

**Prävalenz und Charakteristika
chronischer Schmerzen nach intensivmedizinischer
Behandlung unter Berücksichtigung der
gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor philosophiae (Dr. phil.)

vorgelegt dem
**Rat der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von

Dipl.-Psych. Philipp Baumbach
geboren am 02.03.1985 in Gotha

Gutachter

1. Prof. Dr. Thomas Weiß, Jena
2. Priv.-Doz. Christian Puta, Jena

Tag der mündlichen Prüfung:

17.09.2021

Danksagung

Außerordentlicher Dank gilt Prof. Dr. Thomas und Prof. Dr. Winfried Meißner, die stets Vertrauen in mich gesetzt haben und mich mit ihrer Expertise über die vergangenen Jahre maßgeblich unterstützt haben. Prof. Thomas Weiß hat mich mit seinem Enthusiasmus früh in meinem Studium der Psychologie für das Thema Schmerz begeistert und stand mir schon für meine Diplomarbeit mit Rat und Tat zur Seite. Vor allem die Gespräche mit ihm haben mich damals bewogen eine wissenschaftliche Laufbahn einzuschlagen. Seit Beginn dieser begleitet mich auch Prof. Winfried Meißner mit seinem Wissen und seiner Hilfsbereitschaft.

Insbesondere Dr. Theresa Götz als Mitglied des PainOut-Studententeams möchte ich meinen Dank aussprechen. Während der gesamten Studiendurchführung und auch darüber hinaus konnte ich stets an ihrem Erfahrungsschatz teilhaben und auf ihre herzliche Unterstützung zählen. Darüber hinaus gilt auch Dr. Albrecht Günther mein Dank, da er stets ein zentraler Ansprechpartner für klinische Fragen im Laufe der Studie war. Ferner möchte ich mich beim gesamten Team des biomagnetischen Zentrums der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Jena und insbesondere bei Dr. Ralph Huonker, Tina Radtke und Stefan Clauß bedanken. Die Expertise und Herzlichkeit, die ich hier erfahren durfte, war stets ein Quell für fachliche und persönliche Motivation.

Weiter möchte ich mich bei den Mitarbeitern des *Centers for Sepsis Control and Care* für die finanzielle Unterstützung und die Organisation des wissenschaftlichen Austauschs während der Studie bedanken. Allgemein gilt allen Wissenschaftlern und Kollegen, die im Rahmen von Kongressen und Präsentationen immer wieder konstruktive Kritik und wertvolle Anregungen für die Erstellung dieser Arbeit geleistet haben, mein aufrichtiger Dank. Auch möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. Sina Coldewey bedanken, die mich nach Abschluss der vorliegenden Studie in ihre Forschungsgruppe *Translational Septomics* aufgenommen und meine weitere wissenschaftliche Laufbahn befördert hat.

Ich möchte auch die Gelegenheit nutzen mich herzlich bei meiner Familie und meiner Partnerin zu bedanken. Ohne ihre Unterstützung und Wärme, auch in teils fordernden Zeiten, wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Abschließend gilt allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mein außerordentlicher Dank. Die Teilnahme an der vorliegenden Studie war in der häufig von besonderen Lebensumständen geprägten Zeit keine Selbstverständlichkeit.

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis.....	6
II	Abbildungsverzeichnis.....	8
III	Tabellenverzeichnis.....	9
1	Einleitung	10
1.1	Überblick und Kontext der vorliegenden Arbeit	10
1.1.1	Intensivmedizinischer Kontext	10
1.1.2	Behandlungszahlen und Erfolgsaussichten einer intensivmedizinischen Behandlung	10
1.1.3	Allgemeine Aspekte einer intensivmedizinischen Behandlung.....	11
1.1.4	Schmerzrelevante Aspekte einer intensivmedizinischen Behandlung.....	15
1.1.5	Sepsis und Multiorganversagen	17
1.2	Post-Intensive Care Syndrom	20
1.2.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	21
1.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer intensivmedizinischen Behandlung	22
1.2.3	Domänen des Post-Intensive Care Syndrom.....	24
1.3	Chronische Schmerzen nach intensivmedizinischer Behandlung	27
1.3.1	Ein Überblick über Vorarbeiten und aktuelle Befunde.....	27
1.3.2	Nozizeption und Schmerzchronifizierung	32
1.3.3	Schmerz und Inflammation.....	35
1.4	Ableitung der Zielstellung.....	38
1.4.1	Zielstellung 1: Untersuchung Sepsis-spezifischer Einflüsse auf das Schmerzgeschehen nach einer intensivmedizinischen Behandlung	38
1.4.2	Zielstellung 2: Abschätzung der Gesamtprävalenz und Charakterisierung chronischer ITS-assoziiierter Schmerzen	39
1.4.3	Zielstellung 3: Untersuchung der somatosensorischen Funktionen nach einer intensivmedizinischen Behandlung	39
1.4.4	Zielstellung 4: Explorative Analyse prädiktiver Faktoren für chronische ITS-assoziierte Schmerzen.....	40
1.4.5	Zielstellung 5: Abschätzung des Einflusses chronisch ITS-assoziiierter Schmerzen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität	40
2	Manuskripte.....	41
2.1	Manuskript 1: Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock.....	41
2.1.1	Literaturangabe und Darstellung der Arbeitsanteile aller Autoren.....	41
2.1.2	Manuskript.....	43

2.2	Manuskript 2: Somatosensory Functions in Survivors of Critical Illness.....	44
2.2.1	Literaturangabe und Darstellung der Arbeitsanteile aller Autoren.....	44
2.2.2	Manuskript.....	46
2.3	Manuskript 3: Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life.....	47
2.3.1	Literaturangabe und Darstellung der Arbeitsanteile aller Autoren.....	47
2.3.2	Manuskript.....	49
3	Abschlussdiskussion	50
3.1	Zusammenfassende Betrachtung im Hinblick auf die Zielstellungen	50
3.2	Einordnung der Befunde.....	53
3.2.1	Gesamtprävalenz chronischer ITS-assoziiierter Schmerzen.....	53
3.2.2	Charakteristika der chronischen ITS-assoziierten Schmerzen.....	56
3.2.3	Sepsis-spezifischer Einfluss auf das Schmerzgeschehen nach einer intensivmedizinischen Behandlung	60
3.2.4	Veränderungen in den somatosensorischen Funktionen.....	62
3.2.5	Prädiktoren chronischer ITS-assoziiierter Schmerzen.....	70
3.2.6	Einfluss chronischer ITS-assoziiierter Schmerzen auf die Lebensqualität	86
3.3	Klassifikation chronisch ITS-assoziiierter Schmerzen und Entwicklung eines vorläufigen Rahmenmodells	89
3.3.1	Klassifikation und Einordnung chronisch ITS-assoziiierter Schmerzen anhand bestehender Konzepte	89
3.3.2	Vorstellung eines Rahmenmodells	91
3.4	Stärken und Limitationen	97
3.5	Implikationen und Perspektive	104
4	Zusammenfassung	111
4.1	Zusammenfassung in deutscher Sprache.....	111
4.2	Summary.....	115
5	Literaturverzeichnis	118
6	Ehrenwörtliche Erklärung	143
7	Tabellarischer Lebenslauf	144
8	Anhänge.....	150
8.1	Anhang 1: Sepsiskriterien.....	150
8.2	Anhang 2: Supplement zu Manuskript 1	152
8.3	Anhang 3: Supplement zu Manuskript 2	153
8.4	Anhang 4: Supplement zu Manuskript 3	154

Personenbezeichnungen innerhalb dieser Arbeit umfassen stets die maskuline und feminine Form, auch wenn nur die maskuline Form gewählt wurde.

