von drei Personen (11,11 %) eingenommen. Zwei Patienten nahmen Amitriptylin und eine Person Mirtazapin. Benzodiazepine wurden von zwei Personen (7,41 %) eingenommen, jeweils einmal Lorazepam und Tetrazepam. Vergleicht man den prozentualen Anteil an Schmerzmitteln zwischen den gegenwärtigen Medikamenten (oben) und der Medikation bei Entlassung, fällt eine deutliche Reduktion um - 33,33 % (51,85 % vs. 18,52 %) der Schmerzmittel auf. Zudem verringerte sich der Anteil von

opioidhaltigen Arzneimitteln um - 30,00 % in der gegenwärtigen Medikation (89,0 % vs. 50,0 % Patienten). Des Weiteren ist ein leichter Rückgang im Bereich der Antikonvulsiva (22,22 % vs. 14,81 %), Antidepressiva (11,11 % vs. 7,41 %) und von Benzodiazepinen (7,41 % vs. 3,70 %) zu verzeichnen (siehe Tabelle 55 und Tabelle 56).

Tabelle 55 Medikamentengruppen bei Entlassung

	Ja		Nein	
	N	Prozent	N	Prozent
Schmerzmittel	14	51,85%	13	48,15%
Antikonvulsiva	6	22,22%	21	77,78%
Antidepressiva	3	11,11%	24	88,89%
Benzodiazepin	2	7,41%	25	92,59%

Tabelle 56 Aufschlüsselung der Medikamente bei Entlassung

	Medikamente
	N
Ibuprofen	2
Paracetamol	6
Metamizol	6
Morphin	1
Oxycodon	5
Tramadol	1
Gabapentin	1
Pregabalin	5
Amitryptilin	2
Mirtazapin	1
Lorazepam	1
Temazepam	1

3.2.3.2 Aktuelle Schmerzstärke

Die Frage zu aktuellen Schmerzstärke beantworteten 26 Probanden (96,30 %). Von diesen verspürten neun Patienten (34,62 %) zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Schmerzen. Ein Großteil der Patienten (n = 19) berichtete von einer Schmerzstärke < 5 auf der NRS-Skala. Sieben Patienten gaben eine Schmerzstärke ≥ 5 auf der NRS-Skala an. Insgesamt war zu beobachten, dass der Median bei 2,0 lag. Somit litten weniger Patienten an starken Schmerzen im Vergleich zur postoperativen Schmerzstärke (siehe Tabelle 57).

Tabelle 57 aktuelle Schmerzstärke

		N	Prozent
Schmerzstärke heute	0	9	34,62%
	1	1	3,85%
	2	5	19,23%
	3	2	7,69%
	4	2	7,69%
	5	4	15,38%
	6	1	3,85%
	7	0	0,00%
	8	1	3,85%
	9	0	0,00%
	10	1	3,85%
	Gesamt	26	100,0%

3.2.3.3 Vergleich zwischen postoperativer Schmerzstärke und gegenwärtiger Schmerzstärke

Es ergab sich eine hochsignifikante Reduktion ($p < 0{,}001$) der gegenwärtigen Schmerzstärke im Vergleich zur postoperativen Schmerzstärke. Betrachtet man die Schmerzfreiheit zwischen dem postoperativen Zustand und dem heutigen Zustand, so zeigte sich, dass gegenwärtig 30,27 % mehr Patienten schmerzfrei sind. Insbesondere zeigte sich ein Rückgang von 40,13 % im Bereich der starken Schmerzen (NRS ≥ 7). Der Median der Schmerzstärke sank um 3 Einheiten von fünf (postoperativ) auf zwei (gegenwärtig). Der asymptotische Wilcoxon-Test ergab: $z = -3.582$, $p = 0{,}000341$, $n = 23$. Die Effektstärke betrug $r = 0{,}51$, somit kann von einem starken Effekt nach Cohen ausgegangen werden.

3.2.3.4 Differenzierte Betrachtung amputationsbezogener Schmerzen

Insgesamt gaben 77,78 % (n = 21) der Probanden an, unter Postamputationsschmerzen (Phantom- und/oder Stumpfschmerzen) zu leiden. Lediglich 22,22 % (n = 6) gaben weder Phantom- noch Stumpfschmerzen an. Der isolierte Phantomschmerz war in 37,04 % (n = 10) der am häufigsten angegebene amputationsbezogene Schmerz. Einen isolierten Stumpfschmerz verspürten 7,41 % (n = 2) der 27 Patienten. Ein Drittel der Probanden litt an einer Kombination aus Phantom- und Stumpfschmerzen (n = 9). Vergleicht man die Postamputationsschmerzen zwischen der nT-Kohorte und der t-Kohorte, so zeigt sich, dass die nT-Kohorte 8,57 % mehr amputationsbezogene Schmerzen angegeben hat. Das Vorhandensein von isolierten Phantomschmerzen wurde in der nT-Kohorten etwas häufiger als in der t-Kohorte angegeben. Ein Unterschied bestand im Vorhandensein von isolierten Stumpfschmerzen. Dieser wurde in der nT-Kohorte mit 10,00 % (n = 2) angegeben, wohingegen niemand in der t-Kohorte an Stumpfschmerzen litt.

Tabelle 58 Postamputationsschmerz aufgeschlüsselt nach Amputationsursache

		Postamputationsschmerz								
		nicht vorhanden		Phantomschmerz		Stumpfschmerz		Kombination		Gesamt
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl
Trauma	kein Trauma	4	20,00%	7	35,00%	2	10,00%	7	35,00%	20
	trauma	2	28,57%	3	42,86%	0	0,00%	2	28,57%	7
	Gesamt	6	22,22%	10	37,04%	2	7,41%	9	33,33%	27

3.2.3.5 Schmerzattacken

Zusätzlich wurde nach der Anzahl der unkontrollierbaren, einschießenden Schmerzattacken gefragt. Hierbei gaben 81,48 % der Patienten (n = 22) an, regelmäßig Schmerzattacken zu verspüren. Von diesen gaben neun Patienten (40,91 %) an, einmal am Tag Schmerzattacken zu verspüren und drei Patienten sogar mehrfach täglich (13,64 %). Mehrfach wöchentlich verspürten nach eigenen Angaben fünf Patienten (22,73 %) Schmerzattacken. Drei Patienten (13,64 %) berichteten von monatlich auftretenden Schmerzattacken. Fünf Personen (18,52 %) gaben keine Auskunft über die Häufigkeit von Schmerzattacken.

Tabelle 59 Häufigkeit der Schmerzattacken

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	mehrfach täglich	3,0	11,11	13,64
	einmal täglich	9,0	33,33	40,91
	einmal wöchentlich	2,0	7,41	9,09
	mehrfach wöchentlich	5,0	18,52	22,73
	einmal monatlich	3,0	11,11	13,64
	Gesamt	22,0	81,48	100,00
Fehlend	System	5,0	18,52	
Gesamt		27,0	100,00	

3.2.3.6 Prävalenz amputationsbezogener Schmerzen

Die Prävalenz der amputationsbezogenen Schmerzen lag bei 77,78 % ($P = \frac{21}{27} \cdot 100$). Für den Phantomschmerz betrug die Prävalenz 70,37 % ($P = \frac{19}{27} \cdot 100$) und für den Stumpfschmerz 47,37 % ($P = \frac{9}{19} \cdot 100$).

3.2.4 Korrelationsanalyse

1. Zusammenhang zwischen den Schmerzmitteln bei Entlassung und Phantom- /Stumpfschmerzen.

   Hierbei zeigte sich eine exakte Signifikanz von 0,39. Somit wurde kein Zusammenhang zwischen der Gabe von Schmerzmitteln und der Chronifizierung von Phantomschmerzen berechnet. Für den Zusammenhang zwischen der Schmerzmittelgabe bei

Entlassung und Stumpfschmerzen ergab die exakte zweiseitige Signifikanz einen Wert von p = 0,23.

2. Zusammenhang zwischen dem Einsatz eines Schmerzkatheters und Phantom-/Stumpfschmerzen.
   Im exakten Test nach Fisher ergab sich p = 1,00 für Phantomschmerzen und p = 1,00 für Stumpfschmerzen. Somit besteht keine signifikante Korrelation zwischen dem Einsatz eines Schmerzkatheters und der Entstehung von Phantom- oder Stumpfschmerzen.

3. Einfluss von opioidhaltigen Arzneimitteln in der aktuellen Medikation und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen und Stumpfschmerzen.
   Hierbei ergab sich eine Korrelation mit Signifikanz von p = 1,00. Somit besteht kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von opioidhaltigen Schmerzmitteln und der Reduktion von Phantomschmerzen. Für den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein vom Stumpfschmerzen und opioidhaltigen Schmerzmitteln betrug die Signifikanz p = 0,06. Somit besteht ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der aktuellen Gabe von opioidhaltigen Schmerzmitteln und dem Vorhandensein von Stumpfschmerzen.

4. Einfluss von Antikonvulsiva, Antidepressiva und Benzodiazepinen in der aktuellen Medikation und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen oder Stumpfschmerzen.
   Für die Korrelation zwischen Phantomschmerz und Antikonvulsiva (1), Antidepressiva (2) und Benzodiazepin (3) ergaben sich jeweils ein p (1) = 0,29, p (2) = 0,51 und p (3) = 1,00. Es besteht somit keine Korrelation zwischen Phantomschmerzen und den oben genannten Parametern. Für die Korrelation zwischen Stumpfschmerzen und Antikonvulsiva (1) sowie Antidepressiva (2) ergaben sich p (1) = 1,00, p (2) = 0,513, p (3) = 0,169. Da keiner der Patienten mit Stumpfschmerzen ein Benzodiazepin eingenommen hatte, konnte keine Korrelation berechnet werden. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen Antikonvulsiva oder Antidepressiva.

5. Zusammenhang zwischen der Gabe von Antikonvulsiva, Antidepressiva und Benzodiazepine bei Entlassung sowie der Chronifizierung von Phantomschmerzen.
   Das Ergebnis lag bei p = 1,00 für Antikonvulsiva, für Antidepressiva p = 0,54 und für die Gabe von Benzodiazepinen bei p = 1,00. Es besteht kein signifikanter

Zusammenhang zwischen der postoperativen Gabe von Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Benzodiazepinen und der Chronifizierung von Phantomschmerzen.

6. Zusammengang zwischen der Prothesennutzungsdauer und Phantomschmerzen.
   Aufgrund der Größe der Stichprobe wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt, hierbei ergab sich eine zweiseitige Signifikanz von $p \geq 0{,}05$. In unserer Studie besteht keine signifikante Korrelation zwischen der Prothesennutzungsdauer und der Verhinderung von Phantomschmerzen. Ein Zusammenhang zwischen Tragedauer und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen konnte nicht nachgewiesen werden ($p \geq 0{,}05$).

7. Zusammenhang zwischen der Amputationsursache und Phantom- oder Stumpfschmerzen.
   Hierbei ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Amputationsursache (traumatisch oder nicht traumatisch) und Phantomschmerzen ($p = 0{,}94$) bzw. Stumpfschmerzen ($p = 0{,}39$).

8. Zusammenhang zwischen der OP-Dauer und Phantom- oder Stumpfschmerzen
   Es bestand weder eine signifikante Korrelation zwischen der Operationsdauer und der Phantomschmerzen ($p = 0{,}49$) noch zwischen der Operationsdauer und der Stumpfschmerzen ($p = 0{,}09$)

9. Zusammenhang zwischen der Liegedauer bis zur Amputation und Phantom- bzw. Stumpfschmerzen.
   Hierbei zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Liegedauer bis zur Amputation und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen ($p = 0{,}29$). Ebenfalls bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Liegedauer bis zur Amputation und dem Vorhandensein vom Stumpfschmerzen ($p = 0{,}07$).

10. Zusammenhang zwischen präoperativ erhobenen Laborparametern und dem Auftreten von Phantom- bzw. Stumpfschmerzen.
    Diese Untersuchung ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem präoperativen CRP-Wert und dem Auftreten von Phantomschmerzen, $p = 0{,}029$. Hierbei lässt sich mittels Eta-Quadrat eine Varianz von 19,18 % erklären. Bei den übrigen Laborparametern (Kreatinin, Quick, aPTT, Hb., und Hkt.) bestand kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Phantom- bzw. Stumpfschmerzen, $p \geq 0{,}05$.

Tabelle 60 Test der Zwischensubjekteffekt

Abhängige Variable: präoperativer CRP

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	59298,81[a]	1	59298,81	5,454	,029
Konstanter Term	420410,55	1	420410,55	38,666	<,001
Phantomschmerzen	59298,81	1	59298,81	5,454	,029

[a.] R-Quadrat = ,192 (korrigiertes R-Quadrat = ,157)

Tabelle 61 Abhängigkeit zwischen präoperativen CRP und Phantomschmerzen

Richtungsmaße

			Wert
Nominal bezüglich Intervall	Eta	präoperativer CRP abhängig	,438
		Phantomschmerzen abhängig	1,000

11. Zusammenhang zwischen dem Anästhesieverfahren und Phantom-/ Stumpfschmerzen.

    Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Wahl des Anästhesieverfahrens (TIVA, balanciert, SPA, regionales Katheterverfahren, periphere Regionalanästhesie) und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen ($p = 0{,}08$). Auch besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anästhesieverfahren und Stumpfschmerzen ($p = 0{,}67$).

12. Zusammenhang zwischen Schmerzstärke und Einschränkung der Lebensqualität.

    In der Analyse zeigte sich, dass die Einschränkung der Lebensqualität signifikant mit der Schmerzstärke korrelierte, $r_s = 0{,}420$, $p = 0{,}037$, $n = 25$. Dabei handelt es sich nach Cohen (1992) um einen mittleren Effekt. Für die vorliegende Korrelation beträgt der Anteil der gemeinsamen Varianz 17,64 %.

13. Zusammenhang zwischen der präoperativen Schmerzstärke und der Entstehung von Phantomschmerzen und Stumpfschmerzen.

    Die näherungsweise Signifikanz betrug $p = 0{,}70$. Es bestand somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der präoperativen Schmerzstärke und der Entstehung von Phantomschmerzen. Es bestand ebenfalls kein Zusammenhang zwischen präoperativem Schmerz und Stumpfschmerzen ($p = 0{,}33$).

14. Zusammenhang zwischen präoperativen/postoperativen Schmerzen und den aktuellen Schmerzen.

In unserem Datensample ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der heutigen Schmerzstärke und der präoperativen Schmerzstärke (p = 0,631) bzw. der postoperativen Schmerzstärke (p = 0,116).

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.3.1 Retrospektiver Arm

Im retrospektiven Arm der Studie wurden 164 Probanden eingeschlossen. Von diesen waren 28,05 % weiblich und 71,95 % männlich. Das Durchschnittsalter betrug 65,87 Jahre. Im Durchschnitt waren die weiblichen Teilnehmer 2,37 Jahre älter als die männlichen Teilnehmer. Der Anteil der Probanden mit traumatisch bedingter Amputation betrug 12,20 % im Vergleich zu 87,80 %, ohne traumatische bedingte Amputation. Im Schnitt waren die Probanden mit einer traumatisch bedingten Amputation 19,32 Jahre jünger als die Probanden in der Kohorte ohne traumatisch bedingte Amputation.

Von den 164 Probanden litten 79,27 % an Komorbiditäten und im Schnitt hatte jeder Proband 2,38 Komorbiditäten. Die häufigste war die Atherosklerose (76,92 %) gefolgt von Diabetes mellitus (46,15 %) und arterieller Hypertonie (45,38 %).

Insgesamt wurden 30,49 % der Amputationen oberhalb des Knies und 55,48 % unterhalb des Knies durchgeführt. Das Verhältnis zwischen den Operationsseiten war nahezu ausgeglichen, im Schnitt wurden 6,10 % mehr Amputationen auf der rechten Seite durchgeführt.

Die durchschnittliche Gesamtliegedauer bis zur Entlassung betrug 43,51 Tage und 19,52 Tage bis zur Amputation. Bei nicht traumatischen Amputationen reduzierte sich die Gesamtliegedauer bis zur Entlassung um 1,75 % (- 0,77 Tage) und bis zur Amputation um 0,92 % (- 0, 18 Tage). In der Kohorte mit traumatisch bedingter Amputation stieg die Gesamtliegedauer bis zur Entlassung um 12,85 % (+5,59 Tage) und die Dauer bis zur Amputation um 6,81 % (+1,33 Tage).

3.3.2 Prospektiver Arm

Im prospektiven Arm der Studie wurden 27 Probanden eingeschlossen. Von diesen waren 25,93 % weiblich und 74,07 % männlich. Das Durchschnittsalter betrug 63,44 Jahren. Im Durchschnitt waren die weiblichen Teilnehmer 14,49 Jahre jünger als die männlichen Teilnehmer. Der Anteil der Probanden mit traumatisch bedingter Amputation betrug 25,93 % im Vergleich zu 74,07 % ohne traumatische bedingte Amputation. Im Schnitt waren die Probanden mit einer traumatisch bedingten Amputation 7,16 Jahre jünger als die Probanden in der Kohorte ohne traumatisch bedingte Amputation. Hierbei besteht kein signifikanter Zusammenhang

zwischen der Amputationsursache und dem Vorhandensein von Phantom- und/oder Stumpfschmerzen.
Von den 27 Probanden litten 55,56 % an Komorbiditäten. Im Durchschnitt litt jeder Patient an 3,07 Komorbiditäten. Hierbei war die häufigste arterielle Hypertonie mit 46,67 %, gefolgt von koronarer Herzkrankheit mit 33,33 % und Diabetes mellitus mit ebenfalls 33,33 %. Die Kohorte ohne traumatisch bedingte Amputation hatte im Schnitt 17,14 % weniger Komorbiditäten.
In der Kohorte ohne traumatisch bedingte Amputationsursache war die arterielle Hypertonie (41,67 %), gefolgt von chronischer Niereninsuffizienz (33,33 %) und Diabetes mellitus (33,33 %) die häufigste Komorbidität. In der traumatisch bedingten Kohorte war die häufigste Ursache die arterielle Hypertonie mit 66,67 %.

Von den 27 Probanden besitzt ein Großteil (96,30 %) eine Prothese. Diese wird von 68,00 % über acht Stunden pro Tag getragen, bei den Probanden mit traumatischer Amputationsursache von allen (100,00 %). Es konnte dabei keine Korrelation zwischen der Prothesennutzungsdauer und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen bzw. von Stumpfschmerzen nachgewiesen werden. Fast alle Probanden empfanden eine Einschränkung in ihrer Lebensqualität (92,59 %). Knapp die Hälfte (48,00 %) gab sogar eine massive Einschränkung ihrer Lebensqualität an. Zudem bestand bei 80,00 % der Probanden eine eingeschränkte Gehfähigkeit bzw. fehlende Gehfähigkeit. Ohne Einschränkung waren 20,00 % mobil. Autofahren war noch bei 61,54 % der Teilnehmer möglich. Zwischen der aktuellen Schmerzstärke und der Einschränkung der Lebensqualität bestand keine signifikante Korrelation ($p = 0,037$).

In beiden Kohorten waren die Amputationshöhe unterhalb des Knies die am häufigsten durchgeführte (70,37 %). Oberhalb des Knies wurden lediglich 14,81 % der Amputationen durchgeführt.

Die durchschnittliche Liegedauer bis zur Entlassung betrug in der nT-Kohorte 39,45 Tage und bis zur Amputation 14,30 Tage. Im Schnitt wurden die Probanden in der T-Kohorte 0,59 Tage früher entlassen. Die Dauer bis zur Amputation reduzierte sich um 2,30 Tage. Bezogen auf die Operationsdauer betrug diese im Durchschnitt 115,39 Minuten in der nT-Kohorte und war in der t-Kohorte 22,04 Minuten länger. Vergleicht man die Operationsdauer bei der Amputation auf Höhe des Knies, so dauerte die Operation in der t-Kohorte im Schnitt 84,50 Minuten länger als in der nT-Kohorte. Bei der Amputation auf Höhe des Unterschenkels betrug die Operationsdauer im Schnitt 23,13 Minuten länger als in der t-Kohorte. Es bestand dabei keine

signifikante Korrelation zwischen der OP-Dauer oder der Liegedauer bis zur Entlassung und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen. Dasselbe Ergebnis bestand im Zusammenhang mit Stumpfschmerzen.

Im Vergleich der präoperativen Laborparameter der t- Kohorte zeigte sich der CRP-Wert um 12,44 mg/l, das Kreatinin um 0,22 mg/dl, der Quick um 5,02 %, die aPTT um 0,04 sec, der Hb. um 0,41 g/dl und der Hkt. um 1,76 % niedriger als in der nT-Kohorte. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine signifikante Korrelation ($p = 0,0299$) zwischen dem präoperativen CRP-Wert und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen besteht. Ein Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und Stumpfschmerzen konnten nicht nachgewiesen werden. Die anderen präoperativen Parameter ergaben ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang.

Präoperativ hatte ein Teil (45,83 %) der Probanden, zumindest in der Retrospektive, keine Schmerzen. Zehn Patienten (41,67 %) berichteten jedoch von Schmerzen ≥ 7 auf der NRS. Im Median betrug der präoperative Schmerz fünf Punkte. Postoperativ waren lediglich 4,35 % der Probanden schmerzfrei. Insgesamt kam es postoperativ zu einer leichten Reduktion der Schmerzen ≥ 7 auf der NRS-Skala. Jedoch hatten postoperativ insgesamt mehr Probanden Schmerzen als präoperativ (+ 41,48 %). Es bestand dabei kein signifikanter Zusammenhang zwischen den präoperativen Schmerzen und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen und/oder Stumpfschmerzen. Im Vergleich zwischen der postoperativen Schmerzstärke und der gegenwärtigen Schmerzstärke berichteten die Patienten von einer hochsignifikanten Reduktion der Schmerzen (- 3 im Median).
Die am häufigsten angewandte Anästhesieform war die balancierte Narkose (45,46 %). Diese wurde vor allem bei Amputationen auf Höhe des Unterschenkels eingesetzt gefolgt von Amputationen am Oberschenkel und Fuß. An zweiter Stelle befand sich die total intravenöse Anästhesie (22,73 %), welche am zweithäufigsten bei Amputationen auf Höhe des Unterschenkels eingesetzt wurde. Die periphere Regionalanästhesie (18,18 %) ist das am dritthäufigsten angewandte Anästhesieverfahren bei der Amputation auf Höhe des Unterschenkels. An letzter Stelle befand sich die Spinalanästhesie (Unterschenkel) und das regionale Katheterverfahren (Fuß) mit 4,55 %. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Wahl des Anästhesieverfahren und dem Vorhandensein von Phantom- und/oder Stumpfschmerzen.
Im perioperativen Setting erhielten 51,85 % der Probanden einen Schmerzkatheter. Hierbei war der Anteil in der nT-Kohorte doppelt so hoch im Vergleich zur t-Kohorte. Knapp die Hälfte (46,15 %) der Probanden erhielten ein Block des N. ischiadicus in Kombination mit dem N. femoralis, gefolgt von einem Block des N. ischiadicus in Kombination mit dem N. saphenus

(30,77 %). Isolierte Blöcke hatten einen Anteil von 23,07 %. Im Durchschnitt verblieb der Schmerzkatheter 5,20 Tage. Überwiegend (58,33 %) wurde eine Kombination aus den beiden Lokalanästhetika Ropivacain und Prilocain genutzt. Der Anteil an Prilocain als Monopräperat betrug 25,00 % und von Ropivacin 16,67 %. Hierbei bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Nutzung eines Schmerzkatheters und dem Vorhandensein von Phantom- und/oder Stumpfschmerzen. Die Schmerzstärke in Ruhe betrug am Anfang im Median 2,0 Punkte und am Ende 1,0 Punkte. Somit zeigte sich eine signifikante Reduktion um einen Punkt in Ruhe. Die Schmerzstärke unter Belastung betrug am Anfang im Median 4,0 Punkte und am Ende von 2,0 Punkte. Hierbei ergab sich eine signifikante Reduktion um 2,0 Punkte im Median.

Die Prävalenz für den Phantomschmerz betrug 70,37 % und für den Stumpfschmerz 47,37 %. Insgesamt berichteten 19 Probanden (70,37 %) von Phantomschmerzen und/oder 11 Probanden (42,31 %) von Stumpfschmerzen. Ein Großteil der Patienten (81,48 %) litt an unkontrollierbaren einschießenden Schmerzattacken, wobei 40,91 % der Patienten mindestens einmal am Tag an Schmerzattacken litt. Zwischen den prä- und postoperativen Schmerzen bestanden kein signifikanter Zusammenhang zu den heutigen Schmerzen.
Der Vergleich der Medikamenteneinnahme bei Entlassung und der gegenwärtigen Einnahme entsprach einer Steigerung von 3,70 %. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion im Hinblick auf die Verwendung von Schmerzmitteln. Hierbei konnte eine Gesamtreduktion um 33,33 % beobachtet werden. Der Anteil an opioidhaltigen Analgetika war jedoch um 30,00 % im Vergleich zur Entlassung gestiegen.
Im Bereich der Antikonvulsiva wurde eine Reduktion von 22,69 % beobachtet. Ebenfalls sank der Bedarf an Antidepressiva (- 11,34) und Benzodiazepinen (- 8,80 %). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Schmerzmitteln bei Entlassung und dem Vorhandensein von Phantom- und/oder Stumpfschmerzen. Des Weiteren bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Nutzung von opiodhaltigen Arzneimitteln in der aktuellen Medikation und dem Vorhandensein von Phantom- und/oder Stumpfschmerzen. Ebenfalls hatten Antikonvulsiva, Antidepressiva und Benzodiazepine in der aktuellen Medikation weder einen Einfluss auf das Vorhandensein von Phantomschmerzen noch von Stumpfschmerzen.

4 Diskussion

Diese retro- und prospektive Querschnittsstudie hatte den Anspruch, die gegenwärtigen analgetischen Konzepte nach Majoramputationen an der UMG zu analysieren. Die Wahl des Studiendesigns erlaubte die quantitative Auswertung der erfolgten Amputationen an der UMG sowie deren perioperative analgetische Verfahren. In dem prospektiven Studienarm konnte das Outcome der perioperativen Schmerztherapie ermittelt werden.

4.1 Material und Methoden

Die Wahl für eine postalische, schriftliche Einzelbefragung hatte mehrere Gründe. Zum einen fiel der Interviewer als Fehlerquelle weg, zum anderen bestand ein weitaus größeres Maß an Anonymität, wodurch eine erhöhte Ehrlichkeit der Angaben gesichert werden konnte (Albeck und Albeck 2016). Gerade im Hinblick auf das sensible Thema einer Majoramputation hätte es, aufgrund der einzelnen berichteten persönlichen Schicksale, zu einer Beeinflussung des Interviewers gekommen können. Zudem bestand für den Probanden kein Zeitdruck während der Beantwortungen der einzelnen Items, was zu einer erhöhten Motivationslage beitragen kann (Jonkisz et al. 2012). Schlussendlich stellte der kostenökonomische Aspekt des Testverfahrens ein Entscheidungskriterium dar.