I Abkürzungsverzeichnis

ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
AMPA	α -amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure
APACHE-II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BMI	Body Mass Index
BPI	Brief Pain Inventory
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CIAS	chronische ITS-assozierte Schmerzen
CIM	Critical Illness Myopathie
CIP	Critical Illness Polyneuropathie
CPSP	chronische post-operative Schmerzen(chronic post-surgical pain)
CRP	C-reaktives Protein
DAMPS	damage-associated molecular patterns
DFNS	Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DIVI	Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin
DRG	dorsal root ganglion (Spinalganglion)
GABA	gamma-Aminobuttersäure
HRQOL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
I/ATL	instrumentelle/Aktivitäten des täglichen Lebens
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICU	Intensive Care Unit
ICUAW	ICU-acquired Weakness
IENFD	intraepidermale Nervenfaserdichte
IL-1/6/1 β /18	Interleukin 1/6/1 β /18
ITS	Intensivtherapiestation
LPS	Lipopolysaccharid
LTP	Langzeitpotenzierung
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	numerische Rating-Skala
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug (nichtsteroidales Antirheumatikum)
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PAMPS	pathogen-associated molecular Patterns
PICS	Post-Intensive-Care-Syndrome

PRR	Pattern Recognition Rezeptoren
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
QST	Quantitative Sensorische Testung
SARS CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SD	Standardabweichung
SepNet	Kompetenznetz Sepsis
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA Score	Sepsis-related Organ Failure Assessment Score/Sequential Organ Failure Assessment Score
sog.	sogenannte
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TNF- α	Tumornekrosefaktor (α)
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
\$	US-Dollar
95% KI	95 % Konfidenzintervall

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Bettenplatz auf Intensivtherapiestation.....	12
Abbildung 2. Vorschlag eines Rahmenmodells zur Einordnung und Analyse chronischer ITS-assoziierter Schmerzen.....	93

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Übersicht zu den Studien, die eine direkte Erfassung von Schmerzen nach intensivmedizinischer Behandlung vorgenommen haben.....	30
Tabelle 2. Lokalisation neu aufgetretener chronischen ITS-assoziierten Schmerzen (CIAS).	58
Tabelle 3. Verteilung der Patienten mit signifikanten Kleinfaserdefiziten für die Zeitpunkte 6 (6M) und 12 (12M) Monate nach Entlassung von Intensivtherapiestation..	69
Tabelle 4. Randmittel (MW) und korrespondierende 95% Konfidenzintervalle der auf verallgemeinerten Schätzgleichungen basierten Modelle für die thermischen Schwellen der Quantitativen Sensorischen Testung.....	70
Tabelle 5. Verteilung der Patienten mit chronischen ITS-assoziierten Schmerzen (CIAS) für die Zeitpunkte 6 (6M) und 12 (12M) Monate nach Entlassung von Intensivtherapiestation.....	72

1 Einleitung

1.1 Überblick und Kontext der vorliegenden Arbeit

1.1.1 Intensivmedizinischer Kontext

Auch wenn sich die vorliegende Arbeit primär mit den Konsequenzen einer Behandlung auf einer Intensivtherapiestation (ITS) beschäftigt, soll zunächst ein Überblick über die Behandlungszahlen und das intensivmedizinische Behandlungssetting gegeben werden. Dabei wird gesondert auf schmerzrelevante Aspekte und das Krankheitsbild Sepsis eingegangen.

1.1.2 Behandlungszahlen und Erfolgsaussichten einer intensivmedizinischen Behandlung

Im Jahr 2017 wurden etwa 2,13 Millionen intensivmedizinische Behandlungsfälle in Deutschland registriert (Bundesamt, 2004–2017). Im Vergleich zum Jahr 2004 bedeutete das einen Anstieg um fast 10 %. Insbesondere die Zahl der jährlichen Behandlungen mit Beatmung ist zwischen 2004 (283.870) und 2017 (430.452) mit 33 % deutlich gestiegen. Die durchschnittliche Verweildauer auf der ITS beläuft sich nach Angaben des statistischen Bundesamtes auf etwa 3,5 Tage. In vielen Fällen ist aber eine längere Behandlungsdauer vonnöten. In einer vergleichenden Studie für Europa und Nordamerika nahm Deutschland mit diesen Behandlungszahlen die Spitzenposition ein (Wunsch et al., 2008). Darüber hinaus traten mit 216 Fällen im Vereinigten Königreich bis 2.353 Fällen pro 100.000 Einwohner in Deutschland eindrucksvolle Unterschiede zwischen den untersuchten Ländern zutage. Dies spiegelt sich auch in der pro 100.000 Einwohnern zur Verfügung stehenden Zahl der ITS-Betten wider (Vereinigtes Königreich: 3.5 und Deutschland: 24.6). Weitaus weniger ist über Zahlen aus Ländern mit mittlerem und vor allem niedrigem Einkommen bekannt (Adhikari, Fowler, Bhagwanjee & Rubenfeld, 2010). Eine aktuelle Übersichtsarbeit verweist aber auf ein deutliches Versorgungsdefizit (Murthy, Leligidowicz & Adhikari, 2015). Demgegenüber wird der Bedarf an ITS angesichts des demographischen Wandels, dem zunehmenden Auftreten von Antibiotikaresistenzen und der Gefahr neuer Epidemien, wie etwa dem aktuellen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2), sowie der Häufung von Naturkatastrophen und internationaler Konflikte in den nächsten Jahren eher noch zunehmen.

Aufgrund vieler technischer Innovationen und leitliniengerechter Behandlungsstrategien konnte die Krankenhausmortalität infolge einer intensivmedizinischen Behandlung im Laufe der letzten Jahre reduziert werden (Zimmerman, Kramer & Knaus, 2013). In einer deutschlandweiten Studie auf 51 ITS lag die Mortalität auf ITS bzw. während des anschließenden Aufenthaltes auf Normalstation bei

12,1 % und 15,7 % (Moerer et al., 2007). Im Vergleich scheinen die Mortalitätsraten europaweit mit 19,1 % und 23,9 % (Capuzzo et al., 2014) sowie weltweit mit 16,2 % und 22,4 % (Vincent et al., 2014) etwas höher zu liegen. Zudem sind diese Zahlen stark abhängig von der Schwere der Grunderkrankung. So ist zum Beispiel die Sepsis (allgemein als Blutvergiftung bezeichnet, siehe auch Abschnitt 1.1.5) mit einer deutlich höheren ITS-Mortalität von 25,8 % und 35,3 % assoziiert (Vincent et al., 2014). Zudem wurde in einer Vielzahl von Studien festgestellt, dass auch nach Verlassen des Krankenhauses die Mortalität bei ehemaligen ITS-Patienten im Vergleich zu verschiedenen Kontrollkollektiven langjährig erhöht bleibt (Williams et al., 2008; Williams, Dobb, Finn & Webb, 2005). In einer Übersichtsarbeit wurde eine 1 Jahres-Mortalität von durchschnittlich 51 % (Range: 16–77 %) berichtet (Brinkman, Bakhshi-Raiez, Abu-Hanna, de Jonge & de Keizer, 2013). Im Patientenkollektiv ohne spezifische Grunderkrankung lagen die Zahlen bei 24 % (Range: 16–44 %) und waren bei älteren Patienten und in spezifischen Patientengruppen deutlich höher 58 % (Range: 57–67 %). Entsprechend waren in dieser Studie höheres Alter, Krankheitsschwere und Komorbiditäten mit einer höheren Mortalität assoziiert.

Zusammengefasst wird eine große Anzahl von Patienten deutschland- und weltweit intensivmedizinisch versorgt. Glücklicherweise konnte die Zahl der Todesfälle über die Jahre durch neue medizinische Errungenschaften immer weiter gesenkt werden.

1.1.3 Allgemeine Aspekte einer intensivmedizinischen Behandlung

In Deutschland stellt die Intensivmedizin kein eigenständiges Fachgebiet dar. Die ITS können als spezialisierte Einheit in einer Klinik (z. B. der Kardiologie) angesiedelt sein oder werden über verschiedene Fachbereiche hinweg organisiert. In größeren Häusern findet man meist eine Unterscheidung in anästhesiologisch-operative ITS, auf denen primär postoperative aber auch Patienten mit Traumata und Verbrennungen behandelt werden, und internistische ITS (Larsen, 2012). Hier werden unter anderem Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Nierenversagen und Lungenerkrankungen konservativ behandelt (Larsen, 2012). Zudem existieren eine Reihe spezialisierter ITS (z. B. Einheiten für Brandverletzte).