Die Erstellung des Fragebogens beruhte auf etablierten Testfragen aus dem MPI-D des SF-36-Health Survey und einem von Winter et al. (2001) verfassten Interview zur Erfassung von Phantom- und Stumpfphänomenen nach Amputation. Es wurden lediglich Ausschnitte dieser Fragebögen genutzt, um die Länge des Gesamtfragebogens zu begrenzen und somit die Bereitschaft der Probanden zu erhöhen. Durch die Kombination aus erstelltem Fragebogen und den Daten der Narkoseprotokolle wurde versucht, ein möglichst detailliertes Bild der Patientenversorgung und deren Auswirkung darzustellen.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Soziodemografische Daten

In der Zeit von 2013 bis 2016 wurde an 164 Patienten eine Majoramputation der unteren Extremität an der UMG durchgeführt. Zum Vergleich erlitten zwischen den Jahren 1983 und 1992 an der UMG 538 Patienten eine Amputation der unteren Extremität (Stinus et al. 1994). Hierbei sind jedoch auch Minoramputationen enthalten. Vergleicht man die absoluten Zahlen der Majoramputationen des statistischen Bundesamtes so fällt eine deutliche Abnahme der Majoramputationen der unteren Extremität auf. Ein weiterer Faktor für unterschiedliche Angaben bezüglich der Häufigkeit von Majoramputationen kann in den regionalen Unterschieden liegen.

So konnte Spoden (2019) in großstädtischen Bereichen eine unterdurchschnittliche Amputationsrate im Vergleich zu ländlichen Bereichen nachweisen.
In unserem Patientenkollektiv war der Anteil der Männer um 4,06 % höher im Vergleich zu den Angaben des statistischen Bundesamts von 2019, dementsprechend lag der Anteil der Frauen darunter. Vergleicht man die Daten von Spoden (2019) im Zeitraum von 2011 bis 2015 und die Daten des Statistischen Bundesamtes von 2018 und 2019, so zeigt sich, dass der Anteil an männlichen Amputierten gestiegen ist (Spoden et al. 2019; Statistisches Bundesamt 2019; Statistisches Bundesamt 2020). In Anbetracht dieser Beobachtung scheint der prozentuale Anteil von Frauen und Männern in unserer Studie im Einklang mit der allgemein beobachteten Entwicklung zu stehen. Der Anteil der Männer im prospektiven Arm betrug 74,07 % und der Anteil der Frauen 25,93 %. Dies entspricht mit einer Abweichung von ca. 3,0 % den Daten von Kern et al. (2009) in der bundesweiten Befragung zur Prävalenz und Risikofaktoren von Phantomschmerzen und Phantomwahrnehmungen in Deutschland.

4.2.2 Systemische Komorbiditäten

Die Datenerhebung bezüglich der Komorbiditäten erfolgte uneinheitlich. Im retrospektiven Arm der Studie wurden die Komorbiditäten anhand von SAP® und ixserv. ermittelt. Die Daten aus dem prospektiven Studienarm basieren ausschließlich auf dem Selbstbericht der Patienten.
In der retrospektiven Studienkohorte gaben 76,92 % an, an Atherosklerose zu leiden, dieser Prozentsatz steht im Einklang mit den Zahlen von Diener et al. (2010) und Dillingham et al. (2002). Diese nannten eine vaskuläre Genese mit 82 – 90 % als häufigste Ursache für eine Majoramputation. Im prospektiven Studienarm hat kein Patient eine Atherosklerose angegeben.
Der hohe Anteil an Patienten (45,15 %) mit einem Diabetes mellitus liegt deutlich über den Zahlen für ganz Deutschland. Im Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance von 2019 wurde die Prävalenz für Diabetes mellitus im Alter zwischen 18- und 79- Jährigen mit 7,2 % angegeben (Christa et al. 2019). Vergleicht man die Prävalenz der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019 nach Altersadjustierung mit unserem Patientenkollektiv (Mittelwert 65,87 Jahre) so lag die Prävalenz in Letzterem im Schnitt 21,9 % höher. Dies spiegelt die erhebliche Bedeutung des Diabetes mellitus als eine Amputationsursache wider.
Im prospektiven Studienarm waren die drei häufigsten Komorbiditäten arterielle Hypertonie (46,67 %), koronare Herzerkrankung (33,33 %) und Diabetes mellitus (33,33 %). Die durchschnittliche Prävalenz im Alter zwischen 60 und 69 Jahren in Deutschland beträgt für die arterielle Hypertonie 54,3 % (Neuhauser et al. 2013). Ein Grund für die Differenz kann an einer nicht diagnostizierten Hypertonie liegen.

Im Schnitt ist dies bei 4 – 7 % der Patienten der Fall (Neuhauser et al. 2013). Auffällig ist der hohe Anteil an Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK). In Deutschland beträgt die Prävalenz für eine KHK im Alter zwischen 60 und 69 Jahren 15,1 % (Gößwald et al. 2013). Diese Daten passen zu dem sehr hohen Anteil an Patienten mit einer Atherosklerose.
In Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass Patienten, die eine Majoramputation der unteren Extremität erlitten, überdurchschnittlich häufig an schweren Komorbiditäten erkrankt sind. Ein Großteil der Patienten in der untersuchten Kohorte der nicht traumatisch bedingten Amputationen war multimorbide und bestätigt damit diese Hypothese.

4.2.3 Prothetische Versorgung

In unserer Studie lag der prozentuale Anteil an Personen, die eine Prothese nutzen, bei 92,59 %. Andere Studien gaben Daten zwischen 92,00 % und 95,00 % an (Dillingham et al. 2001; Hagberg und Brånemark 2001; Webster et al. 2012). Somit ist die Prothesennutzung im internationalen Vergleich einheitlich. Der prozentuale Anteil an Patienten, die ihre Prothese über acht Stunden oder länger pro Tag nutzten, war im Vergleich zu anderen Studien mit 68,00 % relativ gering. In der Studie von Raichle et al. (2008) trugen 84,00 % der Studienteilnehmer ihre Prothese im Schnitt 12,47 Stunden.
Andere Studien konnten zeigen, dass das Tragen der Prothese einen Einfluss auf die Reduktion von Phantom- und Stumpfschmerzen hat. Lotze et al. (1999) untersuchte den Einfluss auf die kortikale Reorganisation durch myoelektrische Prothesen bei 14 Probanden. In dieser Studie wurden jedoch nur Patienten nach einer Amputation an der oberen Extremität untersucht. Hierbei wurde die Kohorte, die eine Prothesennutzungsdauer ≥ 8 Stunden pro Tag mit der Kohorte, die entweder keine Prothese, eine kosmetische Prothese bzw. eine Tragedauer unter acht Stunden hatte, verglichen. Im fMRT untersuchten Lotze et al. (1999) den Vergleich der Lage und des Ausmaßes der kortikalen Repräsentation der Lippenbewegungen in den präzentralen (M1) und postzentralen (S1) Gyri beider Hemisphären. Diese Studie zeigte, dass der häufige und extensive Gebrauch einer myoelektrischen Prothese negativ mit der kortikalen Reorganisation und dem Phantomschmerz, und positiv mit der Reduktion des Phantomschmerzes über die Zeit korreliert. Lotze et al. (1999) postulierte: *„This suggests that the ongoing stimulation, muscular training of the stump and visual feedback from the prosthesis might have a beneficial effect on both cortical reorganization and phantom limb pain"*.
Die Studiengruppe um Dietrich et al. (2012) untersuchte, ob ein zweiwöchiges Training an einer Handprothese, die somatosensorisches Feedback liefert, helfen kann, die Prothesenfunktionalität zu verbessern und Phantomschmerzen zu reduzieren. Die Studie zeigte eine signifikante Steigerung der Funktionalität der Prothese bei alltäglichen Aufgaben.

Darüber hinaus ergab die Studie, dass die Verwendung einer Prothese, die eine somatosensorische Rückmeldung über die Griffstärke gibt, reduzierend auf den Phantomschmerz wirkt.
Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Weiss et al. (2013) unterstützt die Annahme, dass Prothesen mit sensorischem Feedback zu einer Reduktion von Phantomschmerzen führen und eine erhöhte Funktionalität mit sich bringen. Ziel der Studie (n = 18) war der Nachweis der Reduktion von Phantomschmerzen durch die Nutzung einer Prothese mit somatosensorischem Feedback. Mit den Probanden wurden Alltagsziele formuliert, welche durch das Training erreicht werden sollten. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Reduktion des Phantomschmerzes (durchschnittlich - 31 %) und die Funktionalität, getestet anhand der Zielerreichungsskala war signifikant verbessert (durchschnittlich um 75 %).
Preißler et al. (2013) analysierte bei 21 Oberarmamputierten den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Nutzung der Handprothese und der kortikalen Volumenplastizität mittels MRT. Die Probanden beteiligten sich an einem Interview zu den Themen: Phantomschmerz- und -stärke, Prothesennutzung, Lebensbeeinträchtigung und Depression. Bei der Unterteilung der Patientengruppe in Patienten mit starken Phantomschmerzen und solchen mit niedriger bis mittlerer Phantomschmerzen war ein signifikanter Zusammenhang zwischen stärkeren Schmerzen und geringerer Prothesennutzung festzustellen, während die Gruppe mit niedrigen Phantomschmerzen keinen solchen Zusammenhang zeigte. Je mehr die Patienten, die unter starken Phantomschmerzen litten, ihre Prothese benutzten, desto kleiner war das Volumen ihres posterioren parietalen Kortex. Die Autoren konnten nicht schlussfolgern, ob auf die Prothesennutzung weniger Phantomschmerzen folgte oder starker Phantomschmerzen zu einer Abnahme der Prothesennutzung führte.
Dietrich et al. (2018) untersuchte das Phänomen der Schmerzreduktion durch das Nutzen einer Prothese mit somatosensorischem Feedback bei Unterschenkelamputierten (n = 14). Hierfür erfolgte ein tägliches und über zehn Tage andauerndes, standardisiertes Trainingsprogram. Die Studie zeigte eine signifikante Gesamtverringerung der Phantomschmerzen im Verlauf der Trainingsperiode. Die meisten Patienten berichteten über niedrigere Phantomschmerzintensitäten am Ende des Tages, während sie vor dem Training in der Regel maximale Phantomschmerzen erlebt hatten. Auf ähnliche Weise berichteten die meisten Patienten über eine Verringerung der Intensität und Häufigkeit von Phantomschmerzen während des Trainings, aber nicht während der Wartezeit vor dem Training. Als zweites wichtiges Ergebnis gaben die Patienten eine stabilere, bessere Kontrolle des Gehens, insbesondere auf holprigen und weichen Böden, sowie über größere Gehstrecken an.

In der Studie von Raichle et al. (2008) wurden klinische und demografische Faktoren im Zusammenhang mit der Prothesennutzung bei Personen mit Amputation der oberen und unteren Gliedmaßen (ULA bzw. LLA) sowie der Einfluss von Phantomschmerzen und Stumpfschmerzen auf die Prothesennutzung ermittelt. Insgesamt nahmen 752 Probanden mit LLA und 107 Probanden mit ULA an der Umfrage teil. Die Untersuchung ergab, dass ein höherer Prothesengebrauch signifikant mit einer berichteten Abwesenheit von Phantomschmerzen für Teilnehmer mit LLA assoziiert war ($t(624) = -2{,}30$, $p < 0{,}001$). Es bestand keine Assoziation zwischen der Prothesennutzungsdauer und dem Vorhandensein von Stumpfschmerzen. Die Prothesennutzung stand in keinem Zusammenhang mit der Wahrnehmung, dass die Prothesennutzung die Schmerzen beeinflusst (sowohl für Phantom- als auch für Stumpfschmerzen). Zu den Faktoren, die mit einer höheren Nutzung (Stunden pro Tag) bei Personen mit LLA zusammenhingen, gehörten jüngeres Alter, Voll- oder Teilzeitbeschäftigung, Heirat, eine distale Amputation, eine Amputation traumatischer Ätiologie und das Fehlen von Phantomschmerzen. Eine geringere Nutzung war mit Berichten verbunden, aus denen hervorging, dass die Prothesennutzung die Stumpfschmerzen verschlechterte.

Somit konnte ein Einfluss vom Tragen einer Prothese, besonders über acht Stunden, gezeigt werden. Dabei bezieht sich ein Großteil der Studien auf die Nutzung einer myoelektrischen Prothese und auf die Nutzung bei Amputationen an der oberen Extremität. Anhand der vorliegenden Daten konnte, entgegen der oben genannten Studien, keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Phantomschmerzen und der Nutzungsdauer einer Prothese ermittelt werden. Eine Aussage über die Reduktion von Phantomschmerzen durch Prothesennutzung war mit der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Dies könnte an den niedrigen Rücklaufquoten des prospektiven Studienarms in Zusammenhang stehen. Zudem besitzen viele Probanden in unserer Studie eine Prothese, jedoch beträgt die Tragedauer insgesamt bei 32,00 % der Probanden unter acht Stunden am Tag.

Im Hinblick auf Einflussfaktoren der Studie von Raichle et al. (2008), die zu einer längeren Nutzungsdauer beitragen, fällt auf, dass in unserer Kohorte die gegenteiligen Faktoren vorliegen. Im Schnitt waren unsere Probanden älter, hatten überwiegend nicht-traumatische Amputationsursachen und waren nicht mehr arbeitstätig.

Insgesamt scheint sowohl die Nutzungsdauer einer Prothese als auch die Nutzung eines somatosensorischen Feedbacksystems eine Reduktion des Phantomschmerzes hervorzurufen. Dies trifft sowohl auf Prothesen für die obere, als auch auf Prothesen für die untere Extremität zu. Inwieweit der reine Trainingseffekt in den Studien einen Einfluss ausübt, ist schwer zu

beurteilen. Vor allem das somatosensorische Feedbacksystem scheint den Patienten einen optimalen Umgang mit der Prothese und einer verbesserten Interaktion mit der Umwelt zu ermöglichen.

4.2.4 Perioperative Faktoren

Insgesamt waren eher Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter (≥ 65 Jahre) von Amputationen betroffen. Ein Großteil der Patienten in unserer Studie wurde aufgrund von nicht-traumatisch bedingten Ursachen amputiert (87,80 %) Dies entspricht in etwa dem prozentualen Anteil der in Industriestaaten üblichen Ursachen für eine Amputation (Taeger und Nast-Kolb 2000; Greitemann 2009). Vergleicht man die Amputationshöhen mit den Daten von Stinus et al. (1994) fällt auf, dass die Amputationen proximal des Knies leicht zugenommen haben (+3,89 %). Dies könnte am höheren Anteil von traumatisch bedingten Amputationen in unserer Studie begründet sein. Der Anteil der traumatisch bedingten Ursachen war mit 12,20 % etwas höher als die angegebenen 9,3 % von Stinus et al. (1994).

Es ist auffällig, dass die Gesamtliegedauer (42,74 Tage) in der Kohorte ohne traumatisch bedingte Majoramputation sehr lang war, besonders im Vergleich zur durchschnittlichen Verweildauer in deutschen Krankenhäusern mit einer Anzahl ≥ 800 Betten. Im Jahr 2017 betrug die durchschnittliche Gesamtliegedauer 7,2 Tage (Wasem et al. 2019). In der Studie von Lim et al. (2006) zum *Outcome* von Majoramputationen an der unteren Extremität, betrug die durchschnittliche Gesamtliegedauer 61,7 Tage. Hierbei litt ein Großteil der Patienten an Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie und KHK, und war im deutlich fortgeschrittenen Alter (70,1 Jahre). Die lange Gesamtliegedauer in unserer Studie lässt sich am wahrscheinlichsten mit der Anzahl der Komorbiditäten und der damit einhergehenden Einschränkung der kardio-pulmonalen Leistung erklären. Hierdurch entstehen Kraft- und Koordinationsdefizite, die unter anderem die bestehenden rehabilitativen Inhalte in der Akutversorgung limitieren, sodass ein erhöhter Zeitaufwand nötig ist. Dass die Gesamtliegedauer in der Kohorte mit traumatischen Amputationsursachen höher liegt als in der nicht-traumatischen Kohorte, ist gut nachvollziehbar. Hierbei spielen insbesondere die Begleitverletzungen eine zusätzliche Rolle und der damit einhergehende mögliche Aufenthalt auf einer Intensivstation. In der Studie von Lim et al. (2006) betrug die durchschnittliche Dauer bis zur Amputationen 15,0 Tage im Vergleich zu 19,34 Tage in unserer Studie. Hierbei haben möglicherweise die Dauer der Voruntersuchungen wie Sonografien und Angiografien eine wesentliche Rolle gespielt.

Die intrahospitale Mortalitätsrate von 14,02 % lag ein wenig unter den Studienergebnissen von Malyer et al. (2016) (19,8 %) und Moxey et al. (2010) (16,8 %). Die hohe intrahospitale Mortalitätsrate wird überwiegend als Resultat der Komorbiditäten gesehen.

In beiden Studien war der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder kardiovaskulären Erkrankungen ähnlich hoch wie in unsere Studie. Ein Grund für die etwas reduzierte Mortalitätsrate kann das Gesamtalter in unserem Patientenkollektiv gewesen sein, dieses war im Vergleich zur Studie von Malyer et al. (2016) im Schnitt sieben Jahre niedriger.

4.2.5 Zusammenhang zwischen CRP-Wert und Phantomschmerzen

Insgesamt wurden sechs präoperative Laborparameter auf ihren Einfluss auf den Phantomschmerz untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativen CRP und dem heute vorhandenen Phantomschmerz, wobei hierfür nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen. In der Arbeit von Chamessian et al. (2017) konnte festgestellt werden, dass Amputierte, die unter Stumpfschmerzen leiden, im Vergleich zu Amputierten ohne signifikante Schmerzen insgesamt eine proinflammatorische Signatur aufweisen. Ein proinflammatorisches Profil ist sowohl mit einer größeren Schmerzintensität, als auch mit einem höheren Grad an Schmerzkatastrophisierung verbunden.

Jüngere Arbeiten an einer großen gemeindebasierten Stichprobe von Frauen berichteten über kleine, aber signifikant positive Assoziationen zwischen CRP-Werten und anhaltend erhöhten Schmerzen, dies unterstützt ebenso die Relevanz von CRP-Erhöhungen für den Schmerz (Burns et al. 2015). In der Studie von Stremmel et al. (2005) gaben die Daten einen Hinweis auf einen Einfluss der lokalen Entzündung auf die Phantomschmerzentwicklung. Hierbei postulieren die Autoren, dass Immunreaktionen innerhalb der Nerven, die bereits vor der Amputation initiiert werden, den Krankheitsprozess beeinflussen könnten.

Eine Studie von Uher und Bob (2013) beobachtet eine Verbindung zwischen einem erhöhten CRP-Wert und neuropathischen Schmerzen bei Patienten mit Ischiasschmerzen. Die Autoren konnten keine Erklärung für den Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP-Wert und neuropathischen Schmerzen finden.

Zusammenfassend sind weitere Studien erforderlich, um mögliche beteiligte Mechanismen zu klären und eventuell therapeutische Konsequenzen aus ihnen zu ziehen.

4.2.6 Anästhesieverfahren und Phantomschmerzen

Die am häufigsten durchgeführte Narkoseform war die Allgemeinanästhesie mit einem Anteil von 68,19 %. In der Studie von Campbell et al. (2000) betrug der Anteil an Allgemeinanästhesien lediglich 55,0 %. Die Diskrepanz kommt zum einen durch das unterschiedliche Alter der Studien, zum anderen durch das Patientenkollektiv zu Stande. Insgesamt bestehen wenige Daten zu Anästhesieverfahren bei Amputation der unteren Extremität.

Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anästhesieform und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen nachweisen. Diese Ergebnisse passen zur gefundenen Literatur. In der Studie von Khan et al. (2013) wurden die verschiedenen Anästhesietechniken in Bezug auf Schmerzintensität und Mortalität untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere 30-Tage-Mortalität in der Kohorte mit einer Allgemeinanästhesie, im Vergleich zur Kohorte die eine Regionalanästhesie erhalten hatte. Die Studie bezieht sich nur auf Patienten mit nicht-traumatischen Amputationen. In der Studie von Moreira et al. (2016) zum Einfluss der Anästhesieform auf die Amputation der unteren Extremitäten bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) zeigte sich, dass die Art der Anästhesie keinen signifikanten Einfluss auf das perioperative Ergebnis hat. Die Studie von Mann und Bisset (1983) untersuchte den Unterschied von Spinalanästhesie und Allgemeinanästhesie bei Patienten mit einer Amputation an der unteren Extremität. Hierbei konnten sie eine erhöhte Schmerzreduktion innerhalb der ersten 24 Stunden in der Gruppe mit einer Spinalanästhesie nachweisen. Im Verlauf bestand kein Unterschied zwischen den beiden Anästhesieformen.

In der Studie von Ong et al. (2006) wurden die verschieden Anästhesieformen (Epidural-, Spinal- und Allgemeinanästhesie) und der Einfluss dieser auf die Schmerzen nach einer Amputation an der unteren Extremität untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Patienten die eine Epidural- oder Spinalanästhesie erhielten signifikant weniger Schmerzen innerhalb der ersten 14 Monate hatten. Nach Ablauf der 14 Monate zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Anästhesieformen. Zu diesen Ergebnissen kommen Sahin et al. (2011) ebenfalls.

In der Studie zeigte sich eine signifikant geringere Schmerzrate unter Epiduralanästhesie und peripherer Nervenblockade. Diese Beobachtung war jedoch nach 14 bis 17 Monaten nicht mehr nachweisbar (Sahin et al. 2011).

In der Studie von Jahangiri et al. (1994) (Studie in Kapitel 4.2.9.2.2) konnte die Arbeitsgruppe eine wirksame Reduzierung der Inzidenz von Phantomschmerzen unter epiduraler Therapie mittels Diamorphin, Clonidin und Bupivacain nachweisen. Welche der Substanzen den ausschlaggebenden Effekt brachte, wird aus der Arbeit nicht ersichtlich.

Nikolajsen et al (1997a) (Studie in Kapitel 4.2.9.2.2 beschrieben) konnten unter epiduralem Block mit Bupivacain und Morphin keine Verminderung der Inzidenzen für Phantomschmerzen nachweisen.

In unserer Studie vergingen durchschnittlich 3,2 Jahre zwischen der Anästhesie und der Befragung. Passend dazu konnten wir keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Anästhesieform und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen nachweisen.

4.2.7 Schmerzkatheter und Phantomschmerzen

Eine Pilotstudie von Fisher und Meller (1991) untersuchte die Wirksamkeit von eingelegten Kathetern entlang der Nervenscheiden bei Patienten mit einer Amputation der unteren Extremität. Intraoperativ wurde bei 11 Patienten ein Katheter entlang des N. ischiadicus oder des N. tibialis platziert. Vor dem Ende der Operation wurde 0,25 % Bupivacain über den liegenden Katheter appliziert. Im Verlauf der folgenden 72 Stunden wurde eine konstante Laufrate gewählt. Nach Beendigung der 72 Stunden wurde der Katheter entfernt. Es erfolgte ein monatliches Follow-up für sechs Monate und anschließend dreimonatlich für insgesamt ein Jahr. Die retrospektive Kontrollgruppe (n = 20) erhielt nach der Amputation einer unteren Extremität lediglich Schmerzmittel bei Bedarf. Die Patienten, welche eine kontinuierliche Schmerztherapie mittels Bupivacain erhielten, zeigten auch nach 12 Monaten des Follow-ups keine Phantomschmerzen (n = 9). Lediglich zwei Patienten beschrieben leichte Parästhesien. Zusätzlich ergab sich eine hoch signifikante Reduktion des mittleren Schmerzmittelbedarfs in der Verumgruppe (durchschnittlich 1,4 mg Morphin), verglichen mit einer retrospektiven Kontrollgruppe, die eine mittlere Dosis von 18,4 mg Morphin erhielt. Die Studie von Fisher und Meller (1991) hat die Einschränkung eine Pilotstudie zu sein. Eine Besonderheit liegt in der Anwendung des Katheterverfahrens, da dieser intraoperativ durch den Operateur platziert wurde. In unserer Studie wurde der Katheter durch die Anästhesisten gelegt. Zudem wurden in dieser Arbeit Patienten mit traumatischer und nicht-traumatischer Amputationsursache eingeschlossen. Ferner wurde in der Arbeit von Fisher und Meller (1991) kein einheitlicher Fragebogen zur Feststellung der Schmerzstärke herangezogen, sondern lediglich die Eruierung des Vorhandenseins von Phantomschmerzen vom behandelnden Operateur. Bemerkenswert ist dennoch, dass nach einer 72-stündigen Therapie mittels Bupivacain bei insgesamt neun Patienten selbst nach einem Jahr keine Phantomschmerzen entstanden waren.

Die Autoren unter Borghi et al. (2010) untersuchten ebenfalls die Wirksamkeit einer peripheren Nervenblockade mittels 0,5 % Bupivacain. In dieser prospektiven Studie mit 71 Probanden, die sich einer Amputation der unteren Extremität unterzogen, wurde prä- oder intraoperativ eine ultraschallgestützte periphere Nervenblockade mittels Katheteranlage durchgeführt. Die Katheterplazierung erfolgte entweder entlang des N. ischiadicus oder entlang des N. femoralis. Die Dauer der Therapie betrug durchschnittlich 30 Tage. Die Operation selbst erfolgte in Vollnarkose. Nachdem die Probanden über 48 Stunden ein niedriges Schmerzlevel auf der VRS angegeben hatten, wurde der Katheter entfernt. In den Ergebnissen der Studie zeigte sich, dass ein Großteil der Patienten am ersten postoperativen Tag ein hohes Schmerzlevel angab. Bei den Patienten, die sich den Schmerzkatheter nach 48- stündiger Schmerzfreiheit haben ziehen lassen, zeigte sich nach einem Follow-up von 12 Monaten kein Phantomschmerz (n = 38) (Borghi

et al. 2010). In der Studie von Borghi et al. (2010) besteht weder eine Verblindung, noch ist die Studie placebokontrolliert. Insbesondere in der langen Tragedauer des Katheters liegt ein großer Unterscheid zu unserer Studie. Auf Grund der fehlenden Kontrollgruppe ist es schwierig, eine Aussage über Kovarianzen zu treffen, so erhielten die Patienten beispielweise weiterhin bei Bedarf Schmerzmittel wie Tramadol und Oxycodon.

In der Studie von Morey et al. (2002) (n = 39) konnte nachgewiesen werden, dass die postoperative Anwendung eines Schmerzkatheters zu einer signifikanten Reduktion im Vergleich zu den präoperativen Schmerzen führt (5,7 präoperativ vs. 3,9 postoperativ auf der VAS). Die Ergebnisse von Morry et al. (2002) entsprechen den Daten, die wir erheben konnten. Die Schmerzreduktion in unserer Studie betrug im Schnitt 1 bis 2 Punkte auf der NRS. Die Datenerhebung von Morey et al. (2002) ähnelt unserer Datenerhebung in Form eines standardisierten Fragebogens, lediglich die Zeit zwischen Amputation und Datenerhebung war in unserer Studie deutlich länger.