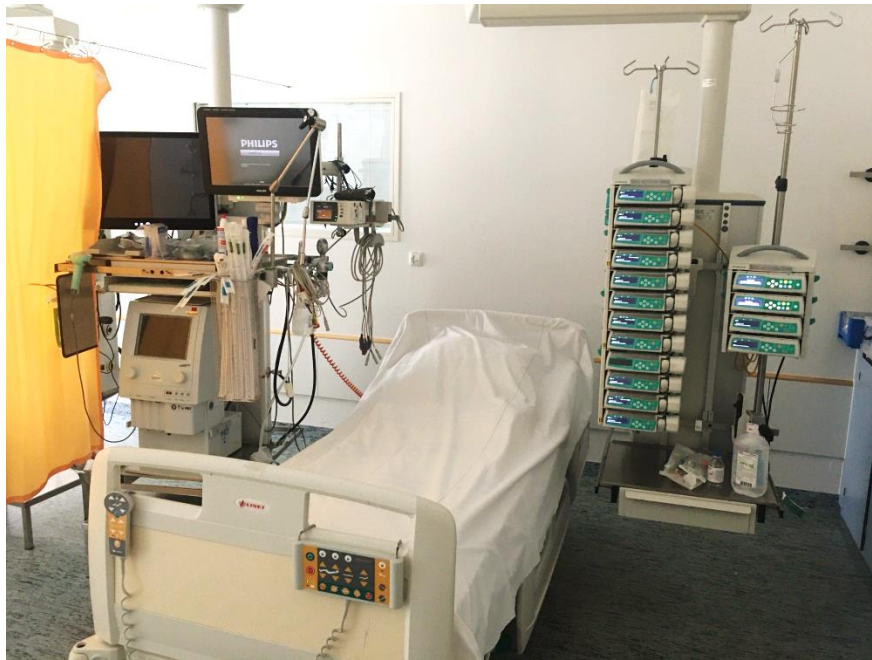


Abbildung 1. Bettenplatz auf der Intensivtherapiestation im Universitätsklinikum Jena.

Allen gemeinsam ist die Behandlung schwerst-erkrankter Patienten, die sich stark vereinfacht drei Kategorien zuordnen lassen (Adhikari et al., 2010). Zum einen werden Patienten, bei denen die Funktion eines oder mehrerer Organe so stark eingeschränkt ist (Organdysfunktion), dass ein Überleben ohne supportive Maßnahmen nicht mehr möglich wäre, behandelt (konservative Kategorie). Im Detail handelt es sich dabei um Störungen der Herz-Kreislauf-, Atem-, Nieren- und Leberfunktion sowie Beeinträchtigungen des Stoffwechsels, der Temperaturregulation und gastrointestinalen und neuromuskulären Funktionen (Jorch et al., 2011). Zum anderen werden Patienten nach schweren chirurgischen Eingriffen (operative Kategorie), mit Traumata, nach Verbrennungen oder mit Vergiftungen auf die ITS verlegt. Hier soll die Funktion lebenswichtiger Organe intensiv beobachtet werden und ein schnelles Eingreifen bei drohender Gefahr einer Organdysfunktion gewährleistet sein. Neben diesen Patientengruppen, die mit primär kurativer Absicht behandelt werden, befinden sich auch Patienten auf ITS, bei denen eine Heilung und die Unabhängigkeit von lebensunterstützenden Maßnahmen nicht mehr erreicht werden kann (palliative Kategorie). In diesen Fällen muss die Einstellung oder der Verzicht auf weitere lebenserhaltender Maßnahmen im Rahmen der Therapiebegrenzung gründlich unter Einbezug des Patientenwillens, des medizinischen Personals und der Angehörigen oder ggf. des gesetzlichen Betreuers erwogen werden. Die weiteren Maßnahmen, die primär eine palliative Behandlungsstrategie verfolgen, werden unter dem Begriff *End-of-Life Care* subsummiert. Hauptziele sind die Linderung physischer

Beschwerden, wie Schmerzen, Atemnot oder Übelkeit, aber auch die psychosoziale Unterstützung des Patienten und seiner Angehörigen während des Sterbeprozesses (Nauck, 2015).

Aus der Komplexität des Behandlungsauftrages leitet sich ein hoher personeller und technischer Bedarf ab, der sich klar in den Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivtherapiestationen der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) widerspiegelt (Jorch et al., 2011). Die Stationsleitung sollte in den Händen eines Arztes mit Zusatzbezeichnung bzw. -qualifikation Intensivmedizin erfolgen. Zudem wird gefordert, dass stets ein intensivmedizinisch erfahrener Arzt auf Station präsent ist bzw. nachts kurzfristig abrufbar ist. Für eine Station mit 8–12 Betten werden neben der Leitung mindestens 7 Arztstellen gefordert. Für 2 Behandlungsplätze wird pro Schicht eine Pflegekraft gefordert, was deutlich unter dem durchschnittlichen Pflegeschlüssel von 13 Patienten pro Pflegekraft über die verschiedenen Krankenhausbereiche in Deutschland liegt (Aiken et al., 2012). Der Anteil von Intensiv-Fachpflegekräften sollte mindestens 30 % ausmachen. Neben Ärzten und Pflegekräften zählen natürlich auch Physiotherapeuten, psychologische und seelsorgerische Mitarbeiter, technisches Personal, Mikrobiologen und klinische Pharmakologen, Hygienebeauftragte und Reinigungspersonal sowie Sozialdienstmitarbeiter zum erweiterten Personalstamm. Damit zählt die Intensivmedizin mit einem Verbrauch von 15–20 % des Gesamtbudgets (Hawner, 2001) zu den kostenintensivsten Bereichen der Krankenhäuser (Engel et al., 2007).

Im Folgenden soll in groben Zügen auf intensivtherapeutische- und pflegerische Maßnahmen eingegangen werden. Im Rahmen der Intensivüberwachung erfolgt für jeden Patienten ein Basismonitoring der Körperfunktionen (Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, Temperaturmessung und Blutdruckmessung). Zudem werden Gefäßzugänge (z. B. arterielle Zugänge, periphere Venenkanüle, zentraler Venenkatheter) gelegt, um weitere diagnostische Variablen zu gewinnen (z. B. arterieller Mitteldruck) aber auch um später gezielte intensivmedizinische Maßnahmen zu ermöglichen (Wilhelm, 2013). Zu den weiteren Maßnahmen zählen auch das Atemwegsmanagement bzw. die Einleitung nicht-invasiver (z. B. Beatmungsmaske) oder invasiver Beatmung (z. B. Endotrachealtubus), um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Patienten zu gewährleisten (Wilhelm & Wrobel, 2013; Ziegenfuß, 2013). Bei Entgleisungen des Herzkreislaufsystems muss im Falle einer Kreislaufdepression gezielt medikamentös (z. B. mit Katecholaminen) gegengesteuert werden (Grundmann, 2013). Im Falle massiven Blutverlustes kann auch die Gabe von Bluttransfusionen (Turinsky & Steuernagel, 2013) und eine adäquate Gerinnungstherapie (Steuernagel & Turinsky, 2013) vonnöten sein. Als weitere kreislaufstabilisierende Maßnahme gelten die Volumenersatztherapie und darüber hinaus eine exakte Bilanzierung des Flüssigkeits- und Elektrolytbedarfs sowie die Steuerung des Säure-Basen-Haushalts (Hering & Ackermann, 2013). Im Falle eines akuten Nierenversagens oder auch bei

chronischer Niereninsuffizienz kann eine Dialyse als Organersatzverfahren indiziert sein. Maßnahmen zur kardiopulmonalen Reanimation, eine Kardioversion oder eine passagere Schrittmachertherapie können im Laufe der Behandlung ebenso notwendig werden. Auch im kardiopulmonalen Bereich steht eine Reihe von Organersatzverfahren (z. B. extrakorporale Membranoxygenierung) zur Verfügung. Weitere invasive Maßnahmen stellen das Legen von Magen- und Ernährungssonden, Blasenkathetern und diverser Drainagen (z. B. Wund-, Thorax-, Pleuradrainagen) dar (Wittenberg & Wilhelm, 2013). Auch radiologische Diagnostik im Bereich des Thorax (z. B. zur Identifizierung von Pneumonien, Lungenödemen oder -embolien), des Abdomen und des Schädels ist von großer Bedeutung (König, 2013). Zudem bilden sonographische Untersuchungsmethoden insbesondere bei der kardialen Diagnostik (transthorakale oder transösophageale Echokardiographie) einen wichtigen Grundstein der erweiterten Diagnostik (Wilhelm & Röhrig, 2013).

Das Aufgabenspektrum der Intensivpflege erstreckt sich von der Grundpflege und Ernährung des Patienten über die Ausführung der ärztlichen Anordnungen, das Geräte- und Patientenmonitoring bis zu einer Vielzahl prophylaktischer Tätigkeiten (Leicht, 2013). Durch Lagerungs- und bewegungstherapeutische Maßnahmen sollen Dekubitus, Thromboembolien und Kontrakturen vorgebeugt werden. Insbesondere die Infektionsprävention und -kontrolle ist ein immens wichtiges Aufgabenfeld. Hierunter fallen nicht nur die Umsetzung von Hygienestandards sondern auch gezielte Maßnahmen, wie der regelmäßige Wechsel von Kathetern und Drainagen (Scheithauer, Meyer & Dettenkofer, 2015), um nosokomiale Infektionen (sogenannte Krankenhausinfektionen) zu vermeiden. Ein weiteres wichtiges Aufgabenfeld ist die Wahrnehmungsförderung des Patienten. Die Pflege soll durch Kommunikation und Mobilisation eine Orientierungshilfe für Patienten bieten. Diese Maßnahmen spielen auch im Rahmen der Delirprophylaxe und -erkennung eine wichtige Rolle. Das Delir, als eine akute Störung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der Wahrnehmung, tritt in verschiedenen Ausprägungen (hyper-, hypoaktiv und Mischform) bei 30–80 % der Patienten auf ITS auf (Wolf, Morgeli, Muller, Weiss & Spies, 2017). Es ist mit längeren Behandlungszeiten, erhöhter Mortalität (Ely et al., 2004; Heymann et al., 2010) und längerfristigen kognitive Konsequenzen verbunden (Pandharipande et al., 2013).

Zusammengefasst können ITS fachspezifisch oder fachabteilungs-übergreifend organisiert sein. Im Fokus steht die Überwachung und Behandlung schwerst-kranker Patienten mit dem Ziel der Wiedererlangung der körperlichen Integrität aber auch die Begleitung von Patienten am Lebensende. Die äußerst komplexe und technisch aufwändige Intensivüberwachung, -therapie und -pflege sowie die Einbindung anderer Fachdisziplinen erfordern einen hohen personellen und apparativen Aufwand.

1.1.4 Schmerzrelevante Aspekte einer intensivmedizinischen Behandlung

Laut der *International Association for the Study of Pain* (IASP) ist Schmerz ein unangenehme Sinnes- und Gefühlserlebnis, welches mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebsschädigung assoziiert ist oder dieser ähnelt (Raja et al., 2020). Die Ursachen für Schmerzen auf der ITS sind vielfältig und lassen sich vereinfacht in prozedurale (durch intensivmedizinische Maßnahmen induzierte) Schmerzen und durch Grunderkrankungen, vorhergehende Traumata oder chirurgische Eingriffe, aber auch lagerungsbedingte und durch inflammatorische Prozesse hervorgerufene Schmerzen unterteilen. In einer Studie bei 270 ITS-Patienten berichteten 51 % der Patienten von moderaten bis starken Ruheschmerzen („*pain at rest*“; Chanques et al., 2007). Bezüglich der Inzidenz dieser Schmerzen spielte es keine Rolle, ob es sich um chirurgische bzw. Patienten mit Trauma oder nicht-operierte Patienten handelte. Die Hauptschmerzlokalisierung der Patienten mit erfolgter OP bzw. Traumata lag im operierten bzw. traumatisierten Areal (49 %). Bei den nicht-operierten Patienten waren meist der Rücken und die Extremitäten betroffen (41 %). Die Schmerzstärke war bei nicht-operierten Patienten signifikant höher, dafür bot aber die signifikant weniger intensive Anwendung analgetischer Verfahren in dieser Gruppe eine Erklärung. In der Europain® Studie (Puntillo et al., 2014) wurden weltweit auf 192 ITS in 28 Ländern prozedurale Schmerzen untersucht. Die Ruheschmerzen vor den jeweiligen intensivmedizinischen Maßnahmen lagen zwischen 1–4 auf einer numerischen Rating (NRS) von 0 bis 10 und damit in dem Bereich, der nach der S3 Richtlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ erzielt werden soll (S3-Leitliniengruppe, 2015). Mit einer durchschnittlichen Schmerzintensität von 4–5/10 NRS zählten die Entfernung von Thorax- und Wunddrainagen, das Legen von Arterienkathetern und endotracheales Absaugen zu den schmerzhaftesten Prozeduren. Darüber hinaus führten aber alle untersuchten Prozeduren zu einer signifikanten Schmerzintensitätssteigerung. Schmerzen sind also ein sehr häufig auf ITS zu verzeichnendes Phänomen und bedürfen entsprechend einer gezielten Analgesie. In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Schmerzen zu den häufigsten traumatischen Erinnerungen an die ITS zählen (Schelling et al., 2003). Schmerzen haben im ITS-Kontext einen negativen Effekt auf das kardiovaskuläre System, das Schlafverhalten (Pisani et al., 2015) und scheinen in der Konsequenz zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes zu führen (Gottschalk, 2013). In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass ein regelhaftes Analgesiemonitoring signifikant mit einer reduzierten Mortalität und verkürzten ITS-Liegedauer assoziiert ist (Kastrup et al., 2009). Auch nach Entlassung gehen auf der ITS erlebte Schmerzen mit erhöhtem Stresserleben sowie einer Senkungen der Lebensqualität einher (Schelling et al., 2003; Schelling et al., 1998).

Aus all diesen Gründen ist die Analgosedierung ein äußerst bedeutsamer Grundstein der Versorgung auf ITS. Aus dem Name leiten sich bereits die Grundziele der damit verbundenen Maßnahmen ab: Der Patient soll möglichst schmerzfrei sein (Analgese) und die psychische und physische Belastung des Patienten soll durch Dämpfung des Bewusstseins und der vegetativen Funktionen (Sedierung) möglichst gering gehalten werden (Kleinschmidt & Wilhelm, 2013). Gemäß der neuen S3-Richtlinie „Analgese, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ ist eine tiefe Sedierung nur bei sehr wenigen Krankheitsbildern sowie bisweilen bei mechanischer Beatmung indiziert (S3-Leitliniengruppe, 2015). Für eine tiefe Sedierung werden Propofol für größere (bis zu 7 Tagen) und volatile Anästhetika sowie Midazolam für kleinere Zeitfenster, z. B. im Rahmen von kurzfristigen medizinischen Prozeduren, empfohlen. In der Regel sollte aber nach aktueller Studienlage eine (tiefe) Sedierung möglichst vermieden werden (S3-Leitliniengruppe, 2015). Um die Effizienz einer Analgese einschätzen zu können, bedarf es einer engmaschigen Kontrolle, die mindestens alle 8 Stunden erfolgen sollte (S3-Leitliniengruppe, 2015). Beim bewusstseinsklaren Patienten kann hier auf klassische Selbsteinschätzungsinstrumente, wie die NRS, verbale Ratingskalen, visuelle Analogskalen oder die „*visually enlarged and laminated*“ NRS-V, zurückgegriffen werden (Weiß, Lütz & Spies, 2015). Für nicht selbstauskunftsfähige Patienten, z. B. intubierte Patienten, müssen standardisierte Fremdeinschätzungsverfahren herangezogen werden. Beispielsweise sei hier die *Behavioral Pain Scale* genannt, die speziell für intubierte Patienten konstruiert wurde und neben dem Gesichtsausdruck und Anziehen der oberen Extremitäten die Adaption an das Beatmungsgerät erfasst (Payen et al., 2001). Physiologische Verfahren zur Objektivierung von Schmerzen finden bisher kaum Anwendung (Puntillo, Gelinas & Chanques, 2017).