In einer randomisierten prospektiven Studie von Lambert et al. (2001) wurden 30 Patienten, bei denen eine Amputation der unteren Extremität geplant war, nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Die epidurale Gruppe (n = 14) erhielt epidurales Bupivacain und Diamorphin für 24 Stunden prä- und intraoperativ sowie drei Tage postoperativ. Die perineurale Gruppe (n = 16) erhielt intraoperativ einen perineuralen Katheter zur intra- und postoperativen Verabreichung von Bupivacain. Alle Patienten erhielten eine Vollnarkose für die Amputation. Der Follow-up- Zeitraum erstreckte sich über 12 Monate. Endpunkte der Studie waren die Rate der Stumpf- und Phantomschmerzen, die Intensität der Stumpf- und Phantomschmerzen und der Verbrauch von Opioiden. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Stumpfschmerz-Scores in den ersten drei Tagen in der perineuralen Gruppe signifikant höher als in der epiduralen Gruppe waren. Stumpfschmerz und Phantomgefühl waren in beiden Gruppen nach sechs und 12 Monaten ähnlich. Zusammenfassend ergibt sich, dass eine perioperative epidurale Blockade, die 24 Stunden vor der Amputation begonnen wird, der Infusion eines Lokalanästhetikums über einen perineuralen Katheter nicht überlegen ist. Was jedoch die Verhinderung von Phantomschmerzen angeht, führt dies zu einer Linderung der Stumpfschmerzen in der unmittelbaren postoperativen Periode.

Pinzur et al. (1996) untersuchten in ihrer prospektiven, randomisierten klinischen Studie (n = 21), ob die kontinuierliche Injektion von Bupivacainhydrochlorid den Einsatz von Narkotika zur Schmerzlinderung nach einer Amputation der unteren Extremität verringert. Es wurden dabei zwei Kohorten gebildet: Die Gruppe A (Behandlungsgruppe) umfasste neun Patienten und die Gruppe B (die Kontrollgruppe) umfasste sieben Patienten. Nach der Amputation wurde ein Teflonkatheter neben dem durchtrennten Ende des Ischias- oder hinteren Schienbeinnervs

platziert. Postoperativ erhielten die Patienten eine kontinuierliche Infusion von entweder Bupivacain (Gruppe A) oder isotoner Kochsalzlösung (Gruppe B) über 72 Stunden. Die intravenöse Verabreichung von Morphin mit Hilfe einer patientengesteuerten Pumpe war während dieses Zeitraums ebenfalls erlaubt. Die Patienten der Gruppe A verbrauchten am ersten und zweiten Tag nach der Operation weniger Morphin als die Patienten der Gruppe B. Hinsichtlich der Morphinmenge am dritten postoperativen Tag gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt berichteten elf von vierzehn Patienten von einer Abnahme der Schmerzen zwischen den drei- und sechsmonatigen Auswertungen. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die kontinuierliche perineurale Infusion eines langwirksamen Anästhetikums eine sichere und wirksame Methode zur Linderung postoperativer Schmerzen zu sein scheint, jedoch keine Phantomschmerzen bei Patienten verhindert.

Ebenfalls in unserer Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Schmerzkatheters und der Reduktion der postoperativen Schmerzen beobachtet werden. Nicht jedoch eine Reduktion der Inzidenz von Phantom- und Stumpfschmerzen.

Zusammenfassend scheint die Anwendung von langwirksamen Lokalanästhetika, insbesondere Bupivacain mittels peripherer Nervenblockade, eine gute Möglichkeit zur Therapie von prä- und postoperativen Schmerzen zu sein.

Dies spiegelt sich ebenfalls in der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ wider, die im Kapitel 4.4.5.3 näher erläutert wird. Es wird zur postoperativen Schmerztherapie nach Amputationen eine 48- stündige Dauerinfusion am Nervenstumpf mit einem langwirksamen Lokalanästhetikum empfohlen (*Grade Of Recommendation B*) (DIVS 2007). Diese Therapieoption vermag allerdings nur eine begrenzte Reduktion der Inzidenz von Phantomschmerzen zu erreichen.

4.2.8 Präoperativer Schmerz und Entstehung von Phantomschmerzen

In mehreren Studien früheren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen den Schmerzen vor der Amputation und den Phantomschmerzen gezeigt (Wall et al. 1985; Houghton et al. 1994). Der Zusammenhang zwischen Präamputationsschmerz und Phantomschmerz wurde in prospektiven Studien bestätigt (Jensen et al. 1985; Nikolajsen et al. 1997b). In der Studie von Nikolajsens et al. (1997b) wurde ein Zusammenhang zwischen präoperativem Schmerz und Phantomschmerz eine Woche und drei Monate nach der Amputation beobachtet. Jedoch entwickelte sich der Phantomschmerz bei einigen Patienten mit starken präoperativen Schmerzen zu keinem Zeitpunkt, während er bei anderen mit nur mäßigen präoperativen Schmerzen ausgeprägt vorhanden war.

Wir konnten in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Phantomschmerzen und der präoperativen Schmerzstärke nachweisen. Somit scheint die Stärke des präoperativen Schmezers in keinem linearen Zusammenhang mit der Entstehung vom Phantomschmerzen zu stehen.

4.2.9 Longitudinale Schmerzanalyse

4.2.9.1 Analyse der Medikamenteneinnahme

Führt man einen Vergleich zwischen der Medikamenteneinnahme bei Entlassung und der gegenwärtigen Medikamenteneinnahme durch, so fällt eine Zunahme der Medikamenteneinnahme um 3,7 % auf. Hierbei zeigte sich eine Abnahme von 33,33 % im Bereich der Schmerzmittel in der gegenwärtigen Pharmakotherapie. Insbesondere der Anteil der opioidhaltigen Arzneimitteln ist dabei gesunken (- 30,00 %). Dies erscheint in Anbetracht der hochsignifikant gesunkenen gegenwärtigen Schmerzstärke plausibel. Zum anderen kann dies auch darauf zurückzuführen sein, dass Opioide nur bei 50 % der Patienten zu einer Reduktion der Phantomschmerzen führen (Huse et al. 2001a). Zum anderen kann das Auftreten von Nebenwirkungen zu einem Absetzen der Medikation geführt haben. Der Anteil der Antikonvulsiva, Antidepressiva und Benzodiazepine ist in demselben Zeitraum nur leicht rückläufig gewesen.

4.2.9.2 Opioide

Die Medikation bei Entlassung wandelte sich im Verlauf von einer überwiegenden Einnahme Oxycodon zu einer heterogenen Schmerzmedikation von Hydromorphon und Morphin. Eine viel zitierte Studie zum Effekt von Opioiden auf Phantomschmerzen und kortikaler Reorganisation stammt von Huse et al. (2001b). In dieser doppelt verblindeten Cross-over-Studie mit 12 Probanden wurden zwei Gruppen gebildet. Die Verumgruppe erhielt eine orale Testdosis mit retardiertem Morphinsulfat (MST ®), die Kontrollgruppe das Placebo. Es erfolgte eine Titrationsphase von zwei Wochen, hierbei lag die Mindestdosis bei 70 mg pro Tag und die Maximaldosis bei 300 mg pro Tag. Eine signifikante ($p < 0{,}01$) Schmerzreduktion von ≥ 50 % zeigte sich bei 42 % der Probanden unter MST ®. Unter dem Placebo ergaben sich keine Veränderungen. Eine Besonderheit dieser Studie lag in der Beobachtung von kortikalen Reorganisationen mittels MRT. Bei zwei Patienten zeigte sich nach der MST ® Gabe eine deutliche Reduktion der kortikalen Reorganisation sowie eine Reduktion des Phantomschmerzes. Aufgrund der kleinen Stichprobe konnten keine statistischen Untersuchungen durchgeführt werden
Es folgte eine weitere Studie von Wu et al. (2008) zur Anwendbarkeit von Morphin vs. Mexiletine in der Behandlung von Postamputationsschmerzen.

Diese Cross-over-Studie war ebenfalls randomisiert und doppelt verblindet. Die Patienten berichteten von einer durchschnittlichen Schmerzreduktion um 19 % unter dem Placebo, 30 % unter Mexiletine und 53 % unter Morphin ($p < 0{,}0001$ Morphin gegen Placebo und Mexilentine). Die Therapie unter Morphin zeigte jedoch die meisten Nebenwirkungen.
Anhand der beiden oben genannten Studien scheint eine Schmerzreduktion um 50 % in der Hälfte der Fälle möglich zu sein. Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass die Dauer der Medikation und der Nachbeobachtungszeit nicht mehr als 26 Wochen betrug.
Wir untersuchten, ob die Gabe von Morphin bei Entlassung oder in der gegenwärtigen Medikation einem Einfluss auf die Entstehung von Phantomschmerzen bzw. Stumpfschmerzen hat. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen der Gabe von Morphin bei Entlassung und Phantomschmerzen nachweisen. Ebenfalls bestand kein Zusammenhang zwischen der gegenwärtigen Morphineinnahme und Phantom- bzw. Stumpfschmerz. Eine Einschränkung in der Vergleichbarkeit der Studiendaten ist der Endpunkt der Studien. In unserer Studie war der Endpunkt das Vorhandensein von Phantom- und/ oder Stumpfschmerzen. Wir untersuchten nicht den direkten Einfluss von Schmerzmedikamenten auf die Schmerzreduktion. Des Weiteren war in unserer Studie nicht bekannt, welche Medikamentendosen die Patienten erhielten. Zudem wurden in den oben genannten Studien sowohl Patienten nach Amputation der oberen als auch der unteren Extremität eingeschlossen, dies war in unserer Studie nicht der Fall.

4.2.9.2.1 Studienlage in Zusammenhang mit intravenöser Applikation

In unserer Analyse wurde keinem Patienten zwischen den Jahren 2013 und 2016 Morphin intravenös verabreicht. Somit konnten wir nicht die Wirksamkeit von intravenös appliziertem Morphin auf die Entstehung von Phantomschmerzen untersuchen. Die analgetischen Effekte von intravenös injiziertem Lidocain und Morphin in Bezug auf Postamputationsschmerzen wurden von Wu et al. (2002) untersucht. In dieser randomisierten, doppelt verbildeten Cross-over Studie mit 31 Probanden wurden drei Gruppen gebildet.
Die Studienteilnehmer in der Morphin-Gruppe erhielten drei Tage hintereinander Morphin als Bolus über zwei Minuten gefolgt von einer Infusion mit Morphin über 40 Minuten. Die Lidocain- und Placebogruppe erhielten die entsprechenden Medikamente nach obigem Schema, wobei die Placebogruppe Diphenhydramin erhielt. Verglichen mit der Placebo-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion von Stumpf- und Phantomschmerz unter Morphin ($p < 0{,}01$ und $p < 0{,}001$) Im Vergleich führte Lidocain zu einer signifikanten Reduktion von Stumpfschmerzen, jedoch nicht von Phantomschmerzen ($p < 0{,}01$ und $p > 0{,}05$).

4.2.9.2.2 Studienlage in Zusammenhang mit einem Periduralkatheter

Im Zeitraum von 2013 bis 2016 erhielt kein Patient aufgrund einer Majoramputation an der unteren Extremität einen Periduralkatheter.

Zu den häufig zitierten Studien in Zusammenhang mittels PDK gehört die Arbeit von Bach et al. (1988). Das Ziel der Studie bezog sich auf eine Reduktion des postoperativen Phantomschmerzes mittels PDK. Hierbei wurden 25 Patienten in zwei Studienarme aufgeteilt. Die Verumgruppe erhielt 72 Stunden vor der OP einen PDK mit Bupivacain und Morphin. Die Kontrollgruppe erhielt keinen PDK, sondern eine bedarfsgerechte Analgesie. Das Follow-up erfolgte sieben Tage, drei Monate und 12 Monate nach der Amputation. Alle Patienten aus der Verumgruppe hatten eine deutliche Reduktion der Phantomschmerzinzidenz, jedoch waren nur die Ergebnisse nach sechs Monaten signifikant ($p < 0{,}05$). Zu diesem Zeitpunkt gaben in der Verumgruppe null von 10 Patienten Phantomschmerzen an und in der Kontrollgruppe fünf von 13 (38 %) Patienten.

Die darauffolgende prospektive Studie zur Prävention von Phantomschmerzen mittels PDK und einer Kombination aus Diamorphin, Clonidin und Bupivacain stammt von Jahangiri et al. (1994). Das Patientenkollektiv bestand aus 24 Patienten mit einer Majoramputation der unteren Extremität. Es bestanden zwei Gruppen, die Verumgruppe erhielt einen PDK mit Bupivacain, Clonidin, Diamorphin und Kochsalzlösung. Die Probanden erhielten den PDK zwischen 24 und 48 Stunden vor der OP, und er wurde drei Tage postoperativ beibehalten. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich Opioide bei Bedarf. Bei einem Follow-up nach einem Jahr berichtete einer von 11 Patienten (9,1 %) aus der Verumgruppe, unter Phantomschmerzen zu leiden, wohingegen acht von 11 (72,7 %) Patienten in der Kontrollgruppe ($p < 0{,}002$) von Phantomschmerzen berichteten.

Nikolajsen et al. (1997a) untersuchten die Wirkung von peridural verabreichtem Bupivacain und Morphin im Hinblick auf eine Prävention von Phantomschmerzen nach der Amputation der unteren Extremität. Diese Studie mit 60 Probanden war eine randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie. Die Verumgruppe ($n = 29$) erhielt Bupivacain und Morphin über einen PDK für 18 Stunden prä- und intraoperativ. Die Kontrollgruppe ($n = 31$) erhielt einen PDK mittels Kochsalzlösung und oraler oder intramuskulärer Morphingabe. Beide Gruppen erhielten eine Vollnarkose. Eine 18-stündige intensive präoperative Therapie mittels Bupivacain und Morphin zeigte keinen Effekt auf die Entstehung des Phantomschmerzes. Es führte lediglich zu einer Reduktion des präoperativen ischämischen Schmerzes.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der oben genannten Studien führten zu keinem klaren Ergebnis über die Indikation von einem PDK zur Prophylaxe von Phantomschmerzen.

In der S3 Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ lautet die Empfehlung: „Prä- , intra- und postoperative Analgesie über ein peripheres oder epidurales Katheterverfahren kann verwendet werden, um prä- und postoperative Schmerzen und möglicherweise auch die Inzidenz schwerer Phantomschmerzen zu mindern“ (DIVS 2007). Es ist darauf hinzuweisen, dass die Empfehlung dem Grad C entspricht und somit eine Option widerspiegelt. Zur Prophylaxe von Phantomschmerzen scheint eine frühzeitige Anlage eines PDK's, von 24 – 48 Stunden präoperativ, zu einer sinkenden Inzidenz von Phantomschmerzen zu führen. Für langfristige Aussagen über die Wirksamkeit von Morphin müssen weitere Studien durchgeführt werden, insbesondere auch im Hinblick auf die Reduktion der Inzidenz von Phantom- und Stumpfschmerzen.

4.2.9.3 Antikonvulsiva

Die meisten der Patienten der vorliegenden Arbeit nahmen bei Klinikaufnahme ein Antikonvulsivum ein. Dabei war Pregabalin das Häufigste, gefolgt von Gabapentin. Bei Entlassung blieb die Medikamenteneinnahme ähnlich, wobei diese von mehr Patienten benötigt wurden.

In der randomisierten doppelt verblindeten Cross-Over-Studie von Bone et al. (2002) wurden 19 Probanden auf die Wirkung von oral verabreichtem Gabapentin untersucht. Die Studie bestand aus zwei Phasen: In den ersten sechs Wochen erhielten neun Probanden Gabapentin und zehn Probanden das Placebo. Hierbei erfolgte eine Dosissteigerung von 300 mg Gabapentin auf 2.400 mg Gabapentin pro Tag. In der zweiten Phase erhielten die Probanden die jeweils vorher nichterhaltene Substanz. Diese Cross-Over-Studie ergab eine signifikante Reduktion des Phantomschmerzes nach sechs Wochen, jedoch nicht davor.

Es folgte eine weitere doppelt verblindete Cross-Over-Studie (n = 24) von Smith et al. (2005). Der Versuchsaufbau bestand ebenfalls aus zwei Phasen von jeweils sechs Wochen Länge, gefolgt von einer einwöchigen Auswasch-Phase. In der ersten Phase erhielten 11 Probanden Gabapentin mit einer Dosissteigerung von anfänglich 300 mg auf 3.600 mg in der sechsten Woche. Die Kontrollgruppe (n = 13) erhielt Placebotabletten aus Lactose. In der der zweiten Phase erfolgte der Tausch der Substanzen innerhalb der Testgruppen. Zusammenfassend konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Kontrollgruppe, bezogen auf die Schmerzreduktion, gezeigt werden (Smith et al. 2005).

Die letzte Studie von Nikolajsen et al. (2006) bezieht sich ebenfalls auf die Wirkung von Gapabentin vs. Placebo. Die Gabapentingabe startete am ersten postoperativen Tag und wurde für 30 Tage fortgesetzt. Hierbei wurde die Dosis langsam auf 2.400 mg pro Tag gesteigert. In der Verum- und Kontrollgruppe befand sich die gleiche Anzahl an Probanden (n = 23). Ein Interview erfolgte am siebten, 14. und 30. Tag sowie nach drei und sechs Monaten.

Die orale Gabe von 2.400 mg Gabapentin pro Tag in der frühen postoperativen Phase führte zu keiner signifikanten Reduktion von Postamputationsschmerzen oder Senkung der Inzidenz. Resümierend zeigte die orale Gabe von Gabapentin lediglich in einer Studie eine signifikante Reduktion von Phantomschmerzen. Somit kann die orale Gabe von 2.400 mg Gabapentin zu einer Reduktion von Phantomschmerzen beitragen, jedoch fehlen größere randomisierte, doppelt verblindete Studien. Ausführliche Studien zur Wirksamkeit von Pregabalin auf Phantomschmerzen fehlen, es besteht jedoch eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zum perioperativen Einsatz von Pregabalin bei akuten Schmerzen von Eipe et al. (2015). Zusammenfassend führte perioperativ verabreichtes Pregabalin zu einer Reduktion des Analgetikaverbrauchs und zu einer geringen Reduktion des Schmerzausmaßes bei Operationen, die mit pronozizeptiven Schmerzen assoziiert sind. Klinische Studien zeigen, dass Gabapentin und Pregabalin zur Behandlung von diabetischen Neuropathien, Post-Zoster-Neuralgien und zentralen neuropathischen Schmerz wirksam sind (Wiffen et al. 2013).
Interessanterweise wurde in den oben beschriebenen Arbeiten ein Großteil der Patienten mit Pregabalin behandelt, obwohl die Studienlage überwiegend Daten zur Gabapentin liefert und selbst diese nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Wir untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Antikonvulsiva und dem Vorhandensein von Phantom- bzw. Stumpfschmerzen. Hierbei konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen diesen Parametern nachweisen. Dies mag zum einen an der geringen Anzahl an Probanden mit Antikonvulsivatherapie gelegen haben, zum anderen an den unterschiedlichen Endpunkten der Studien. Zudem konnten wir keine Angaben zur Dosis der verabreichten Medikamente erheben.

4.2.9.4 Antidepressiva

Bei Entlassung nahmen 11,1 % (n = 3) ein Antidepressivum ein. Zwei Patienten nahmen Amitriptylin und ein Patient nahm Mirtazapin ein. In der gegenwärtigen Medikation nimmt eine Person weniger ein Antidepressivum ein (n = 2) und es wurde nur Mirtazapin genutzt.
Bezogen auf Phantomschmerzen sind zwei Studien von besonderer Bedeutung. Die erste ist von Robinson et al. aus dem Jahr 2004. In der doppelt verblindeten und randomisierten Studie wurde die orale Gabe von Amitriptylin vs. Placebo im Kontext auf die Reduktion von Phantomschmerzen und/oder Stumpfschmerzen untersucht. Insgesamt wurden 39 Probanden in die Studie eigeschlossen. Die Verumgruppe (n = 20) erhielt zu Beginn 10 mg Amitriptylin pro Tag, diese Dosis wurde wöchentlich bis auf 125 mg pro Tag in der sechsten Woche gesteigert. Die Kontrollgruppe bestand aus 19 Probanden und erhielt ein aktives Placebo.

Das Ergebnis der Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe. Die Autoren postulierten, dass Amitriptylin in der Behandlung von Phantom- und Stumpfschmerzen nicht wirksam ist. (Robinson et al. 2004)
Die zweite Studie von Wilder-Smith et al. 2005 war eine dreiarmige Studie mit 94 Probanden. Die Studie befasste sich mit der Wirkung von Tramadol, Amitriptylin und Placebo zur Behandlung von Postamputationsschmerzen. Die Gruppe A bestand aus 33 Probanden und erhielt zwei Mal täglich 100 mg retardiertes Tramadol. Die Gruppe B (n = 31) erhielt zwei Mal täglich ein Placebo. Nach drei Tagen wurde das Ansprechen auf Tramadol untersucht. Die *non responder* (Reduktion der Schmerzen ≥ 10 mm VAS) wurden der Gruppe C zugeführt. Die Probanden in Gruppe C (n = 30) erhielten 25 mg Amitriptylin zum Abend, es folgte eine Dosissteigerung auf 50 mg innerhalb von zwei Tagen. Innerhalb der ersten drei Tage erhielten alle Probanden MCP als Antiemetikum. Die Autoren konnten eine Schmerzreduktion von 67 % unter Tramadol und 83 % unter Amitriptylin nachweisen. Die Autoren resümierten, dass sowohl Amitriptylin als auch Tramadol zur Kontrolle von Phantom- und Stumpfschmerzen geeignet sind (Wilder-Smith et al. 2005).

Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Nutzung eines Antidepressivums und dem verminderten Auftreten von Phantomschmerzen sowie Stumpfschmerzen beobachten. Hierbei spielt die geringe Patientenanzahl, die mit Antidepressiva behandelt wurden, eine maßgebliche Rolle. Der Proband der Mirtazapin einnahm hatte keine Phantomschmerzen angegeben und nutzte das Medikament somit aus anderer Indikation heraus. Im Vergleich zu unserer Studie war das Patientenkollektiv in der Studie von Robinson et al. (2004) und Wilder-Smith et al. (2005) nicht sehr homogen. So wurden in beiden Studien ausschließlich Probanden mit einer traumatisch bedingten Amputation eingeschlossen. In der Studie von Wilder-Smith et al. (2005) bestand ein Großteil der Patienten aus jungen gesunden Personen aus dem Militärdienst. Aufgrund dessen war der Anteil der weiblichen Teilnehmer sehr gering. Es ist zu berücksichtigen, dass die Nutzung von Antidepressiva zur Therapie von neuropathischer Schmerzen gut belegt ist (Max et al. 1987; Max et al. 1992; Fishbain 2000). Amitriptylin stellt seit vielen Jahren eine Erstlinientherapie für neuropathische Schmerzen dar. Die Tatsache, dass es keine unterstützende, unabhängige Evidenz für eine substanzielle Schmerzlinderung gibt, muss gegen die jahrzehntelange erfolgreiche Behandlung bei vielen zehntausenden Menschen mit neuropathischen Schmerzen abgewogen werden. (Moore et al. 2015).
Auf Grund des Fragebogens können wir lediglich eine hochsignifikante Reduktion zwischen der postoperativen Schmerzstärke und der gegenwärtigen Schmerzstärke nachweisen.

Welche Form des Schmerzes jeweils reduziert wurde (Phantomschmerz, Stumpfschmerz, postoperativer Schmerz) konnten wir nicht nachweisen. Man kann jedoch indirekt postulieren, dass gegenwärtig insbesondere die postoperativen Schmerzen als auch eventuell die nozizeptiven Stumpfschmerzen gesunken sind. Hierzu würde die gute Wirksamkeit von opioidhaltigen Schmerzmitteln bei nozizeptiven Schmerzen passen. Die weiterhin bestehende Therapie mittels Schmerzmitteln, Antikonvulsiva, Antidepressiva und Benzodiazepinen kann ein Hinweis auf den weiterhin bestehenden Phantomschmerz sein, der überwiegend dem neuropathischen Schmerzcharakter entspricht. Es ist nur ein geringer Rückgang der Antikonvulsiva, Antidepressiva und Benzodiazepine zu verzeichnen.

4.2.10 Vergleich zwischen postoperativer Schmerzstärke und heutiger Schmerzstärke

Insgesamt konnten wir eine hochsignifikante Schmerzreduktion zwischen der postoperativen Schmerzstärke und der gegenwärtigen Schmerzstärke beobachten. Insbesondere reduzierte sich der Anteil der Patienten, die unter stärksten Schmerzen litten. Dies mag zum einem dadurch begründet sein, dass die Patienten postoperativ unter den direkten Schmerzen durch den Eingriff litten. Zum anderen kann dies für ein Ansprechen der verschiedenen Therapien sprechen. Da die Patienten sehr unterschiedlich behandelt wurden, konnten wir keine singuläre Therapieoption ausfindig machen, die zu einer deutlichen Schmerzreduktion bei den Patienten geführt hat. Kuffler berichtet ebenfalls, dass bei den meisten Patienten die Häufigkeit und Intensität der chronischen Schmerzen im Laufe der Zeit abnimmt jedoch bei etwa 5-10 % der Patienten starke Schmerzen bestehen bleiben (Kuffler 2018).

4.2.11 Schmerzattacken

Ein Großteil der Patienten beschreiben die Phantomschmerzen als intermittierend und attackenartig (Steffen 2006). In unserer Studie gaben die meisten Patienten an, dass sie mindestens einmal täglich bzw. mehrfach wöchentlich an Schmerzattacken leiden. Dies entspricht in etwa den Zahlen von Ehde et al. (2000) und Kooijmann et al. (2000). Hierbei bezieht sich nur die Arbeit von Ehde et al. (2000) auf die Amputation der unteren Extremität. Die Arbeit von Kooijmann et al. (2000) hat nur Patienten mit einer Amputation an der oberen Extremität untersucht.

4.2.12 Prävalenz der Postamputationsschmerzen

In der Literatur werden Prävalenzen für Phantomschmerzen zwischen 55,00 % und 78,00 % angegeben (Sherman et al. 1984; Houghton et al. 1994; Wartan et al. 1997; Ehde et al. 2000; Ephraim et al. 2005; Smith et al. 2005; Kern et al. 2009).

Vor allem der Vergleich zur bundesweiten Befragung von Kern et al. von 2009 lohnt sich, da sich die Daten expliziert auf Deutschland beziehen. Im Vergleich zu den Daten von Kern et al. lag unsere Prävalenz für Phantomschmerzen 4,13 % unter den angegeben Werten von 74,50 %. Zudem litten in unserer Studie 7,42 % weniger an Postamputationsschmerzen (77,78 % vs. 85,20 %) im Vergleich zur Studie von Kern et al. Dies lässt sich zum einem mit dem Umfang der verschiedenen Stichproben erklären, zum anderen mit dem Anteil der traumatischen Ereignisse als Amputationsgrund. Dieser Anteil war in unserer Studie 16,27 % geringer (25,93 % vs. 42,20 %). Des Weiteren bezieht sich die Studie von Kern et al. (2009) nicht ausschließlich auf Amputationen der unteren Extremität.

Von Stumpfschmerzen berichteten 42,31 % der Patienten im prospektiven Arm der Studie. In der untersuchten Literatur betrug die Prävalenz von Stumpfschmerzen zwischen 45,20 % und 100,00 % (Jensen et al. 1983; Sherman und Sherman 1983; Kooijman et al. 2000; Lacoux et al. 2002; Ephraim et al. 2005; Kern et al. 2009). Im Vergleich zur Prävalenz von Stumpfschmerzen in der Studie von Kern et al. (2009) fiel unsere Prävalenz um 2,89 % niedriger aus. Somit entsprechen unsere Daten annähernd der Prävalenz von Kern et al. Insgesamt sind unsere Prävalenzen sowohl für Phantomschmerzen als auch für Stumpfschmerzen etwas niedriger als in den angegebenen Studien. Dies liegt maßgeblich an der geringeren Anzahl an Studienteilnehmern in unserer Studie. Zum anderen wurden in keiner Studie ausschließlich Daten zur Majoramputation der unteren Extremität erhoben. Bis auf die Befragung von Kern et al. stammen die Angaben zur Prävalenz nicht aus Deutschland, somit dient diese Befragung als maßgebliche Referenz.

4.2.13 Einfluss von Schmerzen auf die Lebensqualität

Durch die Amputation einer Gliedmaße kann die Lebensqualität von Patienten massiv beeinträchtigt sein (Van der Schans et al. 2002). In der Studie von Sinha et al. (2011) wurde festgestellt, dass der Beschäftigungsstatus, die Verwendung eines Hilfsmittels, die Verwendung einer Prothese, Komorbiditäten, Phantomschmerzen und Stumpfschmerzen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität haben. Padovani et al. (2015) konnte ebenfalls feststellen, dass Patienten, die unter Phantomschmerzen leiden eine niedrigere Lebensqualität besaßen. Zudem stellen Lamé et al. (2005) fest, dass eine Korrelation zwischen Patienten, die zum Katastrophisieren neigen und einer niedrigeren Lebensqualität besteht.

In unserer Studie gaben 48,00 % der Teilnehmer (n = 12) eine massive Einschränkung der Lebensqualität an, bei 20,00 % (n = 5) bestand eine mittlere Einschränkung der Lebensqualität und 32,00 % (n = 8) empfanden eine geringe Einschränkung der Lebensqualität.

Wir stellten fest, dass ein Zusammenhang zwischen der Schmerzstärke, die die Patienten empfanden und der Einschränkung der Lebensqualität existiert (p = 0,037). Insgesamt hatten alle Patienten eine verminderte Lebensqualität, dies mag nicht nur durch die Schmerzstärke begründet sein, sondern auch durch die oben genannten Faktoren. Diese Faktoren sollten berücksichtigt werden, um eine ganzheitliche Reintegration und Teilhabe zu gewährleisten und den Amputierten die Wiedererlangung oder den Erhalt der Lebensqualität zu ermöglichen. Hierbei sollte ein Augenmerk auf katastrophisierende Gedanken gelegt werden (Hill et al. 1995). Angemessene Coping-Strategien können dazu beitragen, dass die Patienten weniger Phantomschmerzen empfinden und eine höhere Lebensqualität erleben.

4.3 Ausblick

4.3.1 Pharmakologische Therapie von Phantom- und Stumpfschmerzen

4.3.1.1 Studienlage zu NMDA-Rezeptorantagonisten in Zusammenhang mit i.v. Applikation und oraler Applikation

Die Wirksamkeit von NMDA-Rezeptor-Antagonisten wurde in mehreren Studien untersucht. Eine der ersten doppelverblindeten und placebokontrollierten Studien (n = 11) erfolgte unter Nikolajsen et al. (1996). Die Verumgruppe erhielt Ketamin als Bolus, gefolgt von einer konstanten Laufrate. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich eine isotone Kochsalzlösung. Die Studie ergab ein hoch signifikantes Ergebnis (p = 0,006) für die Schmerzreduktion von Phantomschmerzen im Vergleich zur Placebogruppe. Insgesamt berichteten neun der Probanden von Nebenwirkungen, hierbei am häufigsten von dem Gefühl der „Trunkenheit“ (Nikolajsen et al. 1996).

Die Studie von Eichenberer et al. (2008) untersuchte die Wirksamkeit von Ketamin, Calcitonin und der Kombination beider Substanzen im Vergleich zum Placebo auf die Reduktion von Phantomschmerzen. In der doppelt verblindeten und randomisierten Cross-Over Studie wurden 20 Probanden eingeschlossen. Insgesamt bestand die Studie aus vier Armen und die Probanden erhielten in Summe vier Infusionen. Eichenberger et al. (2008) konnten bei 60 % der Probanden, welche Ketamin erhalten hatten, eine 50-prozentige Reduktion der Phantomschmerzen nachweisen. Eine Kombination von Ketamin und Calcitonin zeigte sich nicht überlegen. Keine der Substanzen vermochte eine signifikante Veränderung in der sensorischen Beurteilung im sekundären Outcome.

In beiden Studien konnte eine signifikante Reduktion von Phantomschmerzen durch die intravenöse Gabe von Ketamin nachgewiesen werden. Hierbei war die Ketamindosis in der Studie von Eichenberger et al. (2008) deutlich höher gewählt als in der Studie von Nikolajsen et al. (2000). Es wurden keine Angaben zu einer langfristigen Reduktion von Phantomschmerzen angegeben. Durch die beiden Studien ergibt sich der Hinweis, dass Ketamininfusionen zu einer

Reduktion von Phantomschmerzen beitragen, jedoch nur in einem Zeitraum von maximal 48 Stunden nach der Behandlung. Es folgte eine zweite doppelt verblindete randomisierte Cross-Over Studie von Nikolajsen et al. (2000). In diese Studie wurden 19 Patienten nach Amputation oder Nervenverletzungen eingeschlossen. Die Verumgruppe (n = 9) erhielt über fünf Wochen orale Memantine (Merz Pharmaceuticals). Die Kontrollgruppe (n = 6) erhielt Placebo-Tabletten desselben Herstellers. Zusammenfassend ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Memantin-Gabe und Placebo (Nikolajsen et al. 2000).

Im Jahre 2003 folgte eine Studie von Maier et al. (2003). Die Autoren untersuchten in der doppelt verblindeten und randomisierten Studie (n = 36) die Wirksamkeit von oralen Memantinen auf die Reduktion von chronischen Phantomschmerzen. Maier et al. (2003) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und Verumgruppe zeigen. Sowohl Memantine als auch Placebo führten zu einer Schmerzreduktion von 47 % bzw. 40 %.

Dieses Ergebnis konnte von Wiech et al. (2004) reproduziert werden. In der doppelt verblindeten Cross-Over-Studie mit acht Teilnehmern erhielt die Verumgruppe oral verabreichte Memantine. Das Ergebnis der Studie zeigte keine Reduktion von chronischen Phantomschmerzen unter Memantinen. Zudem wurde die Veränderung der neuralen Plastizität im primär somatosensorischen Kortex mittels MRT untersucht. Hierbei zeigten sich keine Veränderungen unter Memantintherapie.

Abraham et al. untersuchte 2003 die Wirkung von Dextromethorphan in einer doppelt verblindeten Cross-Over-Studie (n = 10). Die Studie beinhaltet ein dreistufiges Schema aus einer doppelt verblindeten Phase, einer Open-design-Phase und einer dreimonatigen Therapiephase. In der Verumgruppe erhielten die Probanden zwei Mal täglich Dextromethorphan für 30 Tage, die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo. Nach diesem Zeitraum erfolgte eine Reevaluation des Therapieerfolges, dies wurde als eine ≥ 50-prozentigen Schmerzreduktion definiert. War der Therapieerfolg gegeben, wurden die Patienten in die dreimonatige open-design-Phase eingebunden. Insgesamt konnte bei allen Patienten unter 60 mg bzw. 90 mg Dextromethorphan eine ≥ 50 % Schmerzreduktion gezeigt werden. In einem Follow-up nach einem Monat konnte jedoch keine signifikante Schmerzreduktion mehr nachgewiesen werden (Abraham et al. 2003).

Die tägliche orale Gabe von Memantinen erbrachte in keiner der Studien eine signifikante Reduktion von Phantomschmerzen oder Inzidenzraten. Allenfalls das Dextromethorphan zeigte eine signifikante mittelfristige Phantomschmerzreduktion. Abschließend ist anzumerken, dass alle Studien nur ein kleines Patientenkollektiv beinhalten und auch die Wahl von Patienten sehr unterschiedlich gehandhabt wurde. In unserer Studie bestand keine Anwendung von NMDA-Antagonisten. Da diese immer wieder in der Literatur genannt werden, erfolgte eine Beleuchtung der aktuellen Studienlage.

Zusammenfassend zeigten sich unter den NMDA-Antagonisten die Ketamininfusion am bedeutendsten, zumindest für eine kurzfristige Schmerzreduktion. Eine orale Applikation erbringt, nach aktuellem Kenntnisstand, keine Reduktion von Phantomschmerzen für den Patienten. Somit sollte von Anwendung am Patienten, im Sinne der Phantomschmerzreduktion, abgesehen werden.

4.3.1.2 Studienlage zu Capsaicin in Zusammenhang mit topischer Applikation

In einer prospektiven nichtinterventionellen Studie wurde die Verträglichkeit und analgetische Wirksamkeit über 12 Wochen nach einmaliger Anwendung von 8%tigem Capsaicin Hautpflastern bei 1.044 Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen untersucht (QUEPP-Studie) (Maihofner und Heskamp 2013). Die QUEPP-Studie beruht auf der Analyse von Kern et al. (2014). Hierbei wurden die Daten der Untergruppe von Amputierten mit Postamputationsschmerzen untersucht. In die Analysen wurden 21 Patienten mit Postamputationsschmerzen einbezogen. Eine einmalige Behandlung mit einem 8%tigem Capsaicin Hautpflaster reduzierte signifikant die durchschnittliche Schmerzintensität über den Beobachtungszeitraum von 12 Wochen. Insbesondere die PLP- und PLP/SP-Patienten profitierten von einer Verbesserung der Schmerzattacken, der Schlafdauer und der Schlafqualität. Alle Patienten gaben eine gute Verträglichkeit an. (Kern et al. 2014). Die Studie war als nichtinterventionelle prospektive Studie aufgebaut, zudem bestand keine Kontrollgruppe. Bezogen auf die von Kern. et al. (2014) analysierten Daten bestand nur eine kleinen Patientenkohorte (n = 21). Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe sowie einer mangelnden Verblindung ist ein Placeboeffekt nicht vollkommen ausgeschlossen. Zudem werden genauere Daten zur Wirksamkeitsdauer und eventuell erneuter Applikation des Pflasters nach mehr als 12 Wochen benötigt. Insbesondere der Diabetes mellitus sollte in nachfolgenden Studien nicht als Ausschlusskriterium gewertet werden, da Amputationen als Folge eines Diabetes mellitus eine zunehmende Bedeutung haben.

Privitera et al. (2017) untersuchte in einer offenen longitudinalen Studie die Wirksamkeit einer einmaligen 60-minütigen Applikation eines 8%tigem Capsaicin-Pflasters zur Reduktion von chronischen Amputationsstumpf- und Phantomschmerzen sowie den damit verbundenen Veränderungen in den kortikalen Strukturen des Gehirns. Dies wurde mit Hilfe eines funktionellen MRT-Scans (fMRT) untersucht. Insgesamt wurden 14 Patienten in die Studie eingeschlossen, hierbei lag die mittlere Schmerzintensität für chronische Stumpf- oder Phantomschmerzen bei ≥ 4/10 auf der NRS. Die Schmerzbeurteilungen, die quantitativ- sensorische Testung und die Bildgebung wurden zu Beginn und vier Wochen nach der Applikation des 8%tigem Capsaicin Pflasters auf den Amputationsstumpf durchgeführt.

Es zeigte sich eine mittlere Reduktion des spontanen Amputationsstumpfschmerzes von -1,007 ($p = 0,028$), des Phantomschmerzes von -1,414 ($p = 0,018$) und des evozierten Stumpfschmerzes von -2,029 ($p = 0,007$). Die fMRT-Untersuchung ergab eine Umkehrung der Verschiebung in die Handrepräsentation der Großhirnrinde bei der Lippenbewegungsaufgabe ($p < 0,05$). Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit einem Capsaicin-8%-Pflaster zu einer signifikanten Reduktion der chronischen Schmerzen, insbesondere im Bereich der Stumpfüberempfindlichkeit führt (Privitera et al. 2017).

Die Arbeit von Privitera et al. (2017) untersuchte explizit die Anwendung des Quetenza ® Pflasters bei Patienten mit Phantom- bzw. Stumpfschmerzen. Die Anzahl der Studienteilnehmer ist ebenfalls sehr begrenzt und zudem weder verblindet noch besteht eine Kontrollgruppe. Nichtsdestotrotz dient die Studie dem Wirkungsverständnis des 8%tigen Capsaicin-Pflasters. Hierbei konnte eine deutliche Abnahme der Ausbreitung der Lippen-Hand-Repräsentation im Kortex kontralateral zum Amputationsstumpf gezeigt werden, wenn eine Linderung des Phantomschmerzes berichtetet wurde.

Keiner der Patienten, die eine Majoramputation der unteren Extremität an der UMG von 2013 bis 2016 erhielten, wurde mittels Capsaicin-Pflaster zur Verhinderung bzw. Reduktion von Phantom- und oder Stumpfschmerzen behandelt. Anhand der beiden Studien scheint die topische Anwendung eines 8%tigen Capsaicin-Hautpflaster wirksam und sicher in der Behandlung von Postamputationsschmerzen zu sein, insbesondere bei Patienten, die unter Phantomschmerzen leiden. Es sollte die Nutzung eines 8%igen Capsaicin-Pflasters über den Zeitraum von maximal 12 Wochen in der Behandlung von Phantom- und Stumpfschmerzen in Erwägung gezogen werden. Konsequenterweise sollten doppelt verblindete und placebekontrollierte Studien folgen.

4.3.1.3 Studienlage zu Botulinumtoxin in Zusammenhang mit topischer Applikation

Kern et al. (2003) behandelte in der Pilotstudie insgesamt vier Patienten mit Phantomschmerzen nach Majoramputation an der unteren Extremität. Hierbei wurden den vier Patienten jeweils 25 IE Botulinumtoxin A (BoNT-A) in vier Triggerpunkte der Stumpfmuskulatur injiziert (Kern et al. 2003). Insgesamt reduzierte sich die Phantomschmerzstärke bei allen Patienten zwischen 60 bis 80 % (Kern et al. 2003). Zudem führte die Injektion von BoNT-A zu einer deutlichen Reduktion der Schmerzattacken. Für beide Ergebnisse fehlen Angaben zur Signifikanz. Die Ergebnisse der Studie sollen in einer placebokontrollierten, doppelt verblindeten und randomisierten Studie wiederholt werden.

Es folgte ein weiter Case Report von Kollewe et al. (2009) mit drei Patienten. Bei allen Patienten wurde eine Majoramputation an der unteren Extremität aufgrund eines Traumas durchgeführt.

Die Patienten wurden mit Botulinum Toxin A von Dysport® behandelt. Insgesamt wurde eine Gesamtdosis von bis zu 500 Einheiten BoNT-A unter EMG-Kontrolle injiziert. Die Injektionen wurden, auf Basis der EMG-Kontrolle, in Punkte mit starker Faszikulation appliziert. Die globale klinische Verbesserung basierte auf einer 0-3-Skala (0 = keine Wirkung; 3 = deutliche Verbesserung) und auf einem Fragebogen, der die Schmerzintensität (VAS) sowie die Einnahme von Schmerzmedikamenten und die Phantomempfindungen der Gliedmaßen bewertete. Im Ergebnis zeigte sich, dass alle drei Patienten die klinische globale Verbesserung mit „drei" (deutliche Verbesserung) bewerteten. Die Schmerzintensität und die Schmerzmedikation konnten in allen drei Fällen signifikant reduziert werden. Es wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Wirkungsdauer hielt bis zu 12 Wochen an. Diese drei erfolgreich behandelten Phantom- und Stumpfschmerz-Patienten zeigten, dass die Therapie mit BoNT-A als wirksame und sichere Behandlungsoption für diese Art von Schmerzen eine Untersuchung wert sein könnte (Kollewe et al. 2009).

Eine weitere Studie zur Wirksamkeit von BoNT-A bei Phantom- und Stumpfschmerzen folgte von Wu et al. (2012). Hierbei wurde zudem die Wirksamkeit von Lidocain/Depomedrol untersucht. In dieser randomisierten doppelt verblindeten Pilotstudie wurden 14 Probanden eingeschlossen. Diese Patienten wurden bereits mit konventionellen Verfahren behandelt, wiesen jedoch weiterhin Phantom- bzw. Stumpfschmerzen auf. Die Probanden in Botox-Kohorte (n = 7) erhielten 250 bis 300 Einheiten BoNT-A pro Injektion. Die Probanden in der Kontrollkohorte (n = 7) erhielten Depomedrol und 1%igen-Lidocain. Zusammenfassend erhielten die Probanden maximal sechs Injektion und ein Follow-up im monatlichen Abstand im Zeitraum eines halben Jahres. Das primäre Endziel wurde anhand von VAS-Werten ermittelt. Botulinumtoxin A erzielte eine signifikante Verbesserung von Stumpfschmerzen jedoch nicht von Phantomschmerzen. Die Wirksamkeit der Schmerzreduktion hielt für den Zeitraum des Follow-ups an (Wu et al. 2012).

Die Pilotstudie von Kern et al. (2003) scheint zur Generierung von neuen Therapieansätzen und damit als Grundlage für weiterführende Studien verwendbar. Die Aussagekraft der Beobachtung scheint begrenzt zu sein, denn die Aufarbeitung der Ergebnisse ist, im Vergleich zu anderen Pilotstudien, nicht ausführlich. Es werden keine demografischen Angaben getätigt oder eine statistische Auswertung vorgenommen. Auf der Grundlage der Behandlungserfolge scheinen zukünftige prospektive, placebokontrollierte, randomisierte und doppelverblindete Studien sehr erfolgsversprechend zu sein. In den Case-Report von Kollewe et al. (2009) wurden lediglich drei Patienten eingeschlossen. Interessanterweise erfolgte die Applikation von BoNT-A auf Grundlage einer EMG-Kontrolle. Ebenfalls fehlen Angaben zur statistischen Auswertung, zwar

wurden die Ergebnisse als signifikant bezeichnet, auf eine genauere statistische Auswertung wurde jedoch verzichtet.

Wu et al. (2012) führte zu Überprüfung der Effektivität von BoNT-A die erste prospektive randomisierte doppelt verblindete Pilot-Studie durch. Zudem bestand eine Vergleichsgruppe. Aufgrund der Anzahl der Studienteilnehmer erfolgte in der statistischen Auswertung die Anhebung des Signifikanzniveaus auf zehn Prozent. Genauere demografische Daten fehlten in der Studie. Interessanterweise führte BoNT-A nicht zu einer Reduktion von Phantomschmerzen. Jedoch führten beide Substanzen BoNT-A und Lidocain/Depomedrol zu einer sofortigen Reduktion von Stumpfschmerzen mit einer Wirkungsdauer von bis zu sechs Monaten. Die Studie sollte placebokontrolliert wiederholt werden.

An der UMG erhielt in dem Zeitraum von 2013 bis 2016 kein Patient nach einer Majoramputation an der unteren Extremität eine Therapie mittels BoNT-A zur Reduktion von Phantom- bzw. Stumpfschmerzen. Anhand der drei oben genannten Studien scheint die Behandlung mittels BoNT-A zur Reduktion von Phantom-, aber auch insbesondere Stumpfschmerzen, eine denkbare Möglichkeit zu sein, vor allem bei Patienten mit einer langwierigen Schmerzvorgeschichte. Die Ansätze der Therapie sollten in weiteren placebokontrollieren, randomisierten und verblindeten Studien überprüft werden. Die Nutzung eines EMGs zum Auffinden von Triggerpunkten scheint plausibel und könnte zur besseren Auffindung von Injektionsstellen auch in Folgestudien zur Therapie mittels BoNT-A genutzt werden.

4.3.2 Nicht pharmakologische Therapie von Phantom- und Stumpfschmerzen

4.3.2.1 Studienlage zur Spiegeltherapie

Die am häufigsten zitierte Studie in Zusammenhang mit der Spiegeltherapie stammt von Chan et al. (2007). In die Studie wurden 22 Probanden eingeschlossen. Alle Patienten litten unter Phantomschmerzen nach einer Amputation an der unteren Extremität. Die erste Gruppe (n = 6) betrachtete das Spiegelbild ihres intakten Fußes. Die zweite Gruppe (n = 6) betrachtete einen abgedeckten Spiegel und die dritte Gruppe (n = 6) wurde in mentaler Visualisierung geschult. In der Spiegelgruppe zeigte sich bei allen Teilnehmern eine Reduktion des Phantomschmerzes um durchschnittlich 24 mm auf der VAS. Bei 89 % der Probanden führte der Wechsel zur Spiegeltherapie zu einer Senkung der Phantomschmerzen (Chan et al. 2007).

Foell et al. (2014) untersuchte den Effekt von täglicher Spiegeltherapie über vier Wochen bei 13 Patienten nach einseitiger Amputation eines Armes mit chronischen Phantomschmerzen. Die Teilnehmer wurden angewiesen Hand- und Lippenbewegungen während eines fMRT vor und nach der Spiegeltherapie durchzuführen. Die Lokalisierung der neuronalen Aktivität im primären somatosensorischen Kortex während dieser Aufgaben wurde verwendet, um die

behandlungsbedingten Veränderungen im Gehirn zu beurteilen. Die Spiegeltherapie verursachte eine signifikante Reduktion der Phantomschmerzen (durchschnittliche Abnahme von 27 %). Die fMRT-Datenanalysen zeigten einen Zusammenhang zwischen der Schmerzveränderung nach Spiegeltherapie und einer Umkehrung der dysfunktionalen kortikalen Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex. Die Schmerzreduktion nach dem Spiegeltraining war zudem mit einer Abnahme der Aktivität im inferioren parietalen Kortex verbunden (Foell et al. 2014).

Eine größere randomisierte Single-Crossover-Studie mit 64 Amputierten mit Phantomschmerzen wurde von Ramadugu et al. (2017) durchgeführt. Die Verumgruppe (n = 32) erhielt acht Wochen lang eine Spiegeltherapie. Die Kontrollgruppe (n = 28) erhielt für vier Wochen eine Spiegeltherapie, jedoch mit einem abgedeckten Spiegel, nach dieser Periode wurde die Abdeckung entfernt und es erfolgten weitere vier Wochen Spiegeltherapie. In der Verumgruppe wurde nach vier Wochen eine signifikante Reduktion der Phantomschmerzen, im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt ($p < 0{,}0001$). In der Kontrollgruppe wurde ebenfalls nach der Umstellung eine signifikante Reduktion der Phantomschmerzen festgestellt. Die Schmerzreduktion hielt in beiden Gruppen über die gesamte Zeit des Follow-up‘s (12 Wochen) an (Ramadugu et al. 2017). Es sei angemerkt, dass im Vergleich zu anderen Studien alle Teilnehmer männlich und noch nicht volljährig waren.

Auf Grund der Studienlage, der Kosten für die Spiegeltherapie sowie der Nebenwirkungen, scheint die Spiegeltherapie eine geeignete Ergänzung im Rahmen einer multimodalen Therapie zur Phantomschmerzreduktion zu sein (Ramachandran und Altschuler 2009; Seidel et al. 2009; Lemlein 2020). Bei keinem der Patienten nach einer Majoramputation der unteren Extremität im Zeitraum zwischen 2013 und 2016 an der UMG war eine Spiegeltherapie dokumentiert. Auf Grund der Studienlage und der kostengünstigen Durchführung einer Spiegeltherapie sollte jedem Patienten, der nach einer Amputation unter Phantomschmerzen leidet, diese Therapieform ermöglicht werden. Interessant wären aussagekräftige Studien, die auf die Prävention von Phantomschmerzen durch die Spiegeltherapie abzielen. Hierzu besteht lediglich ein Case-Report mit vier Probanden (Hanling et al. 2010).

4.3.2.2 Studienlage zur Nutzung eines Liners

In der doppelt verblindeten, randomisierten Cross-Over Studie von Kern et al. (2006) wurde der Hypothese nachgegangen, ob ein mit Metall eingewebter elektromagnetisch abschirmender Stumpfstrumpf (medipro® LinerRELAX) einen positiven Effekt auf den Phantomschmerz haben kann. Insgesamt wurden an 30 beinamputierten Patienten der experimentelle (verum) Silikon-Liner, der an den Amputationsstumpf angepasst wurde, mit einem Dummy-Liner (placebo)

verglichen. Jeder Liner wurde nach einer zweiwöchigen Baseline-Periode zwei Wochen lang getragen. Die tägliche Dokumentation konzentrierte sich auf Phantomschmerzen, Schlafqualität und Verbesserung des Wohlbefindens. Auf einer numerischen Bewertungsskala (NRS) lag die mediane Schmerzintensität vor der Behandlung bei vier und der Median des maximalen Schmerzes bei sechs. Der Silikonliner reduzierte im Vergleich zu Dummyliner den Schmerz signifikant häufiger ($p = 0{,}008$), die Odds Ratio betrug 5,95. Der Grad der Schmerzreduktion war hochsignifikant ($p < 0{,}001$). Der experimentelle Liner führte ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens ($p = 0{,}037$) mit einer Odds Ratio von 3,85 und einer Verbesserung der Schlafqualität, die sich nicht signifikant von der des Dummyliners unterschied ($p = 0{,}223$).

In dieser Studie war der Einfluss einer Silikoneinlage mit elektromagnetisch schützenden Eigenschaften auf Phantomschmerzen hoch signifikant. Die Mechanismen, die diesem Effekt zugrunde liegen, sind unklar. Die Autoren postulierten, es sei denkbar, dass eine Reduktion der Phantomschmerzen durch eine Abschirmung von möglichen elektromagnetischen Wetterimpulsen oder Veränderungen im elektromagnetischen Feld ursächlich sind (Kern et al. 2006).