In der deutschen Praxis bilden vor allem Opiode den Grundstein der Analgese auf ITS (Wolf et al., 2017). Je nach angestrebter Dauer der Analgese (ggf. in Kombination mit einer Sedierung) und in Abhängigkeit der pharmakologischen Eigenschaften wird die kontinuierliche intravenöse Gabe von Fentanyl, Sufentanil und seltener Remifentanyl in Deutschland am häufigsten angewendet. Im Bereich der diskontinuierlichen Analgese wird größtenteils Piritramid eingesetzt (Weiß et al., 2015). Auch Nichtopioidanalgetika finden Einsatz auf ITS, dienen aber in der Regel als Ko-Therapeutikum, um eine Reduktion des Opioidbedarfs zu erzielen oder die Nebenwirkungen der Opioidtherapie zu reduzieren (Gottschalk, 2013). Bei bewusstseinsklaren Patienten sollte ggf. eine patientenkontrollierte Bedarfsmedikation erwogen werden (Wolf et al., 2017). Auch Lokal- und Regionalanästhesie, vor allem im Rahmen therapeutischer Maßnahmen oder bei postoperativen Patienten, spielen eine Rolle auf ITS (Gottschalk, 2013). Als adjuvante Substanz im Rahmen der analgetischen Versorgung sei hier noch Ketamin erwähnt, da dieser N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptorantagonist potentiell eine protektive Rolle bei der Entstehung chronischer

Schmerzen zugeschrieben und mit einem reduzierten Opioidverbrauch auf ITS in Verbindung gebracht wird (Gottschalk, 2013; Laskowski, Stirling, McKay & Lim, 2011). Nach einer aktuellen Studie müssen die bisher vermuteten kurzfristigen positiven Effekte auf die Schmerzintensität und den Opioidverbrauch zumindest im postoperativen Bereich kritisch hinterfragt werden (Avidan et al., 2017). Im Bereich der nicht-medikamentösen Therapieverfahren werden unter anderem transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und kognitive Stimulation (z. B. Musiktherapie) empfohlen (S3-Leitliniengruppe, 2015). Physio- und Ergotherapie und damit verbundene Frühmobilisationsprogramme könnten potentiell neben akuten Verbesserungen auch langfristig Effekte zeitigen (Hodgson, Capell & Tipping, 2018).

Zusammenfassend sind Schmerzen auf ITS aufgrund der Grunderkrankung und intensivmedizinischer Maßnahmen sehr häufig zu beobachten und gehören zu den stressreichsten Erfahrungen im ITS-Kontext. Die Schmerztherapie auf ITS basiert meist auf der Verwendung von Opioiden. Die Wirksamkeit sollte engmaschig evaluiert werden und auf eine Sedierung der Patienten sollte, wann immer möglich, verzichtet werden.

1.1.5 Sepsis und Multiorganversagen

Die aktuelle Sepsis-3 Definition von 2016 (siehe auch Anhang Tabelle A-1) umschreibt die Sepsis als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine dysregulierte Wirtsantwort infolge einer Infektion induziert wird (Singer et al., 2016; Weis et al., 2017). Die Organdysfunktion macht eine intensivmedizinische Versorgung meist unumgänglich. Die frühere *ACCP/SCCM* Definition (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003) der Sepsis basierte maßgeblich auf dem Vorliegen eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS, siehe Anhang Tabelle A-2) in Verbindung mit einer klinisch vermuteten oder mikrobiologisch nachgewiesenen Infektion (S2-Definition). Das zusätzliche Vorliegen einer Organdysfunktion wurde im Rahmen dieser Definition als schwere Sepsis bezeichnet. Diese Unterscheidung ist mit Einführung der neuen Definition hinfällig (Singer et al., 2016). Zeigt sich trotz adäquater Volumengabe eine ausgeprägte Hypotonie mit Vasopressoreinsatz und Laktatämie als Ausdruck einer schweren Störung der Durchblutung und/oder des Zellstoffwechsels so spricht man vom septischen Schock. Eine ausgeprägte Hypotonie gilt in der alten sowie in der neuen Definition als Leitkriterium; die neue Definition fordert allerdings zusätzlich den Nachweis erhöhter Laktatwerte.

Sepsis stellt weltweit eine hohe Belastung für Patienten und das Gesundheitssystem dar. In einer aktuellen Studie (Fleischmann et al., 2016b) wurden die Fallzahlen anhand der Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) über entsprechende *ICD-10-Codes* (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) zwischen 2007–

2013 ermittelt. So wurden zum einen steigende Zahlen von Sepsis-Fällen (2007: 256 vs. 2013: 335/100.000 Einwohner) und zum anderen ein Anstieg des Anteils der Patienten mit schwerer Sepsis (2007: 27 % vs. 2013: 41 %) verzeichnet. Die Krankenhaussterblichkeit bei Sepsis ging in diesem Zeitraum leicht zurück (2007: 27 % vs. 2013: 24,3 %). Auch in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Sepsis (inklusive septischen Schock) konnte ein Rückgang der Krankenhausmortalität beobachtet werden (2007: 49,5 % vs. 2013: 43,6 %), die aber in Relation zu anderen Behandlungsdiagnosen auf ITS immer noch als sehr hoch zu bewerten ist. In einer repräsentativen Studie des *SepNet* (Kompetenznetz Sepsis) auf 454 deutschen ITS lag die 1-Tages-Punktprävalenz von Sepsis bei 12,4 % (Engel et al., 2007). Die Prävalenz der schweren Sepsis (inklusive septischen Schocks) lag bei 11,0 % und die ITS- bzw. Krankenhausmortalität bei mindestens schwerer Sepsis lag bei 48,4 % bzw. 55,2 %. In der Anschlussstudie konnte durch eine Erweiterung des Studiendesigns zudem die Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks genauer betrachtet werden (*SepNet Critical Care Trials*, 2016). Über einen Zeitraum von einem Monat wurde eine Inzidenzrate von 11,64 auf 1000 ITS-Tage ermittelt (333 neue Fälle auf insgesamt 33.333 Patiententage). Unbestreitbar ist Sepsis ein globales Problem, doch eine Abschätzung der Fallzahlen auf globaler Ebene scheint fast unmöglich. Im Rahmen des *Intensive Care Over Nations Audits* (Vincent et al., 2014), an dem 730 Studienzentren aus 84 Ländern beteiligt waren, wurde eine ITS-Sepsis-Gesamtprävalenz (Sepsis-3-Definition) von 29,5 % verzeichnet. Die Krankenhausmortalität lag bei 35,3 % und war negativ mit der Höhe des Bruttonationaleinkommens verknüpft. In einer aktuellen Metaanalyse (Fleischmann et al., 2016a) lag die Inzidenz stationär behandelter Sepsis bzw. schwerer Sepsis bei 288 (95 % Konfidenzintervall, 95% KI: 215–386) bzw. 148 (95% KI: 98–226) pro 100.000 Personenjahren. Aufgrund der mangelnden Datenlage blieb diese Analyse allerdings auf Länder mit hohem Einkommen beschränkt. Nach Angaben der Autoren ergibt sich unter Extrapolation dieser Zahlen eine weltweite jährliche Zahl von 31,5 Millionen Fällen von Sepsis und 19,4 Millionen Fällen von schwerer Sepsis. In Anbetracht der hohen Mortalitätsraten wurde die Zahl der jährlichen Todesfälle durch Sepsis auf 5,3 Millionen geschätzt.