Die Studie von Kern et al. (2006) zeigt einen interessanten Ansatz für eine neue Therapieoption zur Reduktion von Phantomschmerzen mittels eines Liners unter Verwendung einer elektromagnetischen Abschirmung. Inwieweit eine bestehende Medikamenteneinnahme seitens der Patienten einen Einfluss auf das Ergebnis hat, ist unklar, da keine *Wash-Out* Phase bestand. Auf Grund des Studiendesigns und der Durchführung scheint eine Verzerrung der Ergebnisse gering, eine größere Anzahl an Studienteilnehmern ist wünschenswert. Zur Aufklärung des genauen Wirkmechanismus könnten MRT-Aufnahmen bei Probanden mit und ohne abschirmende Folie hilfreich sein. Keiner der Patienten an der UMG erhielt in dem Zeitraum zwischen 2013 und 2016 einen Liner mit elektromagnetisch abschirmenden Eigenschaften nach einer Majoramputation an der unteren Extremität.

4.3.2.3 Studienlage zur *Virtual Reality* und *Augmented Reality*

In dem Abstract von Desmond et al. (2006) werden drei Fallstudien vorgestellt. Die AR-Spiegelbox besteht aus einer dreidimensionalen grafischen Darstellung eines Arms auf einem Computerbildschirm, der von einem kabellosen Datenhandschuh gesteuert wird. Jeder Teilnehmer füllte ein semistrukturiertes Interview aus. In der experimentellen Phase der Studie führten die Teilnehmer eine Reihe von symmetrischen und asymmetrischen Armbewegungen mit dem Phantomarm und dem kontralateralen Arm aus, während sie einen Datenhandschuh am intakten Arm trugen. Insgesamt konnte beobachtet werden, dass inkongruente Bewegungen der

Phantom-Extremität, die visuell über die AR-Box zurückgemeldet werden, die Wahrnehmung von Unbehagen und Schmerz reduzieren können.

Murry et al. (2007) verfolgten einen anderen Ansatz und verwendeten eine immersive VR (IVR) um die Bewegungen der verbleibenden Extremität in Bewegungen einer virtuellen Extremität zu übertragen. In der vorliegenden Studie nutzten die Teilnehmer das IVR-System über einen Zeitraum von 30 Minuten, bearbeiteten dabei vier Aufgaben und wiederholten diese. Die Aufgaben waren, die virtuelle Phantomextremität auf farbige, nacheinander aufleuchtende Kacheln zu platzieren, einen virtuellen Ball zu schlagen, die Bewegung eines sich bewegenden virtuellen Stimulus zu verfolgen und einen virtuellen Stimulus auf ein Ziel zu lenken. Alle drei Teilnehmer berichten von einer Abnahme der Phantomschmerzen während mindestens einer der Sitzungen (Murray et al. 2007).

Cole et al. (2009) entwickelten ebenfalls ein VR, jedoch wurde die virtuelle Extremität über ein *Motion-Capture*-Gerät vom Stumpf oder dem proximalen Teil des betroffenen Arms oder Beins aus gesteuert (n = 14). Die Aufgabe der Probanden war es, die virtuell dargestellte Extremität zu steuern, während die Auswirkungen auf den Schmerz überwacht wurden. Insgesamt fünf Probanden jeder Gruppe hatten das Gefühl, dass die virtuelle Extremität von ihnen bewegt wurde und nahmen Bewegungsempfindungen darin wahr. Damit berichteten sie auch von einer Verringerung ihrer Phantomschmerzen, die größer war, als durch die Ablenkung allein erwartet (Cole et al. 2009).

Ortiz-Catalan et al. (2016) rekrutierte 14 Probanden mit einer Amputation der oberen Extremität und bekannten chronischen Phantomschmerzen. In der Studie wurden Veränderungen in der Intensität, Häufigkeit, Dauer, Qualität und der Intrusion des Phantomschmerzes vor jeder Sitzung und bei Nachuntersuchungen ein, drei und sechs Monate nach der letzten Sitzung bewertet. Die Patienten erhielten 12 Sitzungen zur Ausführung von Phantommotorik unter Verwendung von maschinellem Lernen, erweiterter und virtueller Realität (AR/VR) sowie *Serious Gaming*. Änderungen der Medikation und der Prothesen wurden ebenfalls überwacht. Nach 12 Sitzungen zeigten die Patienten statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen in allen Messgrößen des Phantomschmerzes. Der Phantomschmerz verringerte sich von der Vorbehandlung bis zur letzten Behandlungssitzung um 47 % ($p = 0{,}001$) für die gewichtete Schmerzverteilung um 32 % ($p = 0.007$) für die numerische Bewertungsskala und um 51 % ($p = 0{,}0001$) für den Schmerzbewertungsindex. Zwei von vier Patienten, die Medikamente einnahmen, reduzierten ihre Einnahme um 81 % (absolute Reduktion 1.300 mg, Gabapentin) und 33 % (absolute Reduktion 75 mg, Pregabalin). Die Verbesserungen blieben sechs Monate nach der letzten Behandlung bestehen (Ortiz-Catalan et al. 2016).

Die ersten Daten zur Nutzung von AR zur Reduktion von Phantomschmerzen stammen von Desmond et al. (2006). Diese kleine Fallstudie stellte einen ersten Schritt in Richtung der Entwicklung einer *Augmented-Reality*-Intervention dar, die das Potenzial zu haben scheint, Phantomschmerzen zu reduzieren. In Anbetracht des explorativen Charakters der Studie, des unterschiedlichen Grades an willentlicher Kontrolle, den die Teilnehmer über ihre Phantome hatten, wurden die Aufgabenanforderungen für die Teilnehmer variiert. Somit ist eine Vergleichbarkeit nur eingeschränkt möglich.

Die Studie von Murray et al. (2007) hatte das Ziel, vorläufige qualitative Ergebnisse an einer kleinen Stichprobe zu präsentieren, um den *Proof Of Principle* für das IVR-System zu bewerten. Es wurden keine statistischen Auswertungen vorgenommen. Alle Probanden berichteten, dass sie sich auf die Ausführung der Aufgaben konzentrierten. Dies kann darauf hindeuten, dass dadurch eine Ablenkung vom Phantomschmerz erfolgen konnte und so eine Schmerzreduktion hervorgerufen wurde. Zusammenfassend ist festzustellen, dass diese vorläufigen qualitativen Ergebnisse einen ausreichenden Grundsatzbeweis darstellen, um weitere Tests mit dem IVR-System unter Verwendung von Kontrollversuchen und einer größeren Anzahl von Teilnehmern zu rechtfertigen.

Cole et al. (2009) befassten sich mit einer neuen Variante der VR, bei der die Bewegungsdaten direkt vom Stumpf des Patienten erfasst und (anstatt die gegenüberliegende verbleibende Extremität zu verwenden) in virtuelle Aktion transformiert werden, die von einem Avatar in einer VR-Umgebung ausgeführt wird. Es bestand in diesem experimentellen Projekt eine Aufklärung der Probanden, dass eine eventuelle Auswirkung auf ihre Schmerzen wahrscheinlich nur vorübergehend ist und dass auch der gegenteilige Effekt eintreten kann. Infolgedessen bestand ein gewisses Priming seitens der Studienbeobachter. In der klinischen Studie von Ortiz-Catalan et al. (2016) zeigte sich bei Patienten mit chronischen Phantomschmerzen, bei denen vorherige Therapien versagt hatten, eine Reduktion der Phantomschmerzen durch die Anwendung von VR, AR und *Serious Gaming*. Zudem bestand ein Follow-up nach sechs Monaten. In diesem Zeitraum blieb der Phantomschmerz konstant. Somit war dies die erste Studie, die langfristigen Erfolge unter VR und AR zeigte. In dieser Studie wurden die Teilnehmer ebenfalls über die Möglichkeit einer vorübergehenden Schmerzzunahme informiert. In welchem Maße ein Placeboeffekt durch Erwartungen beeinflusst wurde, ist fraglich. Nach Pollo et al. (2001) besteht durch eine Aufklärung der geringste Placeboeffekt.

Die VR und AR scheinen ein vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Phantomschmerzen zu sein. Insgesamt bestehen deutliche Erfolge in der Reduktion von Phantomschmerzen, jedoch sind die Studien von kleinen Studiengruppen geprägt. Insbesondere bei Patienten, bei denen frühere Therapieversuche gescheitert sind, können von der AR und VR

profitieren. Weitere Arbeiten sind notwendig, um funktionelle und strukturelle Veränderungen zu identifizieren, die durch die Intervention verursacht werden. An der UMG erhielt kein Patient in dem Zeitraum von 2013 bis 2016 eine Anwendung mittels VR und/oder AR nach einer Majoramputation an der unteren Extremität.

4.3.2.4 Daten zur Chirurgie

Die Betreuung von Patienten, die eine Amputation erleiden, ist komplex und bedarf eines abgestimmten interdisziplinären Teams. Dem Chirurgen kommt dabei die besondere Aufgabe zu, im richtigen Moment die Entscheidung zugunsten einer Amputation sowie der adäquaten Höhe zu treffen. Zudem obliegt es ihm, eine technisch perfekte Amputation vorzunehmen und den Patienten von der Prothesenversorgung bis zur Wiedereingliederung ins private und berufliche Leben zu begleiten (Matthes et al. 2014).

Dellon et al. (1986) untersuchte den Behandlungsansatz, das bestehende Neurom zu exzidieren und am proximalen Ende des Nervs, weit weg von denervierter Haut und spannungsfrei in einen gut vaskularisierten Muskel zu implantieren. In der Studie unterzogen sich 60 Patienten einer Behandlung. Vor und nach der Operation wurden die Patienten befragt. Nach der Behandlung gaben 42,00 % der Patienten eine „exzellente“ Schmerzreduktion, 39,00 % eine „gute“ Schmerzreduktion an, und 19,00 % hatten eine geringe oder keine Schmerzreduktion. Insgesamt konnte eine exzellente bis gute Schmerzreduktion bei 81 % der Patienten durch die Exzision des Neruoms und der anschließenden Implantation des verbliebenden Nervs in einen Muskel erlangt werden.

Woo et al. (2016) untersuchte regenerative periphere Nervenschnittstellen (RPNIs) welche ursprünglich für die prothetische Steuerung entwickelt wurden. Diese sollten die Bildung von Neuromen verhindern, indem sie freie Muskeltransplantate als physiologische Ziele für das Einwachsen des peripheren Nervs bereitstellen. Es wurde eine retrospektive Fallserie mit 16 Patienten durchgeführt. Diese unterzogen sich einer RPNI-Implantation zur Behandlung symptomatischer Neurome. Die Patienten berichteten über eine 71%ige Reduktion der Neuromschmerzen und eine 53%ige Reduktion der Phantomschmerzen. Die meisten Patienten waren mit der RPNI-Operation zufrieden oder sehr zufrieden (75,00 %) und berichteten über einen verringerten (56,00 %) oder stabilen (44,00 %) Analgetikagebrauch. Somit berichten die meisten Patienten über eine signifikante Reduktion der Neurom- und Phantomschmerzes mit einem hohen Grad an Zufriedenheit (Woo et al. 2016).

Pet et al. (2014) untersuchten die gezielte Nervenimplantation (TNI), ein Verfahren, mit dem versucht wird, neurombedingte Schmerzen bei Amputierten zu verhindern oder zu behandeln. In der Studie wurden zwei Fragestellungen überprüft: Verhindert TNI primäre neurombedingte

Schmerzen im Rahmen einer akuten traumatischen Amputation und zweitens reduziert es etablierte Neuromschmerzen bei Amputierten der oberen und unteren Extremitäten? In der Retrospektive wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet: (1) 12 Patienten, die sich einer primären TNI zur Neuromprophylaxe zum Zeitpunkt der akuten Amputation unterzogen und (2) 23 Patienten mit etablierten Neuromen, die sich einer Neuromexzision mit sekundärer TNI unterzogen. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug acht Monate für die primäre TNI-Gruppe und vier Monate für die sekundäre TNI-Gruppe. Bei der letzten Nachuntersuchung waren 11 von 12 Patienten (92,00 %) nach primärer TNI und 20 von 23 Patienten (87,00 %) nach sekundärer TNI frei von palpationsinduzierten Neuromschmerzen. Durch die Bereitstellung eines distalen Ziels für regenerierende Axone könnte die TNI eine effektive Strategie zur Prävention und Behandlung von Neuromschmerzen bei Amputierten darstellen (Pet et al. 2014).

Dumanian et al. (2019) untersuchten ebenfalls die gezielte Muskelreinnervation (TMR) und Wirkung bei chronischen Phantomschmerzen (n = 28) in einer prospektiven, randomisierten klinische Studie. Die Auswahl der zu behandelnden Nerven für beide Gruppen wurde präoperativ durch die Lokalisation und Verteilung der bei der körperlichen Untersuchung festgestellten Schmerzen bestimmt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung zwischen den prä- und postoperativen NRS für Stumpfschmerzen und Phantomschmerzen nach einem Jahr. Die durchschnittliche Abnahme der Phantomschmerzen betrug 3,2 im TMR-Arm im Vergleich zu einer durchschnittlichen Zunahme von 0,2 im Arm der Standardbehandlung. In der Längsschnittanalyse mit gemischtem Modell war der Unterschied in den Veränderungswerten ein Jahr nach der Operation im TMR-Arm im Vergleich zur Standardbehandlung signifikant. Die durchschnittliche Abnahme der Schmerzen betrug 2,9 im TMR-Arm und 0,9 im Arm der Standardbehandlung. Die Ergebnisse des gemischten Modells für den Gruppenvergleich nach einem Jahr ergaben ähnliche Ergebnisse. Die Studie zeigt den Trend, dass TMR zur Reduktion und zur Verbesserung der Stumpfschmerzen im Vergleich zur Standard-Therapie führt (Dumanian et al. 2019).

In der Studie von Dellon et al. (1986) konnte bei 80 % der Probanden eine Schmerzreduktion durch eine Neuromresektion und anschließender Implantation in einen Muskel erreicht werden. Diese Daten beziehen sich ausschließlich auf Neurome an der oberen Extremität. Zur Evaluierung wurde keine standardisierte Schmerzskala verwendet, daher ist ein Vergleich mit anderen Studien schwieriger. Es bestand eine Verblindung zwischen Operateur und dem Interviewer. Eine Kontrollgruppe fehlte indes. In der Studie wurde ebenfalls der langfristige Erfolg der Operation beobachtet, mit einen Follow-up nach 31 Monaten. Selbst nach dieser Zeit bestand weiterhin eine Schmerzfreiheit.

Die Studie von Woo et al. (2016) untersuchte den Nutzen von RPNI's in der Reduktion von Neuromschmerzen bei Patienten mit nichttraumatisch bedingten Amputationsursachen (z.B. durch ein Diabetes mellitus). In dieser kleinen retrospektiven Fallserie konnte eine Reduktion sowohl von Neuromschmerzen als auch von Phantomschmerzen nachgewiesen werden. Durch den retrospektiven Aufbau der Studie kann es zu einer gewissen Verzerrung in den Erinnerungen der Patienten gekommen sein. Da die Befragungen zu den Schmerzen im Schnitt 7,5 Monate nach der Intervention erfolgten, bleibt der Einfluss anderer Faktoren unbeantwortet (z.B. Veränderungen in der Schmerzmedikation, Prothesennutzung). Zudem sollte eine Scheinkorrelation in Bezug auf die Phantomschmerzreduktion ausgeschlossen werden. Alle Patienten konnten nach der Anwendung der RPNI-Technik wieder eine Prothese tragen und nutzten diese auch intensiv.

Die Studie von Pet et al. (2014) hat gezeigt, dass die Anwendung von TNI-Verfahren, bereits in der primären Operation, mit einer deutlichen Reduktion von Neuromen einhergeht. Diese Untersuchung bezieht sich allerdings nur auf Patienten mit einer traumatischen Amputationsursache. Insgesamt zeigte sich ein niedriges Durchschnittsalter in der Studie und es wurden zudem Minderjährige in die Studie eingeschlossen. Bezüglich des Phantomschmerzes bestanden nur in der sekundären Kohorte Angaben, hierbei konnte deskriptiv kein Unterschied zwischen vor und nach dem TNI-Verfahren festgestellt werden. Angaben zur Schmerzstärke mit einer etablierten Schmerzskala fehlen in der Studie. Ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden, da die Patienten der TNI (und nicht alternativen Behandlungen) auf nichtrandomisierte Weise unter Verwendung eines Entscheidungsalgorithmus zugewiesen wurden. Da außerdem das behandelnde Team an der Bewertung der Ergebnisse beteiligt war, besteht die Möglichkeit einer Verzerrung durch den Untersucher.

Die Dumanian et al. (2019) untersuchten die Überlegenheit einer TMR im Vergleich zu Standard-Neurombehandlung. Insgesamt war die Teilnehmerzahl gering, allerdings randomisiert. Der überwiegende Teil der Probanden erlitt eine Amputation auf Grund eines traumatischen Geschehens an der unteren Extremität. Dies Amputationsursache war in beiden Kohorten etwa gleichhäufig verteilt. Ebenfalls war die Nachbeobachtungszeit in beiden Kohorten annähernd identisch. Im Ergebnis zeigte sich eine vermehrte Reduktion von Phantomschmerzen unter TMR im Vergleich zur Standardtherapie. Die NRS-Skala wurde als Goldstandard für die direkte Bewertung und den primären Endpunkt für Schmerzen herangezogen. Ergänzend zu dieser NRS-Skala wurden als sekundäre Endpunkte drei PROMIS-Bewertungen (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*) einbezogen. Zwar ist die PROMIS-Bewertung ein validiertes Instrumentarium für generalisierte Schmerzen, jedoch nicht für die Beurteilung von lokalisierten Schmerzen und Beschwerden durch eine Amputation. Ob die Daten nur auf Patienten mit einer

traumatischen Amputationsursache übertragbar sind, ist unklar, denn es wurden keine Patienten mit nichttraumatischen Ursachen eingeschlossen.
Zusammenfassend konnte unter einer Therapie durch TMR und RPNI eine deutliche Reduktion von Neuromschmerzen nachgewiesen werden sowie in vielen Fällen auch eine Reduktion des Phantomschmerzes. Nicht nur die postoperative Therapie scheint erfolgversprechend, sondern schon die präventive Anwendung der Techniken. Dies sollte das erklärte Ziel bleiben, damit Patienten vor chronischen Schmerzzuständen bewahrt werden. Der Einfluss der vermehrten Prothesennutzung auf den Phantomschmerz bleibt ungeklärt. Nichtsdestotrotz ist die vermehrte Möglichkeit der Nutzung einer Prothese und damit der Zuwachs an Lebensqualität ein wichtiger Schritt in der Therapie. Die Anwendung eines TMR- oder RPNI-Verfahren sollte schon in der primären Operation angewandt werden, um damit der Entstehung von Neuromen und etwaigen Komplikationen entgegen zu wirken. In unsere Studie wurden keine Angaben zur Behandlung von Neuromen, bei Patienten mit einer Majoramputation der unteren Extremität im Zeitraum zwischen 2013 bis 2016 an der UMG erhoben.

4.4 Limitationen der Studie

Diese Studie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt die erste Arbeit, die Daten zum Thema der perioperativen Schmerztherapie im Rahmen einer Majoramputation der unteren Extremität an der UMG liefert. Es bestanden somit keine vorherigen Expertisen. Durch die geringe Anzahl an Probanden besteht eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse. Insbesondere bei Angaben zu Krankheiten zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen dem retrospektiven- und prospektiven Arm. Hierbei wäre die Wahl eines Interviews eventuell zielführender gewesen.
Die Unterscheidung zwischen Phantom- und Stumpfschmerzen ist für die Patienten oft schwierig und könnte eventuell durch ein ergänzendes Interview besser differenziert werden. Insbesondere bei retrospektiven Studien könnte es zu Verzerrungen in den Erinnerungen der Probanden kommen. Demgemäß konnten Dekel und Bonanno (2013) zeigen, dass eine neuere dynamische Sichtweise davon ausgeht, dass sich die Erinnerung an ein potentielles Trauma, wie die Erinnerung an gewöhnliche Ereignisse, mit der Zeit verändern. Walker et al. (1997) berichteten dazu, dass sowohl angenehme als auch unangenehme Emotionen mit der Zeit verblassen. Allerdings verblasst die emotionale Intensität für unangenehme Ereignisse mit der Zeit schneller als die emotionale Intensität für angenehme Ereignisse (Walker et al. 1997). In dieser Arbeit wurde versucht diese Verzerrung gering zu halten, indem ein kurzes Intervall zwischen der Amputation und Befragung gewählt wurde. Eine weitere Einschränkung in der Vergleichbarkeit der Studien und unseren Daten beruht auf den Endpunkten. So untersuchten wir nicht expliziert die Schmerzreduktion, sondern die Vermeidung von Phantomschmerzen, Stumpfschmerzen

und Phantomsensationen durch Anwendung verschiedener pharmakologischer und nichtpharmakologischer Therapieverfahren. Eine maßgebliche Limitation der Studie ist zudem die geringe Probandenanzahl im prospektiven Arm der Arbeit

5 Zusammenfassung

Das Thema der Amputation, den damit verbunden Schmerzen bzw. schmerzhaften Empfindungen sowie die Therapie ihrer möglichen Folgeschäden beschäftigt die Menschheit seit Jahrhunderten. Insbesondere durch die Beobachtung von Phantomschmerzen als auch Phantomsensationen entstanden verschiedene Thesen zu ihrer Entstehung und Ursache. Aufgrund der Zunahme von Wohlstandserkrankungen in den Industrieländern und damit verbundenen Komorbiditäten kommt es in der heutigen Zeit zu einem Anstieg an Patienten, bei denen eine Amputation vorgenommen wird. Da ein Großteil dieser Patienten Phantomschmerzen entwickelt, ist sowohl die Ursachenforschung als auch die Therapie ein zentrales Thema. Neben den wirtschaftlichen Konsequenzen stehen vor allem die persönlichen Schicksale sowie die Lebensqualität der einzelnen Patienten im Zentrum der Aufmerksamkeit.

So heißt es im Zitat von Sir Reginal Watson-Jones (1902-1972) *„Amputation is the beginning and not the end of treatment.“*. Bis heute gibt es keine einheitliche Theorie zur Entstehung und vor allem zur Aufrechterhaltung von Phantomschmerzen und Phantomsensationen. Es zeigt sich jedoch, dass die Entstehung der Schmerzen auf vier Faktoren basiert: zentrale Faktoren, spinale Faktoren, periphere und physiologische Faktoren. Aufgrund der Annahme, dass Phantomschmerzen, Phantomsensationen und Stumpfschmerzen durch multimodale Faktoren beeinflusst werden, muss auch eine entsprechende Therapie daran angepasst sein.

In dieser Studie interessierte uns vor allem, welche perioperativen analgetischen Verfahren bei einer Majoramputation an der unteren Extremität an der Universitäts-Medizin-Göttingen in dem Zeitraum von 2013 bis 2016 angewandt wurden und wie wirksam diese bei der Verhinderung von Phantomschmerzen waren. Zudem sollte ein Ausblick der möglichen Therapie der Phantomschmerzen geschaffen werden. Hierfür führten wir eine retro- als auch prospektive Querschnittstudie durch. Hierbei konnten wir im retrospektiven Arm der Studie eine quantitative Auswertung der Amputationen sowie der perioperativen analgetischen Verfahren durchführen. In dem prospektiven Arm konnten wir das Outcome der perioperativen Schmerztherapie bestimmen. Insgesamt wurden 164 Probanden in den retrospektiven Arm der Studie eingeschlossen und 27 in den prospektiven Arm. Verglichen mit den Amputationszahlen zwischen den Jahren 1983 und 1992 zeigte sich eine Abnahme der Majoramputationen an der unteren Extremität an der Universitätsmedizin- Göttingen. Im retrospektiven Arm zeigte sich, dass rund ein Drittel der Probanden weiblich und der Rest männlich war und das Durchschnittsalter bei 65,87 Jahren lag. Im prospektiven Arm der Studie betrug das Durchschnittsalter 63,44 Jahre und die Geschlechterverteilung war ähnlich wie im retrospektiven Arm. Die

Geschlechterverteilung entsprach in etwa dem deutschen Durchschnitt von Patienten mit Phantomschmerzen und Phantomwahrnehmungen.

In beiden Studienarmen war die häufigste Amputationsursache nichttraumatisch bedingt. Auffällig war der hohe Anteil an Patienten mit Atherosklerose, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Dass es eine Überschneidung bei der Häufigkeit von Atherosklerose zwischen unseren Studiendaten und den Daten in der Literatur kommt, ist nicht verwunderlich. Auffallend ist zudem der hohe Anteil an Diabetikern. Besonders auffallend war die lange Gesamtliegedauer von 42,74 Tagen bei Patienten ohne traumatisch bedingte Amputationsursache. Am ehesten ist dies durch die Vielzahl von Komorbiditäten erklärbar. Die intrahospitale Mortalitätsrate lag an der UMG (14,02 %) unter den Mortalitätsraten in anderen Studien ist aber dennoch idealerweise in der Zukunft optimierbar.

In der Analyse der Medikamenteneinnahme zwischen der Entlassung aus dem Krankenhaus und der gegenwärtigen Medikamenteneinnahme zeichnet sich eine leichte Zunahme ab. Im Hinblick auf den Schmerzmittelkonsum fällt erfreulicherweise ein abnehmender Trend auf. Insbesondere der Anteil der opioidhaltigen Arzneimittel ist gesunken. Hierfür können verschiedene Thesen postuliert werden. Zum einem ist es im Vergleich zwischen den angegeben postoperativen Schmerzen und den gegenwärtig angegebenen Schmerzen zu einer hochsignifikanten Reduktion der Schmerzen gekommen. Da die Patienten im Vergleich zur Entlassung weniger an Schmerzen leiden ist eine Abnahme der Schmerzmedikation nachvollziehbar. Zum anderen wirken Opioide insbesondere bei Patienten mit Phantomschmerzen nur bei etwa der Hälfte der Patienten, zudem leiden Patienten oft unter den Nebenwirkungen dieser Medikation. Die Kombination aus den beiden oben genannten Faktoren könnte damit auch die Reduktion der Schmerzmittel erklären. Nichtsdestotrotz ist eine Reduktion des Schmerzmittelkonsums als erfreulich zu betrachten. Einen direkten Zusammenhang zwischen der Applikation oraler opioidhaltiger Arzneimittel und einer verringerten Inzidenz von Phantomschmerzen und/oder Stumpfschmerzen konnten wir nicht nachweisen. Die Studienlage zeigt eine mögliche Schmerzreduktion unter oraler Anwendung bei ca. 50 ,00% der Patienten. Zudem wird in der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ die Anwendung von einem PDK mit Opioiden zur prä-, intra- und postoperativen Schmerztherapie als optimal empfohlen.

Ein geringer Anteil der Studienteilnehmer hat ein Antikonvulsivum in der gegenwärtigen Medikation erhalten. Dies war in der Mehrzahl der Fälle Pregabalin. Die Datenlage zur Anwendung von Antikonvulsiva bei Phantomschmerz ist ernüchternd. In unserer Studie konnten wir keine Reduktion der Inzidenz von Phantomschmerzen durch die Anwendung von Antikonvulsiva beobachten.