Die Sepsis ist ein sehr heterogenes und multifaktorielles Krankheitsbild. So spielen die Konstitution und Komorbiditäten des Patienten, die Lokalisation und Ausdehnung des primären Infekts und die Art der Pathogene, meist Bakterien aber auch Pilze, Viren oder Parasiten, eine entscheidende Rolle (Uhle, Lichtenstern, Brenner & Weigand, 2015). Am Anfang der Infektion stehen stets ein Barriereverlust (z. B. der Haut, Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts) und das Eindringen der Pathogene in den Organismus. Dies kann auf schwere Erkrankungen (z. B. akute Pankreatitis), Traumata (Unfälle, chirurgische Eingriffe, Verbrennungen) oder eine allgemeine Immunschwäche zurückgehen. In einer Studie auf 133 deutschen ITS gingen Fälle von schwerer Sepsis und

septischen Schock meist auf Infekte der unteren Atemwege (64 %), des abdominalen und gastrointestinalen Trakts (28,7 %) und des Urogenitaltrakts (12,6 %) zurück (SepNet Critical Care Trials, 2016). Etwa die Hälfte der Infektionen war nosokomialen Ursprungs (57,2 %), die zum Großteil auf ITS (25,7 %) oder auf Normalstation (21,2 %) erworben wurden. Die Häufigkeit von Infektionen auf ITS wird durch die *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)* Studie unterstrichen (Vincent et al., 2009). In dieser multinationalen Studie auf 1265 ITS in 75 Ländern lag bei 51 % der Patienten eine Infektion vor, auch hier waren Pneumonien und abdominale Infekte die Hauptursache.

Die in den Organismus eingedrungenen Erreger werden anhand ihrer *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPS) durch Zellen des angeborenen Immunsystems erkannt. Dieser Prozess wird durch *pattern recognition receptors* (PRR) vermittelt. Auch körpereigene Zellen können infolge von Verletzungen sogenannte *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) freisetzen, die ebenfalls durch PRR erkannt werden (Uhle et al., 2015). In der Folge werden massiv proinflammatorische Zytokine (z. B. Tumornekrosefaktor- α , Interleukin 1 und 6; TNF- α , IL-1 und IL-6) ausgeschüttet (Gotts & Matthay, 2016; Uhle et al., 2015). Zusätzlich werden über die Aktivierung des Inflammasoms IL-1 β und IL-18 sekretiert (Gotts & Matthay, 2016; Uhle et al., 2015). Dieser deutliche Anstieg von Zytokinen wird auch als Zytokinsturm bezeichnet (Uhle et al., 2015) und führt zu einer weiteren Aktivierung des Immunsystems. Die Wirkung der Zytokine entfaltet sich auch fern vom ursprünglichen Entzündungsort und kann zur Entstehung von Funktionsstörungen an Organen und zum septischen Schock führen. Ein maßgeblicher Mechanismus wird über die Endothelzellen, die allen Blutgefäßen angelagert sind, vermittelt. Zum einen wird durch deren Aktivierung die Dilatation der Arteriolen getriggert, was zu einer drastischen Senkung des peripheren Widerstandes führt. Zum anderen wird eine Steigerung der Permeabilität des Kapillarendothels (*capillary leakage*) über die Lösung der Endothelverbindungsstellen (*tight junctions*) angestoßen (Li et al., 2009). Dies führt zu einem großen Flüssigkeitsverlust aus dem Blutgefäßsystem und zu einer generalisierten Ödembildung (Uhle et al., 2015). Ein weiterer maßgeblicher Mechanismus für die Entstehung der Organdysfunktion sind Perfusions- bzw. Mikrozirkulationsstörungen. So führen eine vermehrte Gerinnungsaktivierung (van der Poll, de Boer & Levi, 2011), Erythrozyten- (Machiedo, Powell, Rush, Swislocki & Dikdan, 1989) sowie Endothelveränderungen (Steppan et al., 2011) zu Mikrothrombosierung im Kapillarsystem und damit zu einer Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff (disseminierte intravasale Gerinnung). Ferner besteht im Fortgang aber auch die Gefahr einer starken Blutungsneigung, was die Sauerstoffunterversorgung weiter befördert (Angstwurm, Hoffmann, Ostermann, Frey & Spannagl, 2009). Darüber hinaus scheint die Sauerstoffverwertung in den Mitochondrien der Zellen selbst („*cytopathic hypoxia*“) gestört zu sein (Fink, 2002). Die

Sepsis ist aber keineswegs als rein pro-inflammatorisches Syndrom zu verstehen. Vor allem in der späten Phase einer Sepsis (> 5 Tage) sind vermehrt Sekundärinfektionen und, im Vergleich zur Frühphase der Sepsis, eine noch höhere Mortalität zu beobachten (Otto et al., 2011). Eine länger dauernde Immunsuppression nach der ersten Phase der Sepsis gilt hier als ursächlich (Hotchkiss, Monneret & Payen, 2013; Schafer et al., 2016).

Zur kausalen Therapie einer Sepsis zählen die chirurgische Fokussanierung und eine antimikrobielle Therapie, die schnellstmöglich eingeleitet werden sollte. Da in der frühen Phase meist noch kein Erregernachweis vorliegt, sollte kalkuliert ein Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum auf die zu erwartenden Erreger eingesetzt werden (Rahmel, 2018; Rensing, 2013). Zu den supportiven Verfahren zählen zur Verbesserung der hämodynamischen Situation eine adäquate Volumentherapie und ggf. der Einsatz von Vasopressoren und Inotropika (Hagel & Brunkhorst, 2011). Zudem kann der Einsatz von Nierenersatzverfahren und invasiver sowie non-invasiver Beatmung indiziert sein. Im Bereich der adjunktiven Therapien werden in der aktuellen Sepsisleitlinie unter anderem die Kontrolle des Blutzuckers sowie eine Thromboembolie- und Stressulkusprophylaxe nachdrücklich empfohlen (Rahmel, 2018).

Zusammenfassend ist die Sepsis durch eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion charakterisiert. Vor allem die anfangs stark pro-inflammatorischen Prozesse („Zytokinsturm“) führen zu einer verminderten Funktion bis hin zum Versagen lebenswichtiger Organe. Die Häufigkeit der Sepsis steigt weltweit und ist mit hohen Mortalitätsraten verbunden. Neben der Fokussanierung und einer gezielten Antibiotikatherapie stehen kaum kausale Behandlungsstrategien zur Verfügung.

1.2 Post-Intensive Care Syndrom

In den letzten Jahren hat sich zunehmend gezeigt, dass ein Großteil der ehemals intensivpflichtigen Patienten auch über Jahre unter deutlichen gesundheitlichen Einschränkungen leidet. Die potentiellen physischen, psychischen und kognitiven Beeinträchtigungen werden unter dem Begriff des *Post-Intensive-Care-Syndrom* (PICS) zusammengefasst (Elliott et al., 2014; Needham et al., 2012) und gehen teils mit deutlichen Einbußen der Lebensqualität einher. Im Folgenden wird der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeführt und ein Überblick über die Befunde im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung gegeben werden. Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Darstellung des PICS.