Die Anzahl der Patienten, die ein Antidepressivum in der gegenwärtigen Medikation erhielten, ist gering. Zur Anwendung von Antidepressiva bei Phantomschmerzen ist die Studienlage dürftig. Hierbei kamen die Autoren zu keinem einheitlichen Ergebnis. In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Antidepressivums und dem verringerten Vorhandensein von Phantom- und/oder Stumpfschmerzen nachweisen. Dennoch ist nicht zu vergessen, dass der Nutzen von Antikonvulsiva und Antidepressiva zur Therapie von neuropathischen Schmerzen gut belegt ist.

Ein zentrales Thema in der Reduktion von Phantomschmerzen liegt in der Nutzung einer Prothese. In unserer Studie nutzen 92,59 % der Probanden eine Prothese, wobei nur 32,00 % die Prothese weniger als acht Stunden am Tag trugen. In allen gefunden Studien ergab die Nutzung einer Prothese, insbesondere bei steigender Nutzungsdauer, eine Reduktion der Phantomschmerzen. Die extensive Nutzung einer myoelektrischen Prothese zeigte im MRT eine verminderte kortikale Reorganisation. In unserer Studie konnten wir keine verminderte Inzidenz von Phantomschmerzen durch die Nutzung von Prothesen nachweisen. Aufgrund der erhobenen Daten konnten wir keine expliziten Aussagen zur Schmerzreduktion tätigen. Am ehesten sind unsere Ergebnisse auf der geringen Nutzungsdauer als auch auf der geringen Anzahl an Studienteilnehmer begründet. Die Ursachen für die geringe Nutzungsdauer in unserer Kohorte ist wahrscheinlich mit dem Alter der Patienten, der Amputationsursache und der geringen Anzahl an arbeitstätigen Personen zu begründen.

Die in unserer Studie angegebenen Zahlen zu Prävalenz von 74,50 % entsprechen am ehesten den Daten von Kern et al. (2009). Im Vergleich zur genannten Studie von Kern et al. war der Anteil an Personen mit Postamputationsschmerzen und Stumpfschmerzen in unserer Studie leicht verringert.

Aufgrund der vorliegenden Daten führten wir eine Analyse zwischen präoperativen Laborparametern und dem Einfluss jener auf Phantomschmerzen durch. Hierbei untersuchten wir insgesamt sechs Parameter. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang lediglich zwischen dem CRP-Wert und Phantomschmerzen ($p = 0{,}029$). In der gegenwärtigen Literatur finden sich nur begrenzte Aussagen zum Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und den Phantomschmerzen bzw. Schmerzen im Allgemeinen. Wir gehen davon aus, dass insbesondere die proinflammatorischen Veränderungen aufgrund der Ischämien einen Beitrag zur Entwicklung von Phantomschmerzen leisten. Es bestehen zudem Hinweise, dass anhaltend erhöhter Schmerz einen Einfluss auf den CRP-Wert hat.

Die genaue Wechselbeziehung zwischen dem CRP-Wert und Schmerzen sowie die dahinterliegenden Mechanismen sind bislang nicht bekannt und bedürfen weiterer intensiver Forschung.

Der Großteil der Patienten am UMG erhielt in dem Zeitraum zwischen 2013 und 2016 bei einer Majoramputation an der unteren Extremität eine Allgemeinanästhesie. In den Studien zeigte sich ein uneinheitliches Bild für den Zusammenhang zwischen der Narkoseform und den Phantomschmerzen. Insbesondere für die ersten postoperativen Stunden und Tage scheint die Anwendung einer Spinal- oder Epiduralanästhesie einen Vorteil in der Schmerzreduktion zu haben. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Narkoseformen und dem Vorhandensein von Phantomschmerzen nachweisen. Diese Daten passen dazu, dass die Schmerzreduktion in den Studien maximal 14 Monate angehalten hat und unsere Befragung 3,2 Jahre nach der Anästhesie stattfanden.

In unserer Studie erhielten 51,4 % der Patienten einen perineuralen Schmerzkatheter, wobei die häufigste Platzierung entlang des N. ischiadicus in Kombination mit dem N. femoralis erfolgte. Die Patienten erhielten ausschließlich Ropivacain und Prilocain bzw. eine Kombination aus beiden Substanzen. Die Mehrzahl der Studien beschreibt eine Reduktion von Phantomschmerzen und teilweise der Stumpfschmerzen unter der Anwendung von Bupivacain. Zudem zeigt sich eine Reduktion von opioidhaltigen Arzneimitteln in der Bedarfsmedikation. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anwendung eines perineuralen Schmerzkatheters und der postoperativen Schmerzreduktion nachweisen ($p = 0{,}041$). Eine signifikante Korrelation zwischen der Anwendung eines perineuralen Schmerzkatheters und der verringerten Inzidenz von Phantomschmerzen war jedoch nicht nachweisbar.

Ein weiterer entscheidender Faktor für Patienten nach einer Majoramputation ist die eingeschränkte Lebensqualität. Insgesamt gaben alle Teilnehmer unserer Studie eine Einschränkung ihrer Lebensqualität an, wobei fast die Hälfte der Patienten unter massiven Einschränkungen der Lebensqualität litten. Wir konnten dabei einen signifikanten Zusammenhang zwischen der gegenwärtigen Schmerzstärke und der Einschränkung der Lebensqualität nachweisen ($p = 0{,}037$).

Es bestehen eine Vielzahl von weiteren Therapieoptionen die nicht explizit in unserer Studie untersucht, aber dennoch mit in diese Arbeit aufgenommen wurden, um ein möglichst vollständiges Bild zur Therapie von Phantom- und Stumpfschmerzen zu erhalten.

Bezogen auf die pharmakologischen Optionen zeigt die Anwendung von NMDA-Antagonisten eine Reduktion von Phantomschmerzen, jedoch nur kurz- bis mittelfristig. Eine weitere Therapieoption besteht in der Anwendung eines 8%tigen Capsaicin-Pflasters. Hierbei kam es in den zwei durchgeführten Studien zu einer 12-wöchigen Reduktion von Phantom- als auch Stumpfschmerzen. Zudem zeigten fMRT-Aufnahmen eine Umkehrung der kortikalen Umorganisation. In kleinen Studien wurde zudem die Anwendung von Botulinumtoxin A zur Reduktion von Phantom- und Stumpfschmerzen genutzt. Hierbei zeigten sich verschiedene Ergebnisse.

Alle Studien waren sehr klein und teilweise fehlten Angaben zur Signifikanz. Insgesamt erfuhren alle Patienten unter der Anwendung von BoNT-A eine Verbesserung bezüglich der Schmerzstärke.

Ein weiterer großer Bereich der Therapieoptionen liegt in der nicht-pharmakologischen Therapie. Keines der folgenden Verfahren wurden in der UMG im Zeitraum zwischen 2013 und 2016 bei Majoramputationen an der unteren Extremität angewandt. Vor allem die seit Langem bekannte Spiegeltherapie scheint in Vergessenheit geraten zu sein. In allen durchgeführten Studien zeigte sich eine signifikante Schmerzreduktion von Phantomschmerzen. Die Wirksamkeit der Spiegeltherapie konnte ebenfalls im MRT nachgewiesen werden. Insbesondere im Hinblick auf die einfache Durchführung und die positiven Therapieergebnisse sollte diese sowohl in Studien als auch in die standardisierten Therapieoptionen aufgenommen werden.

Ein weiter Ansatz kann in der Anwendung von speziellen Linern liegen. Die Anwendung eines speziell elektromagnetisch abschirmenden Stumpfstrumpfs ergab im Vergleich zu einem Standard-Stumpfstrumpf eine hochsignifikante Schmerzreduktion. Hierzu bedarf es jedoch weiterer Studien, um umfängliche Aussagen zu treffen.

Die Behandlung von Phantomschmerzen wird wie viele andere Lebensbereiche ebenfalls vermehrt digitalisiert. Dadurch eröffnen sich neue und möglicherweise effektive Behandlungsmöglichkeiten. Im Mittelpunkt stehen hierbei die *Virtual Reality* und die *Augmented Reality*. Diese beiden Therapieoptionen sind eine Weiterentwicklung und Modernisierung der klassischen Spiegeltherapie. In den untersuchten Studien ergab sich sowohl unter der Anwendung von VR als auch von AR eine signifikante Schmerzreduktion. Aufgrund der fortschreitenden Digitalisierung liegt ein wachsendes Potential in der Anwendung dieser Neuerungen. Weitere Studien und die Anwendung in der Klinik wären wünschenswert.

Ein nicht zu vernachlässigender Punkt in der Reduktion von Phantom- und Stumpfschmerzen liegt im Operateur. Das Wissen über seine Arbeit sowie die Qualität sind entscheidend für das *Outcome* des Patienten. Ein wichtiger Schritt zur Prophylaxe der Schmerzentstehung liegt in der Amputation selbst. Eine Vielzahl von Faktoren ist maßgebend zur Verhinderung von Phantom- und Stumpfschmerzen. In der Literatur wurden immer wieder Diskussionen zum Thema der Neuromentstehung und deren Therapie geführt. Eine Anwendung von TMR und RPNI sind hierbei wichtige Schritte in der Therapie von Neuromen, aber auch in der Prophylaxe jener. Die Studien belegen, dass eine Anwendung in der primären Operation einen Vorteil für den Patienten zu haben scheint.

Zusammenfassend liegen die Limitationen in dieser Studie einerseits am kleinen Patientenkollektiv als auch an der retrospektiven Untersuchung. Die Zeit zwischen der Amputation und der Befragung sollte in kommenden Studien noch kleiner gehalten werden.

Bis heute ist die Therapie von Phantomschmerzen unbefriedigend. Solange diese nicht optimiert wird, wird es auch in der Zukunft nach Majoramputationen an der unteren Extremität weiterhin an Phantom- und/oder Stumpfschmerzen leidenden Patienten geben. Die Lösung zur Verhinderung oder Reduktion der entstandenen Schmerzen liegt nicht in einer einzelnen Therapieform. Eine Kombination aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapien ist entscheidend. Zudem sollte an Kliniken, die Majoramputation durchführen, ein interdisziplinäres Team vorhanden sein. Nur mit gemeinsamem Aufwand und zukunftsorientierten, digitalisierten Techniken kann den therapiebedürftigen Patienten ein Leben ohne Schmerz und eine Zukunft mit Lebensqualität gesichert werden.

6 Anhang

6.1 Fragebogen

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

Fragebogen

Studientitel:

Retrospektive Analyse der (Major-) Amputationen im Bereich der unteren Extremität und postoperativen Versorgungsabläufe innerhalb der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastischen Chirurgie 2015/2016

Fragebogen Ausgefüllt am (Datum): _____

1

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

1. Soziodemografische Daten:

Geschlecht: Weiblich ☐ männlich ☐

Alter in Jahren: _____
Größe in cm: _____

Amputationshöhe:
☐ Fuß
☐ Unterschenkel
☐ Knie
☐ Oberschenkel

☐ rechte Seite
☐ linke Seite

☐ beidseitig

Gewicht (ohne Prothese) in kg: _____
Gewicht (mit Prothese) in kg: _____

Beruf vor der Amputation: _____
Beruf nach der Amputation: _____

Vorerkrankungen: _____

Voroperationen: _____

Aktuelle Medikation: Bsp.: ASS 100 1-0-0 (morgens-mittags-abends)
(Sie könne auch die Rückseite nutzen)

2

Abbildung A. 1 Fragebogen Seite 1-2

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

2. Risikofaktoren

Rauchen Sie? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, seit wann? _____
- Wie viele Packungen pro Tag? _____

Haben Sie Diabetes? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, welchen Typ? _____

Erinnern Sie Ihren HbA1c-Wert vor Ihrer Amputation? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, wie hoch war der Wert? _____

Haben Sie eine Polyneuropathie? Ja ☐ Nein ☐

Trinken Sie Alkohol? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, wie viel (pro Tag/Woche) _____
- seit wann? _____

Nehmen Sie Immunsuppressiva? (z.B. Cortison, Methotrexat) Ja ☐ Nein ☐

Haben Sie Gefäßerkrankungen Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, an den: ☐Venen ☐Arterien

Hatten Sie Gefäßchirurgische Eingriffe? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, welche? (auch an der Herz- und Halsschlagader) ☐Bypass (ACVB/ am Herzen) ☐Venenbypass (am Bein) ☐Kunstprothese (am Bein) ☐Stents (Am Bein und/oder Herz)

Haben Sie schon mal eine Thrombose gehabt? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, welche? ☐arterielle Thrombose ☐venöse Thrombose

Haben Sie eine Gerinnungs-störung? Ja ☐ Nein ☐

3

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

3. Mobilität vor der Amputation

Haben Sie vor der Amputation Hilfsmittel verwendet? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, welche-/s? ☐Unterarmgehstützen („Krücken") ☐Rollator ☐Gehstock ☐Lift ☐Toilettenstuhl ☐Rollstuhl ☐andere: _____

Welche Gehstrecke konnten Sie **vor** der Amputation zurücklegen?
☐ nicht gehfähig
☐ in der Wohnung
☐ eingeschränkt auch draußen
☐ uneingeschränkt drinnen und draußen
☐ uneingeschränkt drinnen und draußen mit besonderen Ansprüchen wie z.B. Extremsport

Sind Sie gern spazieren gegangen? Ja ☐ Nein ☐

4

Abbildung A. 2 Fragebogen Seite 3-4

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

4. Mobilität heute

Haben Sie eine Prothese? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, welche? (Modell, Hersteller) _____
- Wenn ja, welche Übergangs-prothese (Interimsversorgung) hatte/haben Sie? _____

Wie viele Prothesen hatten Sie schon? _____

Haben Sie nach der Amputation Hilfsmittel verwendet? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja, welche-/s? ☐Unterarmgehstützen („Krücken") ☐Rollator ☐Gehstock ☐Lift ☐Toilettenstuhl ☐Rollstuhl ☐andere:

Benutzen Sie aktuell die Prothese? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, wie oft? ☐täglich: ☐2 Stunden ☐4 Stunden ☐8 Stunden ☐selten

Welche Gehstrecke können Sie heute zurücklegen?
☐ nicht gehfähig
☐ in der Wohnung
☐ eingeschränkt auch draußen
☐ uneingeschränkt drinnen und draußen
☐ uneingeschränkt drinnen und draußen mit besonderen Ansprüchen wie z.B. Extremsport

Gehen Sie heute gerne spazieren? Ja ☐ Nein ☐
Können Sie selbst Ihren PKW Ja ☐ Nein ☐

5

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

steuern?

☐besitze keinen PKW

Ist durch die Amputation Ihre persönliche Lebensqualität eingeschränkt? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja: ☐Gering ☐Durchschnittlich ☐Massiv

Haben Sie sich auf die verminderte Lebenssituation einstellen können? Ja ☐ Nein ☐
☐Vollständig ☐Weitestgehend ☐Überhaupt nicht

Haben Sie in Ihrem persönlichen Umfeld Personen, die Ihnen helfen können?
☐Bin eigenständig/ benötige keine Hilfe
☐Ehepartner
☐Kinder
☐Sozialdienst

Wenn Sie Hilfe in Anspruch nehmen müssen, wie oft ist dieses der Fall?
☐0-2 mal pro Tag
☐3-5 mal pro Tag
☐ständig

6

Abbildung A. 3 Fragebogen Seite 5-6

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

5. Fragen zur Amputation

Datum der Amputation: _____

Hatten Sie die Amputation aufgrund eines Unfalls? Ja ☐ Nein ☐
➢ Wenn ja, was für ein Unfall? _____

Wie stark waren Ihre Schmerzen **nach** der Operation? (0=keine Schmerzen < 10=stärkste Schmerzen)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Leiden Sie unter Phantomschmerzen? Ja ☐ Nein ☐
➢ Wenn ja, wie nehmen Sie den Schmerz wahr? _____

Haben Sie Schmerzen am Amputationsstumpf? Ja ☐ Nein ☐

Fanden Nachoperationen statt? Ja ☐ Nein ☐

➢ Wenn ja, welche?
☐ schmerzhafter Nervenstumpf (Neurom)
☐ Nachblutungen (Hämatom)
☐ Entzündungen (Infektionen)
☐ Narbenkorrekturen
☐ andere: _____

7

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

6. Schmerzanamnese

Wie stark sind Ihre Schmerzen heute? (0=keine Schmerzen < 10=stärkste Schmerzen)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Wie stark waren Ihre Schmerzen während der letzten 4 Wochen? (0=keine Schmerzen < 10=stärkste Schmerzen)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Wie stark waren Ihre größten Schmerzen während der letzten 4 Wochen? (0=keine Schmerzen < 10=stärkste Schmerzen)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Welche Schmerzstärke wäre für Sie bei erfolgreicher Behandlung erträglich?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Hatten Sie vor der Amputation Schmerzen? Ja ☐ Nein ☐
➢ Wenn ja, wie stark?
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
➢ Und beschreiben Sie bitte: _____

Sind diese Schmerzen mit den jetzigen Phantomschmerzen vergleichbar? (Intensität und Gefühl) Ja ☐ Nein ☐
➢ Wenn ja, beschreiben Sie bitte: _____

Wie oft treten Schmerzattacken bei Ihnen auf?
☐ mehrfach täglich
☐ einmal täglich
☐ einmal wöchentlich
☐ mehrfach monatlich
☐ einmal monatlich
☐ seltener: _____

8

Abbildung A. 4 Fragebogen Seite 7-8

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

7. Fragen zur Versorgung

Wurden Sie Ihrer Meinung nach vor der Amputation hinreichend informiert? Ja ☐ Nein ☐

Sind bei der Amputation Komplikationen aufgetreten? Ja ☐ Nein ☐
➢ Wenn ja, welche? _____

Wie lange hat die Wundheilung gedauert? (in Wochen) _____

Wann haben Sie das erste Mal auf Einer Prothese gestanden? Monat: _____ Jahr: _____

Wurden Ihnen verschiedene Prothesenarten angeboten und erläutert? Ja ☐ Nein ☐

Gab es Probleme mit der Kostenübernahme? Ja ☐ Nein ☐
➢ Wenn ja, welche? _____

Sind Sie mit der Anbindung an Ihr Sanitätshaus zufrieden? Ja ☐ Nein ☐

Sind Sie mit der Hilfestellung Ihres Hausarztes zur Amputations-versorgung zufrieden? Ja ☐ Nein ☐

9

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

8. Begleittherapien

Welche Begleittherapien hatten oder haben Sie und wie bewerten Sie diese im Hinblick auf die prothetische Versorgung und Verarbeitung der Amputation?

Physiotherapie:
Seit wann? _____
Wie häufig? _____ Mal pro Woche
Dauer: _____
Hilfreich? Ja ☐ Nein ☐

Massage:
Seit wann? _____
Wie häufig? _____ Mal pro Woche
Dauer: _____
Hilfreich? Ja ☐ Nein ☐

Psychotherapeutische /Psychologische Hilfe:
Seit wann? _____
Wie häufig? _____ Mal pro Woche
Dauer: _____
Hilfreich? Ja ☐ Nein ☐

Selbsthilfegruppe:
Seit wann? _____
Wie häufig? _____ Mal pro Woche
Dauer: _____
Hilfreich? Ja ☐ Nein ☐

Rehabilitationssport/ Kur:
Seit wann? _____
Wie häufig? _____ Mal pro Woche
Dauer: _____
Hilfreich? Ja ☐ Nein ☐

Schmerzambulanz/ Schmerzklinik:
Seit wann? _____
Wie häufig? _____ Mal pro Woche
Dauer: _____
Hilfreich? Ja ☐ Nein ☐

Welche Begleittherapie/n hat Ihnen am besten geholfen? _____

10

Abbildung A. 5 Fragebogen Seite 9-10

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

9. Quebec User Evaluation of Satisfacion with assistive Technology (Quest Version 2.0)

Das Ziel des QUEST Fragebogens ist es herauszufinden, wie zufrieden Sie mit Ihrem Hilfsmittel und dem damit verbundenen Service sind. Der Fragebogen besteht aus 12 Fragen zu Ihrer Zufriedenheit.

- Geben Sie bitte für jede Frage Ihre entsprechende Zufriedenheit auf einer Skala von 1 bis 5 an:

1	2	3	4	5
Überhaupt nicht zufrieden	Nicht sehr zufrieden	Mehr oder weniger zufrieden	Ziemlich zufrieden	Sehr zufrieden

- Bitte umkreisen oder markieren Sie die Zahl, die für jede der 12 Fragen jeweils am besten Ihre Zufriedenheit beschreibt.
- Bitte beantworten Sie alle Fragen

Fragebogen nach
L. Demers, R. Weiss-Lambrou & B. Ska 2000

Anmerkung:

Mit dem Hilfsmittel ist die **Prothese** oder der **Rollstuhl** (wenn Sie nicht mit einer Prothese versorgt sind) gemeint.

11

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

Hilfsmittel Wie zufrieden sind Sie mit					
1. der Größe Ihres Hilfsmittels?	1	2	3	4	5
2. dem Gewicht Ihres Hilfsmittels?	1	2	3	4	5
3. der Einfachheit des Anziehens und der Einstellung Ihres Hilfsmittels oder von Teilen davon (anlegen, fixieren)	1	2	3	4	5
4. der Sicherheit und Verlässlichkeit Ihres Hilfsmittels?	1	2	3	4	5
5. der Strapazierfähigkeit/Haltbarkeit Ihres Hilfsmittels?	1	2	3	4	5
6. der Einfachheit der Anwendung Ihres Hilfsmittels?	1	2	3	4	5
7. dem Komfort Ihres Hilfsmittels?	1	2	3	4	5
8. der Effektivität Ihres Hilfsmittels (d.h. damit, in welchem Umfang das Hilfsmittel Ihre Bedürfnisse erfüllt)	1	2	3	4	5

Anmerkung:

Hier haben Sie die Möglichkeit aufzuschreiben, was Sie an positiver oder negativer Kritik in Bezug auf Ihr Hilfsmittel äußern möchten.

12

Abbildung A. 6 Fragebogen Seite 11-12

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

Dienstleistungen/Service Wie zufrieden sind Sie mit					
9. dem Versorgungsprozess (dem Ablauf der Versorgung, dem Zeitbedarf) in dem Sie Ihr Hilfsmittel erhalten haben?	1	2	3	4	5
10. den Reparaturen und Wartungsmaßnahmen für Ihr Hilfsmittel?	1	2	3	4	5
11. der Qualität der Fachberatung (Informationen, Zeit für Aufmerksamkeit und Beratung durch das Fachpersonal), das Sie im Zusammenhang mit der Nutzung Ihres Hilfsmittels erhalten haben?	1	2	3	4	5
12. der fachlichen Nachbetreuung für Ihr Hilfsmittel?	1	2	3	4	5

Anmerkung:

Hier haben Sie die Möglichkeit zu beschreiben, wie Sie mit Ihrem Reparaturservice und Ihrer Betreuung zufrieden sind.

13

Pseudonym:
VERSION 4.0 Fragebogen 20/4/17

Unten sehen Sie eine Liste mit den Überbegriffen der oben gestellten Fragen. Bitte kreuzen Sie die **drei** Überbegriffe an, die für Sie persönlich am wichtigsten sind. Bitte setzten Sie jeweils ein Kreuz in die drei Boxen mit den für Sie wichtigsten Überbegriffen.

- ☐ 1. Größe
- ☐ 2. Gewicht
- ☐ 3. Anziehen/Einstellung des Hilfsmittels
- ☐ 4. Sicherheit
- ☐ 5. Haltbarkeit
- ☐ 6. Einfachheit der Anwendung
- ☐ 7. Komfort
- ☐ 8. Nutzung des Hilfsmittels
- ☐ 9. Versorgungsprozess
- ☐ 10. Reparaturen/Service
- ☐ 11. Fachbetreuung
- ☐ 12. Nachbetreuung

14

Abbildung A. 7 Fragebogen Seite 13-14

6.2 Tabellen Ergebnisse

Tabelle 62 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzkatheter und Phantomschmerz

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,016[a]	1	,901		
Likelihood-Quotient	,016	1	,901		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,615
Anzahl der gültigen Fälle	27				

[a.] 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,85.

Tabelle 63 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzkatheter und Stumpfschmerzen

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,158[a]	1	,691		
Likelihood-Quotient	,158	1	,691		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,500
Anzahl der gültigen Fälle	26				

[a.] 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,50.

Tabelle 64 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzmitteln bei Entlassung und Phantomschmerzen

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,192[a]	1	,275		
Likelihood-Quotient	1,227	1	,268		
Exakter Test nach Fisher				,391	,261
Zusammenhang linear-mit-linear	1,146	1	,284		
Anzahl der gültigen Fälle	26				

[a.] 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,23.

Tabelle 65 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzmitteln bei Entlassung und Stumpfschmerzen

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	2,163[a]	1	,141		
Likelihood-Quotient	2,210	1	,137		
Exakter Test nach Fisher				,226	,144
Anzahl der gültigen Fälle	25				

[a.] 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,80.

Tabelle 66 Korrelationsanalyse zwischen der Gabe von Antikonvulsiva und Phantomschmerzen (bei Entlassung)

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,417[a]	1	,518		
Likelihood-Quotient	,448	1	,503		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,471
Anzahl der gültigen Fälle	26				

[a.] 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,62.

Tabelle 67 Korrelationsanalyse zwischen der Gabe von Antidepressiva und Phantomschmerzen (bei Entlassung)

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,249[a]	1	,264		
Likelihood-Quotient	2,022	1	,155		
Exakter Test nach Fisher				,540	,373
Zusammenhang linear-mit-linear	1,201	1	,273		
Anzahl der gültigen Fälle	26				

[a.] 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,81.

Tabelle 68 Korrelationsanalyse zwischen der Gabe von Benzodiazepinen und Phantomschmerzen (bei Entlassung)

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,798[a]	1	,372		
Likelihood-Quotient	1,315	1	,251		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,526
Zusammenhang linear-mit-linear	,768	1	,381		
Anzahl der gültigen Fälle	26				

[a.] 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,54.

Tabelle 69 Korrelationsanalyse zwischen präoperativer Schmerzstärke und Phantomschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Kontingenzkoeffizient	,371	,699
Anzahl der gültigen Fälle		24	

Tabelle 70 Korrelationsanalyse zwischen präoperativer Schmerzstärke und Stumpfschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Kontingenzkoeffizient	,473	,330
Anzahl der gültigen Fälle		24	

Tabelle 71 Korrelationsanalyse zwischen prä-/postoperativer Schmerzstärke und heutiger Schmerzstärke

Korrelationen

		präoperative Schmerzstärke	postoperative Schmerzstärke	heutige Schmerzstärke
Spearman-Rho	präoperativer Schmerzstärke	1,000	,240	,103
		.	,281	,631
		24	22	24
	postoperativer Schmerzstärke	,240	1,000	,337
		,281	.	,116
		22	23	23
	heutige Schmerzstärke	,103	,337	1,000
		,631	,116	.
		24	23	26

Tabelle 72 Korrelationsanalyse zwischen Prothesennutzungsdauer und Phantomschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,238	,702
	Cramer-V	,238	,702
	Kontingenzkoeffizient	,231	,702
Anzahl der gültigen Fälle		25	

Tabelle 73 Korrelationsanalyse zwischen Prothesennutzungsdauer und Stumpfschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,221	,760
	Cramer-V	,221	,760
	Kontingenzkoeffizient	,216	,760
Anzahl der gültigen Fälle		24	

Tabelle 74 Korrelationsanalyse zwischen Schmerzstärke und Einschränkung der Lebensqualität

Korrelationen

			Einschränkung der Lebensqualität	Schmerzstärke heutzutage
Spearman-Rho	Einschränkung der Lebensqualität	Korrelationskoeffizient	1,000	,420*
		Sig. (2-seitig)	.	,037
		N	25	25
	Schmerzstärke heutzutage	Korrelationskoeffizient	,420*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,037	.
		N	25	26

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 75 Korrelationsanalyse zwischen Amputationsursache und Phantomschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,014	,943
	Cramer-V	,014	,943
Anzahl der gültigen Fälle		27	

Tabelle 76 Korrelationsanalyse zwischen Amputationsursache und Stumpfschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	-,169	,390
	Cramer-V	,169	,390
Anzahl der gültigen Fälle		26	

Tabelle 77 Korrelationsanalyse zwischen OP-Dauer und Phantomschmerzen

Korrelationen

		Phantomschmerzen	OP Dauer
Phantomschmerzen	Pearson-Korrelation	1	,143
	Sig. (2-seitig)		,494
	N	27	25
OP Dauer	Pearson-Korrelation	,143	1
	Sig. (2-seitig)	,494	
	N	25	25

Tabelle 78 Korrelationsanalyse zwischen OP-Dauer und Stumpfschmerzen

Korrelationen

		OP Dauer	Stumpfschmerzen
OP Dauer	Pearson-Korrelation	1	,356
	Sig. (2-seitig)		,088
	N	25	24
Stumpfschmerzen	Pearson-Korrelation	,356	1
	Sig. (2-seitig)	,088	
	N	24	26

Tabelle 79 Korrelationsanalyse zwischen Liegedauer bis zur Amputation und Phantomschmerzen

Korrelationen

		Stumpfschmerz	Liegedauer bis zur Amputation
Stumpfschmerz	Pearson-Korrelation	1	,364
	Sig. (2-seitig)		,068
	N	26	26
Liegedauer bis zur Amputation	Pearson-Korrelation	,364	1
	Sig. (2-seitig)	,068	
	N	26	27

Tabelle 80 Korrelationsanalyse zwischen Liegdedauer bis zur Amputation und Stumpfschmerzen

Korrelationen

		Phantomschmerzen	Liegedauer bis zur Amputation
Phantomschmerzen	Pearson-Korrelation	1	,211
	Sig. (2-seitig)		,292
	N	27	27
Liegedauer bis zur Amputation	Pearson-Korrelation	,211	1
	Sig. (2-seitig)	,292	
	N	27	27

Tabelle 81 Korrelationsanalyse zwischen Anästhesieverfahren und Phantomschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,671	,078
	Cramer-V	,671	,078
	Kontingenzkoeffizient	,557	,078
Anzahl der gültigen Fälle		22	

Tabelle 82 Korrelationsanalyse zwischen Anästhesieverfahren und Stumpfschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,390	,671
	Cramer-V	,390	,671
	Kontingenzkoeffizient	,363	,671
Anzahl der gültigen Fälle		21	

Tabelle 83 Korrelationsanalyse zwischen aktueller Mobilität und Phantomschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,347	,556
	Cramer-V	,347	,556
	Kontingenzkoeffizient	,328	,556
Anzahl der gültigen Fälle		25	

Tabelle 84 Korrelationsanalyse zwischen aktueller Mobilität und Stumpfschmerzen

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,342	,590
	Cramer-V	,342	,590
	Kontingenzkoeffizient	,324	,590
Anzahl der gültigen Fälle		24	

Tabelle 85 Gegenwärtige Medikamenteneinnahme

		Antworten		
		N	Prozent	Prozent der Fälle
Medikamenteneinnahme	Allopurinol	2	1,82%	11,76%
	Amiodaron	1	0,91%	5,88%
	Apixaban	2	1,82%	11,76%
	ASS	6	5,45%	35,29%
	Atorvastatin	4	3,64%	23,53%
	Bisoprolol	4	3,64%	23,53%
	Calciumacetat	1	0,91%	5,88%
	Candesartan	2	1,82%	11,76%
	Cinaclcet	3	2,73%	17,65%
	Clopidogrel	2	1,82%	11,76%
	Dapagliflozin/Metformin	1	0,91%	5,88%
	Digitoxin	1	0,91%	5,88%
	Empagliflozin	1	0,91%	5,88%
	Enalapril	1	0,91%	5,88%
	Entecapon	1	0,91%	5,88%
	Ferrosanol	1	0,91%	5,88%
	Fluvastatin	1	0,91%	5,88%
	Furosemid	2	1,82%	11,76%
	Gabapentin	1	0,91%	5,88%
	HCT	2	1,82%	11,76%
	Hydromorphon	2	1,82%	11,76%
	Ibuprofen	1	0,91%	5,88%
	Insulin determir	2	1,82%	11,76%
	Insulin glargin	4	3,64%	23,53%
	Insulin glusin	1	0,91%	5,88%
	Insulin lispor	1	0,91%	5,88%
	Insulin normal	2	1,82%	11,76%
	L-Thyroxin	3	2,73%	17,65%
	Lorazepam	1	0,91%	5,88%
	Metamizol	1	0,91%	5,88%
	Metoprolol	4	3,64%	23,53%
	Mirtazapin	2	1,82%	11,76%
	Molsidomin	1	0,91%	5,88%
	Morphin	1	0,91%	5,88%
	Moxonidin	1	0,91%	5,88%
	Nebivolol	1	0,91%	5,88%
	Nepresol	1	0,91%	5,88%
	Nitrendipin	1	0,91%	5,88%
	Ortoton	1	0,91%	5,88%
	Oxycodon	1	0,91%	5,88%
	Pantoprazol	6	5,45%	35,29%
	Phenoprocumon	1	0,91%	5,88%
	Piritramid	1	0,91%	5,88%
	Pramipexol	1	0,91%	5,88%
	Prednisolon	1	0,91%	5,88%
	Pregabalin	3	2,73%	17,65%
	Ramipril	4	3,64%	23,53%
	Simvastatin	2	1,82%	11,76%
	Sitagliptin/Metformin	1	0,91%	5,88%
	Spironolacton	2	1,82%	11,76%
	Tamsolusin	1	0,91%	5,88%
	Tapentadol	2	1,82%	11,76%
	Torasemid	5	4,55%	29,41%
	Valsartan	1	0,91%	5,88%
	Vitamin B12	1	0,91%	5,88%
	Xipamid	1	0,91%	5,88%
	Alfacalcidol	1	0,91%	5,88%
	Insulin aspertat	2	1,82%	11,76%
	Bicarbonat	1	0,91%	5,88%
	Amlodipin	1	0,91%	5,88%
	Esomeprazol	1	0,91%	5,88%
Gesamt		110	100,00%	647,06%

6.3 Lizenzen

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. auf Seite **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

License Number	4993710233553
License date	Jan 21, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Neuroscience
Licensed Content Title	Cortical plasticity as a basis of phantom limb pain: Fact or fiction?
Licensed Content Author	J. Andoh,C. Milde,J.W. Tsao,H. Flor
Licensed Content Date	Sep 1, 2018
Licensed Content Volume	387
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	7
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	Analyse perioperativer analgetischer Konzepte nach Majoramputationen der unteren Extremität an der UMG 2013-2016
Institution name	Universitätsmedizin Göttingen
Expected presentation date	Jan 2021
Portions	Fig.1 on page 88

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. auf Seite **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

License Number	5026420076657
License date	Mar 12, 2021
Licensed Content Publisher	Thieme
Licensed Content Publication	Book
Licensed Content Title	6 Untere Extremität – Spezielle Amputationschirurgie und Prothesenversorgung (I)
Licensed Content Author	Bernhard Greitemann, Lutz Brückner, Michael Schäfer, et al.
Licensed Content Date	Jan 1, 2016
Licensed Content ISBN	9783131361547
Licensed Book Title	Amputation und Prothesenversorgung
I would like to...	Thesis/Dissertation
Requestor type	Student

Format	Print, Electronic
Portion	chart/graph/table/figure
Number of charts/graphs/tables/figures	1
Rights for	Main product
Duration of use	Life of current edition
Creation of copies for the disabled	no
With minor editing privileges	no
For distribution to	Worldwide
In the following language(s)	Original language of publication
With incidental promotional use	no
Lifetime unit quantity of new product	0 to 499
Title	Analyse perioperativer analgetischer Konzepte nach Majoramputationen der unteren Extremität an der UMG 2013-2016
Institution name	Universitätsmedizin Göttingen
Expected presentation date	Aug 2021
Portions	Figures 6.1 Amputationshöhe an der unteren Extremität on page 245

License Number	5041230854245
License date	Apr 03, 2021
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Plastic & Reconstructive Surgery Global Open
Licensed Content Title	Surgical Algorithm for Neuroma Management: A Changing Treatment Paradigm.
Licensed Content Author	Eberlin, Kyle; Ducic, Ivica; MD, PhD
Licensed Content Date	Oct 1, 2018
Licensed Content Volume	6
Licensed Content Issue	10
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	No
Intend to modify/change the content	No

Title	Analyse perioperativer analgetischer Konzepte nach Majoramputationen der unteren Extremität an der UMG 2013-2016
Institution name	Universitätsmedizin Göttingen
Expected presentation date	Aug 2021
Portions	Fig. 4 on page 5 Surgical options if distal nerve end is unavailable.

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. auf Seite **Fehler! Textmarke nicht definiert.** und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** auf Seite **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

LICENSED CONTENT

Order Date
21-Jan-2021
Order license ID
1092060-1
ISSN
0021-9738
Type of Use
Republish in a thesis/dissertation
Publisher
AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION
Portion
Chart/graph/table/figure
Publication Title
The journal of clinical investigation
Author/Editor
AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION., Robinson, George Canby
Date
01/01/1924
Language
English
Country
United States of America
Rightsholder
American Society for Clinical Investigation
Publication Type
Journal

REQUEST DETAILS

Portion Type
Chart/graph/table/figure
Number of charts / graphs / tables / figures requested
3
Format (select all that apply)
Print, Electronic
Who will republish the content?
Academic institution
Duration of Use
Life of current and all future editions
Lifetime Unit Quantity
Up to 250,000
Rights Requested
Main product
Distribution
Worldwide
Translation
Original language of publication

Copies for the disabled?
No
Minor editing privileges?
No
Incidental promotional use?
No

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)
A review of current theories and treatments for phantom limb pain
Editor of portion(s)
N/A
Volume of serial or monograph
128 Number 6
Page or page range of portion
2169-2171
Title of the article/chapter the portion is from
A review of current theories and treatments for phantom limb pain
Author of portion(s)
Yambem, Olivia, Waters, Robert S, Tsao, Jack W, Schumacher, Patrick J, Russell, Hannah G, Robinson-Freeman, Katherine E, O'Conor, Ellen C, Gibney, Kyla D, Dykes, Robert W, Collins, Kassondra L
Issue, if republishing an article from a serial
N/A
Publication date of portion
2018-06-01

7 Literaturverzeichnis

Abraham R Ben, Marouani N, Weinbroum AA (2003): Dextromethorphan Mitigates Phantom Pain in Cancer Amputees. Ann Surg Oncol 10, 268–274

Albeck W, Albeck W (2016): Die schriftliche Befragung. Geschäftsmodellinnovationen für das mittlere Marktsegment 139–150

Allami M, Faraji E, Mohammadzadeh F, Soroush MR (2019): Chronic musculoskeletal pain, phantom sensation, phantom and stump pain in veterans with unilateral below-knee amputation. Scand J Pain 19, 779–787

Alviar MJM, Hale T, Lim-Dungca M (2016): Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. Cochrane Database Syst Rev 10, 1–44

Anderson-Barnes VC, McAuliffe C, Swanberg KM, Tsao JW (2009): Phantom limb pain – A phenomenon of proprioceptive memory? Med Hypotheses 73, 555–558

Angrilli A, Köster U (2000): Psychophysiological stress responses in amputees with and without phantom limb pain. Physiol Behav 68, 699–706

Aoki KR, Guyer B (2001): Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. Eur J Neurol 8, 21–29

Bach S, Noreng MF, Tjéllden NU (1988): Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. Pain 33, 297–301

Baumgartner R: Ätiologie; in: Amputation und Prothesenversorgung, 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2016, 32–32

Bem JL, Peck R (1992): Dextromethorphan An Overview of Safety Issues. Drug Saf 7, 190–199

Bertani A, Mathieu L, Dahan JL, Launay F, Rongiéras F, Rigal S (2015): War-related extremity injuries in children: 89 cases managed in a combat support hospital in Afghanistan. Orthop Traumatol Surg Res 101, 365–368

Binder A, Baron R (2016): Pharmakotherapie chronischer neuropathischer Schmerzen. Dtsch Arztebl Int 113, 616–625

Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, Grodd W, Taub E, Flor H (1997): Effects of Regional Anesthesia on Phantom Limb Pain Are Mirrored in Changes in Cortical Reorganization. J Neurosci 17, 5503–5508

Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES (2006): Glutamate receptors and pain. Semin Cell Dev Biol 17, 592–604

Block F, Habermeyer B (2003): Glutamatantagonisten bei neuropathischen Schmerzen. Der Schmerz 17, 261–267

Block OM: Amputationen der unteren Extremität : Postoperativer Verlauf und Analyse der Versorgungsabläufe. Med. Diss. Göttingen 2018 (In Vorbereitung[1])

Bone M, Critchley P, Buggy DJ (2002): Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med 27, 481–486

Borghi B, D'Addabbo M, White PF, Gallerani P, Toccaceli L, Raffaeli W, Tognù A, Fabbri N, Mercuri M (2010): The Use of Prolonged Peripheral Neural Blockade After Lower Extremity Amputation. Anesth Analg 111, 1308–1315

Brack A, Rittner HL, Schäfer M (2004): Nichtopioidanalgetika zur perioperativen Schmerztherapie. Anaesthesist 53, 263–280

Buch NS, Qerama E, Brix Finnerup N, Nikolajsen L (2020): Neuromas and postamputation pain. Pain 161, 147–155

Bullinger M (2000): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43, 190–197

Burns JW, Quartana PJ, Bruehl S, Janssen I, Dugan SA, Appelhans B, Matthews KA, Kravitz HM (2015): Chronic pain, body mass index and cardiovascular disease risk factors: tests of moderation, unique and shared relationships in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Behav Med 38, 372–383

Campbell W (2000): Anaesthesia and analgesia for major lower limb amputation. Cardiovasc Surg 8, 572–575

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997): The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389, 816–824

Chamessian A, Van de Ven T, Buchheit T, Hsia H, McDuffie M, Gamazon ER, Walsh C, Bruehl S, Buckenmaier C 'Trip', Shaw A (2017): Differential expression of systemic inflammatory mediators in amputees with chronic residual limb pain. Pain 158, 68–74

Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW (2007): Mirror Therapy for Phantom Limb Pain. N Engl J Med 357, 2206–2207

Christa S-N, Baumert J, Du Y, Heidemann C, Paprott R, Reitzle L, Schmidt C, Ziese TNationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch- Institut (2019). Robert-Koch-Insitut, Berlin 2019

Cohen S, Hsu (2013): Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. J Pain Res 6, 121

[1] mit freundlicher Genehmigung von OM Block

Cole J, Crowle S, Austwick G, Henderson Slater D (2009): Exploratory findings with virtual reality for phantom limb pain; from stump motion to agency and analgesia. Disabil Rehabil 31, 846–854

Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, Robinson-Freeman KE, O'Conor EC, Gibney KD, Yambem O, Dykes RW, Waters RS, Tsao JW (2018): A review of current theories and treatments for phantom limb pain. J Clin Invest 128, 2168–2176

Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WWA, Perez RSGM (2010): NMDA Receptor Antagonists for the Treatment of Neuropathic Pain. Pain Med 11, 1726–1742

Davis KD, Kiss ZHT, Luo L, Tasker RR, Lozano AM, Dostrovsky JO (1998): Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. Nature 391, 385–387

Dekel S, Bonanno GA (2013): Changes in trauma memory and patterns of posttraumatic stress. Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy 5, 26–34

Dellon AL, Mackinnon SE (1986): Treatment of the Painful Neuroma by Neuroma Resection and Muscle Implantation. Plast Reconstr Surg 77, 427–436

Demers L (1999): An international content validation of the Quebec User Evaluation of Satisfaction with assistive Technology (QUEST). Occup Ther Int 6, 159–175

Demers L, Weiss-Lambrou R, Ska B (2002): The Quebec User Evaluation of Satisfaction with Assistive Technology (QUEST 2.0): An overview and recent progress. Technol Disabil 14, 101–105

Dertwinkel R, Tryba M, Zenz M (1994): Sympathische Reflexdystrophie, Stumpf- und Phantomschmerz. Dtsch Arztebl 24, 1711–1722

Desmond DM, MacLachlan M (2006): Affective Distress and Amputation-Related Pain Among Older Men with Long-Term, Traumatic Limb Amputations. J Pain Symptom Manage 31, 362–368

Desmond DM, O'Neill K, De Paor A, McDarby G, MacLachlan M (2006): Augmenting the Reality of Phantom Limbs: Three Case Studies Using an Augmented Mirror Box Procedure. JPO J Prosthetics Orthot 18, 74–79

Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K (1993): Na+ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. J Neurosci 13, 1976–1992

DGOOC(2019) Rehabilitation nach Majoramputation an der unteren Extremität (proximal des Fußes). S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/guidelines/033-044l_S2k_Rehabilitation_Majoramputation-untere_Extremitaet_2019-09_01.pdf; abgerufen am 21.01.2020

Diener H, Larena-Avellaneda A, Kölbel T, Ivoghli A, Lohrenz C, Seifert C, Tato F, Debus ES (2010): Revaskularisation und amputation bei kritischer ischämie. Gefasschirurgie 15, 20–32

Dietrich C, Walter-Walsh K, Preißler S, Hofmann GO, Witte OW, Miltner WHR, Weiss T (2012): Sensory feedback prosthesis reduces phantom limb pain: Proof of a principle. Neurosci Lett 507, 97–100

Dietrich C, Nehrdich S, Seifert S, Blume KR, Miltner WHR, Hofmann GO, Weiss T (2018): Leg Prosthesis With Somatosensory Feedback Reduces Phantom Limb Pain and Increases Functionality. Front Neurol 9, 1–10

Dijkstra PU, Geertzen JHB, Stewart R, Van Der Schans CP (2002): Phantom pain and risk factors: A multivariate analysis. J Pain Symptom Manage 24, 578–585

Dijkstra PU, Rietman JS, Geertzen JHB (2007): Phantom breast sensations and phantom breast pain: A 2-year prospective study and a methodological analysis of literature. Eur J Pain 11, 99–99

Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ, Burgess AR (2001): Use and satisfaction with prosthetic devices among persons with trauma-related amputations: a long-term outcome study. Am J Phys Med Rehabil 80, 563–571

Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ (2002): Limb amputation and limb deficiency: Epidemiology and recent trends in the United States. South Med J 95, 875–883

DIVS (2007) Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. S3-Leitlinie der Deutschen Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie. https://www.dgni.de/images/stories/Leitlinien/behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_schmerzen.pdf; abgerufen am 14.03.2019

Dohle C, Morkisch N, Lommack R, Kadow L (2011): Spiegeltherapie. neuroreha 3, 184–190

Dumanian GA, Potter BK, Mioton LM, Ko JH, Cheesborough JE, Souza JM, Ertl WJ, Tintle SM, Nanos GP, Valerio IL, et al. (2019): Targeted Muscle Reinnervation Treats Neuroma and Phantom Pain in Major Limb Amputees: A Randomized Clinical Trial. Ann Surg 270, 238–246

Dwornik G, Weiß T, Hofmann GO, Brückner L (2015): Stumpf- und Phantomschmerzen: Ursachen und Therapieansätze. Orthopade 44, 435–444

Eberlin KR, Ducic I (2018): Surgical Algorithm for Neuroma Management: A Changing Treatment Paradigm. Plast Reconstr surgery Glob open 6, 1952

Ebrahimzadeh MH, Hariri S (2009): Long-Term Outcomes of Unilateral Transtibial Amputations. Mil Med 174, 593–597

Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, Campbell KM, Edwards WT, Jensen MP, Robinson LR (2000): Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. Arch Phys Med Rehabil 81, 1039–1044

Ehde DM, Smith DG, Czerniecki JM, Campbell KM, Malchow DM, Robinson LR (2001): Back pain as a secondary disability in persons with lower limb amputations. Arch Phys Med Rehabil 82, 731–734

Ehrsson HH, Rosen B, Stockselius A, Ragno C, Kohler P, Lundborg G (2008): Upper limb amputees can be induced to experience a rubber hand as their own. Brain 131, 3443–3452

Eichenberger U, Neff F, Sveticic G, Björgo S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M (2008): Chronic phantom limb pain: The effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. Anesth Analg 106, 1265–1273

Eipe N, Penning J, Yazdi F, Mallick R, Turner L, Ahmadzai N, Ansari MT (2015): Perioperative use of pregabalin for acute pain—a systematic review and meta-analysis. Pain 156, 1284–1300

Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE (2005): Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: Results of a national survey. Arch Phys Med Rehabil 86, 1910–1919

Ernst J, Liebetanz D, Halsband C, Wüstefeld D, Andres E, Sigel H, Stinus F, Braatz H, Schilling AF, Lehmann W, Felmerer G (2017): Moderne Stumpfchirurgie: (plastisch-)chirurgische Therapieoptionen bei lokalisierbaren Stumpfschmerzen. Orthopädie Tech 68, 32–36

Faraji E, Allami M, Feizollahi N, Karimi A, Yavari A, Soroush M, Moudi M (2018): Health concerns of veterans with high-level lower extremity amputations. Mil Med Res 5, 36

Fishbain D (2000): Evidence-based data on pain relief with antidepressants. Ann Med 32, 305–316

Fisher A, Meller Y (1991): Continuous Postoperative Regional Analgesia by Nerve Sheath Block for Amputation Surgery-A Pilot Study. Anesth Analg 72, 300–303

Flor H (2002): Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. Lancet Neurol 1, 182–189

Flor H, Andoh J (2017): Ursache der Phantomschmerzen: Eine dynamische Netzwerkperspektive. e-Neuroforum 23, 149–156

Flor H, Rudy TE, Birbaumer N, Streit B, Schugens MM (1990): Zur Anwendbarkeit des West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory im deutschen Sprachraum - Daten zur Reliabilität und Validität des MPI-D. Der Schmerz 4, 82–87

Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T (2006): Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? Nat Rev Neurosci 7, 873–881

Foell J, Bekrater-Bodmann R, Diers M, Flor H (2014): Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation. Eur J Pain (United Kingdom) 18, 729–739

Fuchs X, Flor H, Bekrater-Bodmann R (2018): Psychological Factors Associated with Phantom Limb Pain: A Review of Recent Findings. Pain Res Manag 2018, 1–12

Gailey R (2008): Review of secondary physical conditions associated with lower-limb amputation and long-term prosthesis use. J Rehabil Res Dev 45, 15–30

Gailey RS, Roach KE, Applegate EB, Cho B, Cunniffe B, Licht S, Maguire M, Nash MS (2002): The Amputee Mobility Predictor: An instrument to assess determinants of the lower-limb amputee's ability to ambulate. Arch Phys Med Rehabil 83, 613–627

Gentili ME, Verton C, Kinirons B, Bonnet F (2002): Clinical perception of phantom limb sensation in patients with brachial plexus block. Eur J Anaesthesiol 19, 105

Geraghty TJ, Jones LE (1996): Painful neuromata following upper limb amputation. Prosthetics Orthot Int 20, 176–181

Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 56, 650–655

Graubner B (2007): ICD und OPS. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 50, 932–943

Greitemann (2009): Extremitätenerhaltende Amputations- und Resektionstechniken am Fuß. Vasa 38, 37–53

Greitemann B: Grundprinzipien der Amputationschirurgie; in: Orthopädie und Unfallchirurgie; Springer, Berlin, Heidelberg 2020, 1–5

Greitemann B, Brückner L, Schäfer M, Baumgartner R: Amputation und Prothesenversorgung. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland 2016

Gross-Fengels W, Debus SE: Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, Germany 2012

Gstoettner C, Laengle G, Salminger S, Festin C, Platzgummer H, Aszmann OC (2021): Der chirurgische Umgang mit peripheren Nerven nach Extremitätenverlust. Orthopade 50, 14–23

Hackenthal E: Pharmakologie und Toxikologie. (Springer-Lehrbuch), Band 3; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2002

Hagberg K, Brånemark R (2001): Consequences of non-vascular trans-femoral amputation. Prosthetics Orthot Int 25, 186–194

Halbeck E, Dumps C, Bolkenius D (2018): Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Ketamin, Midazolam und Synopsis der gängigen Hypnotika. Anaesthesist 67, 617–634

Hall OM, Broussard A, Range T, Carroll Turpin MA, Ellis S, Lim VM, Cornett EM, Kaye AD (2020): Novel Agents in Neuropathic Pain, the Role of Capsaicin: Pharmacology, Efficacy, Side Effects, Different Preparations. Curr Pain Headache Rep 24

Hamzei F, Grieshammer S (2011): Die Spiegelneuronen und ihre Rolle in der Neurorehabilitation. Neurogeriatrie 8, 51–54

Hanley MA, Ehde DM, Campbell KM, Osborn B, Smith DG (2006): Self-reported treatments used for lower-limb phantom pain: Descriptive findings. Arch Phys Med Rehabil 87, 270–277

Hanling SR, Wallace SC, Hollenbeck KJ, Belnap BD, Tulis MR (2010): Preamputation Mirror Therapy May Prevent Development of Phantom Limb Pain: A Case Series. Anesth Analg 110, 611–614

Haug M (2005): Phantomschmerz nach Beinamputation - ist die Lösung in Sicht? Zentralbl Chir 130, 55–59

Häuser W, Klose P, Welsch P, Petzke F, Nothacker M (2020): Leitlinienreport der zweiten Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen – LONTS“. Der Schmerz 34, 245–278

Heinrich FJS: Die Rolle von Aδ - und C-Faser-Nozizeptoren bei der Modulation spinaler neuronaler Plastizität im nozizeptiven System des Menschen. 2019

Hill A, Niven CA, Knussen C (1995): The role of coping in adjustment to phantom limb pain. Pain 62, 79–86

Hoffman HG, Patterson DR, Carrougher GJ, Nakamura D, Moore M, Garcia-Palacios A, Furness III TA (2001): The Effectiveness of Virtual Reality Pain Control With Multiple Treatments of Longer Durations: A Case Study. Int J Hum Comput Interact 13, 1–12

Hoffmann J: Chirurgie Basisweiterbildung. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2013

Horgan O, MacLachlan M (2004): Psychosocial adjustment to lower-limb amputation: A review. Disabil Rehabil 26, 837–850

Houghton AD, Nicholls G, Houghton AL, Saadah E, McColl L (1994): Phantom pain: Natural history and association with rehabilitation. Ann R Coll Surg Engl 76, 22–25

Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS (2000): Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol 43, 249–259

Hubsher G, Haider M, Okun MS (2012): Amantadine: The journey from fighting flu to treating Parkinson disease. Neurology 78, 1096–1099

Huse E, Larbig W, Birbaumer N, Flor H (2001a): Kortikale Reorganisation und Schmerz.