1.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Laut der *World Health Organization (WHO) Quality of Life* - Gruppe ist die Lebensqualität als „die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ zu verstehen (1995, S. 1405; Übersetzung u.a. in Bullinger, 2014, S. 98). Diese Definition verweist damit auf die subjektive Natur, die Mehrdimensionalität sowie auf die multiplen Einflussgrößen des Konstrukts Lebensqualität. Der Begriff selbst entstammt den Sozialwissenschaften und war anfangs konzeptionell auf die subjektiven Zufriedenheit mit den gesellschaftlichen Lebensumständen und der Verfügbarkeit wichtiger Ressourcen (Wohnraum, Nahrung) ausgerichtet (Renneberg & Lippke, 2006). Im medizinischen Bereich wurde der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health related quality of life, HRQOL*) als Teil der allgemeinen Lebensqualität, geprägt. Dieser ist eng mit der WHO-Definition von Gesundheit als „Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlergehens und nicht nur das Fehlen von Krankheit und Gebrechen“ verbunden (WHO-Satzung, 1948, S.1). Es bleibt dennoch festzuhalten, dass für die HRQOL sowie die Lebensqualität im Allgemeinen keine einheitliche Definition existiert und verschiedene theoretische und konzeptionelle Ansätze vorliegen. Laut Bullinger (2014) hat sich aus pragmatischen Gründen eine operationale Definition durchgesetzt. Das heißt die HRQOL bezieht sich primär auf die subjektive Einschätzung des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit in verschiedenen Bereichen des Lebens. Als grundlegende Komponenten gelten körperliche, soziale, emotionale, mentale sowie alltagsfunktionale Aspekte (Bullinger, 2014). Das Ziel der Erhebung von HRQOL besteht zum einen darin das Wohlbefinden und die Funktionsfähigkeit auf Bevölkerungsebene oder in bestimmten Patientengruppen, in Relation zu Normwerten, zu beschreiben. Zum anderen sollen auch Behandlungseffekte spezifischer Interventionen oder die Auswirkungen bestimmter Lebensereignisse, z. B. eine intensivmedizinische Behandlung, auf die HRQOL betrachtet werden (Bullinger, 2014). Wie sich in den folgenden Abschnitten zeigen wird, sind die ausschließliche Betrachtung von Überlebenszahlen sowie die Fixierung auf klinische oder laborchemische Parameter nicht ausreichend, um ein adäquates Bild über den Gesundheitszustand eines Patienten zu erhalten. Abschließend spielen Untersuchungen der HRQOL natürlich auch im Rahmen gesundheitsökonomischer Untersuchungen eine Rolle (Bullinger, 2014).

Für die Erhebung der HRQOL haben sich Fragebogenverfahren durchgesetzt (Bullinger, 2014). Hier sind generische, also krankheitsübergreifende, Instrumente von primär auf spezifische Krankheitsbilder bezogene (*targeted*) und krankheitsvergleichende Verfahren (*chronic generic*) zu trennen (Bullinger, 2014). Entsprechend können generische Instrumente auch auf Populationsebene,

z. B. im Rahmen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (Gosswald, Lange, Kamtsiuris & Kurth, 2012), eingesetzt werden. Zudem unterscheiden sich die Instrumente darin, ob am Ende der Auswertung bestimmte, meist unidimensionale Indizes oder Profile zur abschließenden Bewertung der HRQOL herangezogen werden. An dieser Stelle sei beispielhaft der *Short Form 36* Gesundheitsfragebogen (SF-36), eines der in Deutschland und international meist verbreiteten, generischen Verfahren, erwähnt (Bullinger, 1995; Ware & Sherbourne, 1992). Dieser umfasst mit 36 Items 8 physische und mentale Dimensionen. Zu den physischen Dimensionen zählen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Im Bereich der mentalen Dimensionen werden Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden abgedeckt. Basierend auf faktoranalytischen Untersuchungen lassen sich die Einzeldimensionen auch in einen physischen und einen mentalen Summenscore zusammenfassen. Neben dem SF-36 existiert eine Vielzahl weiterer Verfahren, die wie der *European Quality of Life Questionnaire* teils kürzer (Hinz, Kohlmann, Stobel-Richter, Zenger & Brahler, 2014) aber auch wesentlich länger gestaltet sein können.

Zusammengefasst ist die HRQOL, als Teil der allgemeinen Lebensqualität, die subjektive Bewertung des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit auf physischer, sozialer und mentaler Ebene. Für ihre Erhebung liegt eine Vielzahl von Instrumenten vor.

1.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach einer intensivmedizinischen Behandlung

Das Ziel einer intensivmedizinischen Behandlung steht unter der Prämisse die Anzahl der Sterbefälle zu reduzieren aber auch eine möglichst hohe Funktionsfähigkeit und damit Lebensqualität der Überlebenden zu erreichen (Gaudry et al., 2017). Gaudry et al. (2017) analysierten in einer systematischen Übersichtsarbeit die Endpunkte aller im Jahr 2013 publizierten randomisierten klinischen Studien im ITS-Setting. Sie kamen zu dem Schluss, dass nur 22.5 % der primären und sekundären Endpunkte patientenrelevante Parameter („*Patient-Important-Outcomes*“) enthielten. Ein Großteil entfiel dabei auf Mortalitätsstatistiken (70 %). In anderen Worten, nur etwa 7 % der Endpunkte umfassten Lebensqualität oder kognitive, mentale oder physische Funktionen. Dennoch muss festgehalten werden, dass im Laufe der letzten 20 Jahre ein erheblicher Forschungsaufwand betrieben wurde, um die HRQOL nach Überleben einer kritischen Erkrankung zu untersuchen. Folgend werden die wichtigsten Erkenntnisse anhand von drei Übersichtsarbeiten zusammengefasst (Dowdy et al., 2005; Gerth, Hatch, Young & Watkinson, 2019; Oeyen, Vandijck, Benoit, Annemans & Decruyenaere, 2010). Die Auswahl der Studien wurde in diesen Arbeiten auf die wesentlichen generischen HRQOL-Instrumente beschränkt (SF-36 bzw. der verwandte RAND-

36, EuroQol-5D, *Nottingham Health Profile*, *Sickness Impact Profile*). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bis zu einem Jahr, aber teils auch weit darüber hinaus die HRQOL bei ehemaligen ITS-Patienten unterhalb alters- und geschlechtsadjustierter Normalbevölkerungswerte liegt. Ob spezifische Behandlungsdiagnosen bzw. eine langdauernde Behandlung auf ITS, z. B. im Rahmen einer Sepsis, mit differentiellen Effekten auf die HRQOL einhergehen, bleibt nach neueren Erkenntnissen strittig (Gerth et al., 2019; Oeyen et al., 2010). Im Langzeitverlauf sind durchaus Verbesserungen der HRQOL zu erkennen (Gerth et al., 2019; Oeyen et al., 2010), die aber teils selbst nach Jahren nur eine Annäherung an adjustierte Normwerte darstellen (Hofhuis, van Stel, Schrijvers, Rommes & Spronk, 2015). In der aktuellen Übersichtsarbeit von Gerth et al. (2019) konnten vor allem im ersten Jahr nach Entlassung von ITS Verbesserungen in der physischen Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion sowie der sozialen Funktionsfähigkeit, nicht aber in den Summenscores des SF-36, identifiziert werden. Ebendiese Domänen wurden aber am stärksten durch die kritische Erkrankung beeinflusst und erreichten damit in den geringsten Fällen wieder das Niveau gesunder Populationen. Allgemein scheint die positive Entwicklung der HRQOL innerhalb aller untersuchten Subgruppen in der Zeit über einem Jahr nach Entlassung von ITS zu stagnieren (Gerth et al., 2019). Die Befunde bezüglich des Einflusses von Alter, ITS-Krankheitsschwere sowie ITS-Langzeitbeatmung oder Hospitalisationsdauer können als inkonsistent gewertet werden. Insbesondere die Adjustierung auf vorbestehende Komorbiditäten scheint zu einer deutlichen Reduktion der Unterschiede zwischen Patienten und der Normalbevölkerung zu führen und den statistischen Einfluss ITS-assoziiierter Variablen zu schmälern (Orwelius, Fredrikson, Kristenson, Walther & Sjöberg, 2013a; Orwelius et al., 2010). Methodisch sind deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Studien zu verzeichnen. Oeyen et al. (2010) untersuchten, inwieweit die Studien eine exakte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien beinhalteten, *Non-Responder* Analysen durchgeführt wurden, eine Adjustierung bezüglich wichtiger Kovariaten vorgenommen wurde und eine Messung zur HRQOL vor ITS-Einweisung vorlag. Nur 4 der insgesamt 51 untersuchten Studien genügten diesen Kriterien. Die Erhebung von Baseline-Werten stellt ein methodisches Problem dar, da der ITS-Aufenthalt in einem großen Teil der Fälle nicht geplant ist. Die Angaben werden dann meist über Angehörige oder retrospektiv zum ersten Untersuchungszeitpunkt eingeholt, was ebenfalls als methodisch problematisch gewertet werden kann (Gifford, Husain, Dinglas, Colantuoni & Needham, 2010; Wilson, Derrett, Hansen & Langley, 2012). Dennoch zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten bereits vor ITS-Einweisung eine reduzierte HRQOL aufweist. So lag beispielhaft in der Studie von Cuthbertson et al. (2015) die prämorbid physische HRQOL signifikant unterhalb der zu erwartenden Normwerte. Nach einer anfänglichen signifikanten Verschlechterung zu 3 und 6 Monaten konnten nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangswerten gefunden werden. Insbesondere die