Schmerz 15, 131–137

Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N (2001b): The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. Pain 90, 47–55

Jackson MA, Simpson KH (2004): Pain after amputation. Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain 4, 20–23

Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JWP, Dark CH (1994): Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. Ann R Coll Surg Engl 76, 324–326

Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Robinsin LR (2001): Pain site and the effects of amputation pain: further clarification of the meaning of mild, moderate, and severe pain. Pain 91, 317–322

Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P (1983): Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. Pain 17, 243–256

Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P (1985): Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. Pain 21, 267–278

Jonkisz E, Moosbrugger H, Brandt H: Planung und Entwicklung von Tests und Fragebogen; in: Testtheorie und Fragebogenkonstruktion; Springer, Berlin, Heidelberg 2012, 27–74

Karow T, Lang-Roth R: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2018. 26. Auflage; Pulheim, Germany 2018

Katz J, Melzack R (1990): Pain „memories“ in phantom limbs: review and clinical observations. Pain 43, 319–336

Kennedy WR, Vanhove GF, Lu S, Tobias J, Bley KR, Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Simone DA, Selim MM (2010): A Randomized, Controlled, Open-Label Study of the Long-Term Effects of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, on Epidermal Nerve Fiber Density and Sensory Function in Healthy Volunteers. J Pain 11, 579–587

Kern K-U, Baust H, Hofmann W, Holzmüller R, Maihöfner C, Heskamp M-L (2014): Das 8 %ige Capsaicin-Pflaster bei Phantomschmerz. Der Schmerz 28, 374–383

Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H (2003): Botulinum-Toxin-A in der Behandlung von Phantomschmerzen. Der Schmerz 17, 117–124

Kern U, Altkemper B, Kohl M (2006): Management of Phantom Pain with a Textile, Electromagnetically-Acting Stump Liner: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. J Pain Symptom Manage 32, 352–360

Kern U, Busch V, Rockland M, Kohl M, Birklein F (2009): Prävalenz und Risikofaktoren von Phantomschmerzen und Phantomwahrnehmungen in Deutschland : Eine bundesweite

Befragung. Schmerz 23, 479–488

Khalili N, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Simone DA (2001): Influence of thermode size for detecting heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss. Pain 91, 241–250

Khan SA, Qianyi RL, Liu C, Ng EL, Fook-Chong S, Tan MGE (2013): Effect of anaesthetic technique on mortality following major lower extremity amputation: a propensity score-matched observational study. Anaesthesia 68, 612–620

Kim Y, Kim H, Kim YO (2017): Virtual Reality and Augmented Reality in Plastic Surgery: A Review. Arch Plast Surg 44, 179–187

Klute GK, Glaister BC, Berge JS (2010): Prosthetic Liners for Lower Limb Amputees. Prosthetics Orthot Int 34, 146–153

Knecht S, Henningsen H, Elbert T, Flor H, Hohling C, Pantev C, Taub E (1996): Reorganizational and perceptional changes after amputation. Brain 119, 1213–1219

Kollewe K, Jin L, Krampfl K, Dengler R, Mohammadi B (2009): Treatment of Phantom Limb Pain with Botulinum Toxin Type A: Table 1. Pain Med 10, 300–303

Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Elzinga A, Van Der Schans CP (2000): Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: An epidemiological study. Pain 87, 33–41

Köppe C, Flor H (2005): Schmerzgedächtnis und kortikale Plastizität. psychoneuro 31, 81–83

Krijn M, Emmelkamp PMG, Biemond R, de Wilde de Ligny C, Schuemie MJ, van der Mast CAP. (2004): Treatment of acrophobia in virtual reality: The role of immersion and presence. Behav Res Ther 42, 229–239

Kröger K, Berg C, Santosa F, Malyar N, Reinecke H (2017): Lower Limb Amputation in Germany. Dtsch Aerzteblatt Online 114, 130–136

Kubiak CA, Kemp SWP, Cederna PS (2018): Regenerative Peripheral Nerve Interface for Management of Postamputation Neuroma. JAMA Surg 153, 681

Kuffler DP (2018): Origins of phantom limb pain. Mol Neurobiol 55, 60–69

Kuiken TA, Miller LA, Lipschutz RD, Lock BA, Stubblefield K, Marasco PD, Zhou P, Dumanian GA (2007): Targeted reinnervation for enhanced prosthetic arm function in a woman with a proximal amputation: a case study. Lancet 369, 371–380

Kulkarni J, Gaine WJ, Buckley JG, Rankine JJ, Adams J (2005): Chronic low back pain in traumatic lower limb amputees. Clin Rehabil 19, 81–86

Lacoux PA, Crombie IK, Macrae WA (2002): Pain in traumatic upper limb amputees in Sierra Leone. Pain 99, 309–312

Lambert AW, Dashfield AK, Cosgrove C, Wilkins DC, Walker AJ, Ashley S (2001):

Randomized prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation. Reg Anesth Pain Med 26, 316–321

Lamé IE, Peters ML, Vlaeyen JWS, Kleef M V., Patijn J (2005): Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. Eur J Pain 9, 15–24

Lange C, Heuft G (2001): Krankheitsbewältigung und psychotherapie bei patienten nach amputation. Orthopade 30, 155–160

Lee, Steve, Wolfe, Scott (2000): Peripheral Nerve Injury and Repair. J Am Acad Orthop Surg 8(4), 243–252

Lemlein T (2020): Evidenz der Effektivität von Spiegeltherapie bei Phantomschmerzen nach Amputation. manualletherapie 24, 139–145

Lim TS, Finlayson A, Thorpe JM, Sieunarine K, Mwipatayi BP, Brady A, Abbas M, Angel D (2006): Outcomes of a contemporary amputation series. ANZ J Surg 76, 300–305

Lindner V, Deuschl G (2004): Antidepressiva und Antikonvulsiva. Der Schmerz 18, 53–60

List EB, Krijgh DD, Martin E, Coert JH (2021): Prevalence of residual limb pain and symptomatic neuromas after lower extremity amputation: a systematic review and meta-analysis. Pain 162, 1906–1913

Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H (1999): Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? Nat Neurosci 2, 501–502

Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M (2003): Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. Pain 103, 277–283

Maihofner C, Heskamp M-L (2013): Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. Curr Med Res Opin 29, 673–683

Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Lüders F, Fürstenberg T, Kröger K, Torsello G, Reinecke H (2016): Low Rates of Revascularization and High In-Hospital Mortality in Patients With Ischemic Lower Limb Amputation. Angiology 67, 860–869

Manchikanti L, Singh V (2004): Managing phantom pain. Pain Physician 7, 365–375

Mann RAM, Bisset WIK (1983): Anaesthesia for lower limb amputation. Anaesthesia 38, 1185–1191

Matthes I, Matthes G, Beirau M, Ekkernkamp A (2014): Was leistet Chirurgie für die

Lebensqualität Amputierter ? Orthopädie Tech 65, 32–37

Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R (1987): Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 37, 589–589

Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R (1992): Effects of Desipramine, Amitriptyline, and Fluoxetine on Pain in Diabetic Neuropathy. N Engl J Med 326, 1250–1256

McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, Huang M, Harden RN (2014): Phantom Limb Pain: A Systematic Neuroanatomical-Based Review of Pharmacologic Treatment. Pain Med 15, 292–305

McDonald CL, Westcott-McCoy S, Weaver MR, Haagsma J, Kartin D (2021): Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation. Prosthet Orthot Int 45, 105–114

McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Tu D: Wall and Melzack's textbook of pain. 6. Auflage; Saunders, Philadelphia, United States of America 2013

McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J (2019): Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 41, 73–76

Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM (1984): Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. J Comp Neurol 224, 591–605

Messmer F: Karl Lang: die wissenschaftlichen Publikationen in ihrer medizingeschichtlichen Bedeutung ; Bilder zur Geschichte der Chirurgie. 1. Auflage; Allitera-Verlag, München, Germany 2008

Mitchell WS: Injuries of nerves and their consequences. J.B. Lippincott & Co, Philadelphia 1872

Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ (2015): Amitriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017

Moreira CC, Farber A, Kalish JA, Eslami MH, Didato S, Rybin D, Doros G, Siracuse JJ (2016): The effect of anesthesia type on major lower extremity amputation in functionally impaired elderly patients. J Vasc Surg 63, 696–701

Morey TE, Giannoni J, Duncan E, Scarborough MT, Enneking FK (2002): Nerve sheath catheter analgesia after amputation. Clin Orthop Relat Res 281–289

Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ, Jones K, Thompson MM, Holt PJE (2010): Epidemiological study of lower limb amputation in England between 2003 and 2008. Br J Surg 97, 1348–1353

Murray CD, Pettifer S, Howard T, Patchick EL, Caillette F, Kulkarni J, Bamford C (2007): The

treatment of phantom limb pain using immersive virtual reality: Three case studies. Disabil Rehabil 29, 1465–1469

Neuhauser H, Thamm M, Ellert U (2013): Blutdruck in Deutschland 2008–2011. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 56, 795–801

Nigam P, Nigam A (2010): Botulinum toxin. Indian J Dermatol 55, 8

Nikolajsen L (2012): Postamputation pain: studies on mechanisms. Dan Med J 59, B4527

Nikolajsen L, Jensen TS (2000): Phantom limb pain. Curr Rev Pain 4, 166–170

Nikolajsen L, Jensen TS (2001): Phantom limb pain. Br J Anaesth 87, 107–116

Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS (1996): The effect of ketamine on phantom pain: A central neuropathic disorder maintained by peripheral input. Pain 67, 69–77

Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Krøner K, Jensen TS (1997a): Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. Lancet 350, 1353–1357

Nikolajsen L, Ilkjær S, Krøner K, Christensen JH, Jensen TS (1997b): The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. Pain 72, 393–405

Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AGD, Jensen TS (2000): Memantine (a N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antagonist) in the Treatment of Neuropathic Pain After Amputation or Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Cross-Over Study. Anesth Analg 91, 960–966

Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS (2006): A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. Anesthesiology 105, 1008–1015

Nuttall FQ (2015): Body Mass Index. Nutr Today 50, 117–128

Ong BY, Arneja A, Ong EW (2006): Effects of anesthesia on pain after lower-limb amputation. J Clin Anesth 18, 600–604

Ortiz-Catalan M, Guðmundsdóttir R, Kristoffersen M, Zeprda-Echavarria A, Caine-Winterberger K, Ortiz-Kulbacka K, Wiedehammer C, Eriksson K, Stockselius A, Ragnö C, et al. (2016): Phantom motor execution facilitated by machine learning and augmented reality as treatment for phantom limb pain: a single group, clinical trial in patients with chronic intractable phantom limb pain. Lancet 6736, 1–10

Padovani MT, Martins MRI, Venâncio A, Forni JEN (2015): Anxiety, depression and quality of life in individuals with phantom limb pain. Acta Ortopédica Bras 23, 107–110

Penna A, Konstantatos AH, Cranwell W, Paul E, Bruscino-Raiola F-R (2018): Incidence and associations of painful neuroma in a contemporary cohort of lower-limb amputees. ANZ

J Surg 88, 491–496

Pet MA, Ko JH, Friedly JL, Mourad PD, Smith DG (2014): Does Targeted Nerve Implantation Reduce Neuroma Pain in Amputees? Clin Orthop Relat Res 472, 2991–3001

Pinzur MS, Garla PG, Pluth T, Vrbos L (1996): Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. A randomized clinical trial. J Bone Joint Surg Am 78, 1501–5

Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F (2001): Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. Pain 93, 77–84

Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M (1991): Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. Science 252, 1857–60

Preißler S, Dietrich C, Blume KR, Hofmann GO, Miltner WHR, Weiss T (2013): Plasticity in the Visual System is Associated with Prosthesis Use in Phantom Limb Pain. Front Hum Neurosci 7, 311

Privitera R, Birch R, Sinisi M, Mihaylov IR, Leech R, Anand P (2017): Capsaicin 8% patch treatment for amputation stump and phantom limb pain: A clinical and functional MRI study. J Pain Res 10, 1623–1634

Pröbsting E, Blumentritt S, Kannenberg A (2016): Veränderungen am Bewegungsapparat als Folge von Amputationen an der unteren Extremität. Z Orthop Unfall 155, 77–91

Pühse G, Wachsmuth JU, Kemper S, Husstedt IW, Kliesch S, Evers S (2010): Phantom testis syndrome: prevalence, phenomenology and putative mechanisms. Int J Androl 33, 216–220

Raichle KA (2008): Prosthesis use in persons with lower- and upper-limb amputation. J Rehabil Res Dev 45, 961–972

Raichle KA, Osborne TL, Jensen MP, Ehde DM, Smith DG, Robinson LR (2015): Preoperative state anxiety, acute postoperative pain, and analgesic use in persons undergoing lower limb amputation. Clin J Pain 31, 699–706

Ramachandran VS (1993): Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 90, 10413–10420

Ramachandran VS, Rodgers-Ramachandran D (1996): Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. Proc R Soc London Ser B Biol Sci 263, 377–386

Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D (2000): Phantom Limbs and Neural Plasticity. Arch Neurol 57, 317

Ramachandran VS, McGeoch PD (2007): Occurrence of phantom genitalia after gender reassignment surgery. Med Hypotheses 69, 1001–1003

Ramachandran VS, Altschuler EL (2009): The use of visual feedback, in particular mirror visual

feedback, in restoring brain function. Brain 132, 1693–1710

Ramadugu S, Nagabushnam S, Katuwal N, Chatterjee K (2017): Intervention for phantom limb pain: A randomized single crossover study of mirror therapy. Indian J Psychiatry 59, 457–464

Reinersmann A, Landwehrt J, Krumova EK, Peterburs J, Ocklenburg S, Güntürkün O, Maier C (2013): The rubber hand illusion in complex regional pain syndrome: preserved ability to integrate a rubber hand indicates intact multisensory integration. Pain 154, 1519–1527

Richardson C, Glenn S, Nurmikko T, Horgan M (2006): Incidence of Phantom Phenomena Including Phantom Limb Pain 6 Months After Major Lower Limb Amputation in Patients With Peripheral Vascular Disease. Clin J Pain 22, 353–358

Riva G, Bacchetta M, Baruffi M, Molinari E (2001): Virtual Reality–Based Multidimensional Therapy for the Treatment of Body Image Disturbances in Obesity: A Controlled Study. CyberPsychology Behav 4, 511–526

Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith DG, Jensen MP (2004): Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. Arch Phys Med Rehabil 85, 1–6

Rothbaum BO, Hodges L, Alarcon R, Ready D, Shahar F, Graap K, Pair J, Hebert P, Gotz D, Wills B, Baltzell D (1999): Virtual reality exposure therapy for PTSD Vietnam veterans: A case study. J Trauma Stress 12, 263–271

Rothgangel AS, Braun SM, Beurskens AJ, Seitz RJ, Wade DT (2011): The clinical aspects of mirror therapy in rehabilitation. Int J Rehabil Res 34, 1–13

Rotter K, Sanhueza R, Robles K, Godoy M (2006): A Descriptive Study of Traumatic Lower Limb Amputees from the Hospital del Trabajador. Prosthetics Orthot Int 30, 81–86

Ruß A, Endres S: Arzneimittel pocket plus 2021. 17. Auflage; Börm Bruckmeier Verlag, Deutschland 2020

Sahin SH, Colak A, Arar C, Tutunculer E, Sut N, Yilmaz B, Birtane M (2011): A Retrospective Trial Comparing the Effects of Different Anesthetic Techniques on Phantom Pain After Lower Limb Amputation. Curr Ther Res - Clin Exp 72, 127–137

Schaefer M, Flor H, Heinze HJ, Rotte M (2006): Dynamic modulation of the primary somatosensory cortex during seeing and feeling a touched hand. Neuroimage 29, 587–592

Schantz EJ, Johnson EA (1992): Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiol Rev 56, 80–99

Schick U (2020). Was ist SAP. https://www.sap.com/germany/about/company/what-is-sap.html#:~:text=Wof%C3%BCr%20steht%20SAP%3F%20(Was%20bedeutet,eine%20Aktiengesellschaft%20nach%20EU%2DRecht.;abgerufen am 10.06.2021

Schlereth T, Diener H-C, Steinmetz H, Bassetti LA, Deuschl G, Eggert K, Heuschmann PU, Hufschmidt A, Klein C, Knake S, et al.: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Berlin, Germany 2019

Schley MT, Wilms P, Toepfner S, Schaller HP, Schmelz M, Konrad CJ, Birbaumer N (2008): Painful and nonpainful phantom and stump sensations in acute traumatic amputees. J Trauma - Inj Infect Crit Care 65, 858–864

Schwarzer A, Zenz M, Maier C (2009): Phantomschmerzen Pathomechanismen und Therapieansätze. Anasthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie 44, 174–180

Seidel S, Kasprian G, Sycha T, Auff E (2009): Spiegeltherapie bei Phantomschmerzen. Wien Klin Wochenschr 121, 440–444

Sherman RA, Sherman CJ (1983): Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans. Results of a trial survey. Am J Phys Med 62, 227–238

Sherman RA, Gall N, Gormly J (1979): Treatment of phantom limb pain with muscular relaxation training to disrupt the pain-anxiety-tension cycle. Pain 6, 47–55

Sherman RA, Sherman CJ, Parker L (1984): Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. Pain 18, 83–95

Sherman RA, Griffin VD, Evans CB, Grana AS (1992): Temporal relationships between changes in phantom limb pain intensity and changes in surface electromyogram of the residual limb. Int J Psychophysiol 13, 71–77

Simpson LL (1986): Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. Annu Rev Pharmacol Toxicol 26, 427–453

Sinha R, van den Heuvel WJ, Arokiasamy P (2011): Factors affecting quality of life in lower limb amputees. Prosthetics Orthot Int 35, 90–96

Smith DG, Ehde DM, Legro MW, Reiber GE, del Aguila M, Boone DA (1999): Phantom Limb, Residual Limb, and Back Pain After Lower Extremity Amputations. Clin Orthop Relat Res 361, 29–38

Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR (2005): Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. J Rehabil Res Dev 42, 645

Spoden M (2019): Amputationen der unteren Extremität in Deutschland – Regionale Analyse mit Krankenhausabrechnungsdaten von 2011 bis 2015. Das Gesundheitswes 81, 422–430

Spoden M, Nimptsch U, Mansky T (2019): Correction to: Amputation rates of the lower limb by amputation level – observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015. BMC Health Serv Res 19, 163

Statistisches BundesamtDRG-Statistik 2018 Operationen und Prozeduren auf Basis des 4-

stelligen OPS der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401187014.pdf?__blob=publicationFile; abgerufen am 10.06.2021

Statistisches Bundesamt (2019) DRG-Statistik 2019 Operationen und Prozeduren auf Basis des 4-stelligen OPS der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information DIMDI. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401197014.pdf?__blob=publicationFile; abgerufen am 10.06.2021

Steffen P (2006): Phantomschmerz: Diagnostik und Therapie. Erinnerungen an nicht mehr vorhandene Körperteile beeinflussen. Anasthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie 41, 378–386

Stinus H, Schüling S, Geerken J (1994): Epidemiologische Daten zu Amputationen an der unteren Extremität. Z Orthop Ihre Grenzgeb 132, 239–243

Stokvis A, van der Avoort D-JJC, van Neck JW, Hovius SER, Coert HJ (2010): Surgical management of neuroma pain: A prospective follow-up study. Pain 151, 862–869

Stremmel C, Horn C, Eder S, Dimmler A, Lang W (2005): The Impact of Immunological Parameters on the Development of Phantom Pain after Major Amputation. Eur J Vasc Endovasc Surg 30, 79–82

Taeger G, Nast-Kolb D (2000): Amputationen und Prothesenversorgung der unteren Extremität. Unfallchirurg 103, 1097–1115

Tafelski S (2020): Perioperative Maßnahmen zur Prävention von Phantomschmerz: ein evidenzbasierter Ansatz zur Risikoreduktion. Perioper Meas Prev phantom pain an evidence-based approach to risk reduction 69, 665–671

Trojan J, Diers M, Fuchs X, Bach F, Bekrater-Bodmann R, Foell J, Kamping S, Rance M, Maaß H, Flor H (2014): An augmented reality home-training system based on the mirror training and imagery approach. Behav Res Methods 46, 634–640

Turk DC (2002): A Diathesis-Stress Model of Chronic Pain and Disability following Traumatic Injury. Pain Res Manag 7, 9–19

Uher T, Bob P (2013): Neuropathic Pain, Depressive Symptoms, and C-Reactive Protein in Sciatica Patients. Int J Neurosci 123, 204–208

Van den Berg F, Arendt-Nielsen L, Drewes A, Gautschi R, Giamberardino MA, Hengeveld E, Jänig W, Kysely H, Logiudice J, Meißner WB, et al.: Angewandte Physiologie Teil: 4., Schmerzen verstehen und beeinflussen. Band 4, 1. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Deutschland 2003

Van der Schans CP, Geertzen JH., Schoppen T, Dijkstra PU (2002): Phantom Pain and Health-Related Quality of Life in Lower Limb Amputees. J Pain Symptom Manage 24, 429–436

Wald J, Taylor S (2000): Efficacy of virtual reality exposure therapy to treat driving phobia: a case report. J Behav Ther Exp Psychiatry 31, 249–257

Walker WR, Vogl RJ, Thompson CP (1997): Autobiographical memory: unpleasantness fades faster than pleasantness over time. Appl Cogn Psychol 11, 399–413

Wall PD, Gutnick M (1974): Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. Nature 248, 740–743

Wall R, Novotny-Joseph P, Macnamara TE (1985): Does preamputation pain influence phantom limb pain in cancer patients? South Med J 78, 34–36

Wallace JL (2000): How do NSAIDs cause ulcer disease? Best Pract Res Clin Gastroenterol 14, 147–159

Ware JE (2000): SF-36 Health Survey Update. Spine (Phila Pa 1976) 25, 3130–3139

Wartan SW, Hamann W, Wedley JR, McColl I (1997): Phantom pain and sensation among British veteran amputees. Br J Anaesth 78, 652–659

Wasem J, Geraedts M, Klauber J, Friedrich J: Krankenhaus-Report 2019. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2019

Webster JB, Hakimi KN, Williams RM, Turner AP, Norvell DC, Czerniecki JM (2012): Prosthetic fitting, use, and satisfaction following lower-limb amputation: A prospective study. J Rehabil Res Dev 49, 1493

Weiss T, Miltner WHR (2007): Zentralnervöse nozizeptive Verarbeitung: Netzwerke, Schmerz und Reorganisation. Man Medizin 45, 38–44

Weiss T, Dietrich C, Preißler S, Möbius H, Gube H, Torma F, Miltner WHR, Hofmann G (2013): Nutzung einer myoelektrischen Unterarmprothese mit Biofeedback. Trauma und Berufskrankheit 15, 207–215

Weissner W, Winterson BJ, Stuart-Tilley A, Devor M, Bove GM (2006): Time course of substance P expression in dorsal root ganglia following complete spinal nerve transection. J Comp Neurol 497, 78–87

WHO (2018): WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescent. World Health Organisation, Geneva, Switzerland. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279700/9789241550390-eng.pdf;

abgerufen am 14.04.2020

Wiech K, Kiefer R-T, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N (2004): A Placebo-Controlled Randomized Crossover Trial of the N-Methyl-d-Aspartic Acid Receptor Antagonist, Memantine, in Patients with Chronic Phantom Limb Pain. Anesth Analg 408–413

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, Lunn MPT, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA (2013): Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2013

Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S (2005): Postamputation Pain and Sensory Changes in Treatment-naive Patients. Anesthesiology 103, 619–628

Winter C, Fritsche K, Karl A, Huse E, Labig W, Grüsser SM, Flor H (2001): Ein strukturiertes Interview zur Erfassung von Phantom- und Stumpfphänomenen nach Amputation. Der Schmerz 15, 172–178

Woo SL, Kung TA, Brown DL, Leonard JA, Kelly BM, Cederna PS (2016): Regenerative Peripheral Nerve Interfaces for the Treatment of Postamputation Neuroma Pain: A Pilot Study. Plast Reconstr surgery Glob open 4, e1038

Woolf CJ, Mannion RJ (1999): Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 353, 1959–1964

Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE (1992): Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. Nature 355, 75–78

Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN (2008): Morphine versus Mexiletine for Treatment of Postamputation Pain. Anesthesiology 109, 289–296

Wu CW-H, Kaas JH (2002): The effects of long-standing limb loss on anatomical reorganization of the somatosensory afferents in the brainstem and spinal cord. Somatosens Mot Res 19, 153–163

Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A (2012): A Prospective Randomized Double-blinded Pilot Study to Examine the Effect of Botulinum Toxin Type A Injection Versus Lidocaine/Depomedrol Injection on Residual and Phantom Limb Pain. Clin J Pain 28, 108–112

Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R (2008): Estimating the Prevalence of Limb Loss in the United States: 2005 to 2050. Arch Phys Med Rehabil 89, 422–429

Zink W, Ulrich M (2018): Klinische Anwendung und Toxizität von Lokal- anästhetika. Anasthesiol und Intensivmed 59, 716–728

Zöllner C, Schäfer M (2008): Opioide in der Anästhesie. Anaesthesist 57, 729–742

Zorn C, Fraberger C, Pieber K, Keilani M, Sycha T, Seidel S, Fialka-Moser V, Holzer C, Crevenna R (2008): Interdisziplinäres Therapiemanagement bei Phantomschmerz. Phys Medizin Rehabil Kurortmedizin 18, 145–149

Schick U. https://news.sap.com/germany/2020/02/was-ist-sap/

Danksagung

Mein Dank geht an erster Stelle an Prof. Dr. Felmerer, durch den diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht wurde und der diese Arbeit stetig begleitet hat.

Einen besonderen Dank geht an Dr. Jennifer Ernst für die ausgezeichnete Betreuung und geduldige Unterstützung bei der Durchführung sowie Umsetzung dieser Dissertation. Sie stand mir von Beginn an mit ihrem fachlichen Rat zu Seite.

Des Weiteren möchte ich Victoria Campbell für die Unterstützung bei der statistischen Analyse danken und für ihre Geduld, Zuversicht und Ermutigung bei dieser Arbeit.