Indikationsstellung für eine intensivmedizinische Behandlung spielt hier eine wichtige Rolle. In einer Stichprobe mit kardiochirurgischen Patienten wurden ebenfalls signifikante Beeinträchtigungen der HRQOL vor ITS-Aufnahme beobachtet (Gjeilo, Klepstad, Wahba, Lydersen & Stenseth, 2010). Hier kam es bereits innerhalb der ersten 6 Monate zu einer deutlichen Verbesserung der HRQOL. Im Gegensatz dazu scheint die HRQOL bei Trauma-Patienten initial kaum beeinträchtigt (Ulvik, Kvale, Wentzel-Larsen & Flaatten, 2008).

Zusammenfassend ist die HRQOL nach einer Behandlung auf einer ITS in einer Vielzahl von Studien über viele Patientengruppen hinweg teils langjährig beeinträchtigt, liegt allerdings in vielen Fällen bereits vor der intensivmedizinischen Behandlung unterhalb populationsbasierter Normwerte. Im zeitlichen Verlauf sind dennoch in Abhängigkeit der ITS-Einweisungsdiagnose bei den meisten Patienten eine Verbesserung und damit eine Annäherung an das Populationsniveau bzw. prämorbid Werte zu beobachten.

1.2.3 Domänen des Post-Intensive Care Syndrom

Mit der Erkenntnis, dass die HRQOL vieler ehemals intensivmedizinisch behandelter Patienten langfristig eingeschränkt ist, stellt sich die Frage nach den Ursachen dieser Defizite. Im Folgenden sollen die wichtigsten Befunde zu den einzelnen Domänen des PICS, namentlich physische, kognitive und psychische Folgeerscheinungen, vorgestellt werden.

In einer Langzeitstudie von Herridge et al. (2011) wurden 109 vorwiegend junge und wenig komorbide ITS-Überlebende regelmäßig nach Entlassung von ITS untersucht. Selbst in diesem Kollektiv blieb das physische Leistungsvermögen, erfasst über den 6-Minuten-Gehtest, bis zu 5 Jahre im Vergleich zur Norm eingeschränkt. Eine weitere herausragende Studie wurde von Iwashyna, Smith und Langa (2010) publiziert. Im Rahmen der nationalen US-Kohortenstudie „*The Health and Retirement Study*“ mit etwa 27.000 Teilnehmern wurden längsschnittlich die Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) und instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IATL) untersucht. Erstere umfassen basale Handlungen, wie Anziehen, Körperpflege und Essen. IATL umschreiben komplexere Handlungen, wie Kochen, Haushalts- und Finanzführung oder die Einnahme von Medikamenten. Die Autoren analysierten Patienten, die eine Sepsis überlebt hatten und mindestens an einem weiteren Studienzeitpunkt teilnehmen konnten (n = 516). Im Vergleich zu einer Gruppe anderweitig hospitalisierter Patienten zeigten vor allem Patienten mit guten bis moderaten Ausgangswerten in ATL und IATL deutliche Einbrüche als Folge der Sepsis. Diese Einschränkungen bestanden bis zu 8 Jahre. Es sei einschränkend an dieser Stelle angemerkt, dass in dieser Studie nicht alle von Sepsis betroffenen Patienten auf ITS behandelt wurden. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zu IATL kommt allerdings ebenfalls zu dem Schluss, dass bei 69 %

der ITS-Überlebenden neue Einschränkungen oder weitere Verschlechterungen zutage treten (Hopkins et al., 2017). In 75 % der längsschnittlichen Untersuchungen deuteten sich im weiteren Verlauf Verbesserungen an, allerdings wurde das Ausgangsniveau vor ITS in keiner der Studien erreicht (Hopkins et al., 2017). Neben diesen primär durch Fragebögen erfassten Parametern waren in einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit auch objektive Maße, wie die Lungenfunktion, Muskelkraft sowie physische Belastbarkeit und damit auch die Arbeitsfähigkeit bis zu einem Jahr eingeschränkt (Ohtake et al., 2018).

Es häufen sich Hinweise, dass auch kognitive Funktionen langfristig nach einem ITS-Aufenthalt beeinträchtigt sein können. In der großangelegten *Brain-ICU* Studie durchliefen Patienten zu 3 und 6 Monaten nach ITS-Entlassung eine intensive neuropsychologische Testung (Pandharipande et al., 2013). Zum 3 Monate Follow-up bewegten sich 40 % der Patienten unterhalb des Niveaus, das von Patienten mit einem traumatischen Hirnschaden zu erwarten wäre und 26 % auf dem zu erwartenden Niveau von Patienten mit einer milden Alzheimer Erkrankung. Mit 34 % und 24 % ergaben sich zum 6 Monate Follow-up keine großen Änderungen in diesen Zahlen. Die Dauer eines auf ITS stattgehabten Delirs (74 % der untersuchten Patienten) war auch unter Kontrolle anderer Kovariaten signifikant mit schlechteren Testwerten assoziiert. Auch längsschnittliche Studien mit Ausgangswerten vor der ITS-Einweisung verweisen auf einen unabhängigen, negativen Effekt einer schweren Sepsis (Iwashyna et al., 2010) bzw. eines ITS-Aufenthaltes auf die kognitiven Funktionen (Ehlenbach et al., 2010). Die Modelle aus der Publikation von Ehlenbach et al. (2010) legen nahe, dass es dabei zu einer einmaligen Verschlechterung („*big hit*“) aber nicht zu einem beschleunigten Abbau kognitiver Funktionen („*slow burn*“) über den weiteren Zeitverlauf kommt (Iwashyna, 2012). Diese Einzelbefunde werden auch durch zwei Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2013 gestützt. Hier zählten die Aufmerksamkeit und Konzentration, Gedächtnis und Exekutivfunktionen zu den meist untersuchten Domänen (Wilcox et al., 2013; Wolters, Slooter, van der Kooij & van Dijk, 2013). Zusammenfassend treten direkt nach Entlassung von ITS bei etwa 39–51 % der Patienten kritische Testwerte auf. Im Zeitraum zwischen 3–12 Monaten und darüber hinaus konnten bei 10–79 % der Patienten Beeinträchtigungen in den oben angeführten Domänen verzeichnet werden. Beim Einsatz gezielter neuropsychologischer Diagnostik liegen die Prävalenzraten tendenziell höher als unter Verwendung von Screeninginstrumenten (Wolters et al., 2013). Als ursächlich für diese kognitiven Einbußen werden aktuell Hirnschädigungen (Hopkins, Suchyta, Beene & Jackson, 2016), wie etwa die Reduktion des Hippocampusvolumen diskutiert (Lindlau et al., 2015; Semmler et al., 2013b).

Der Aufenthalt auf ITS stellt für viele Patienten aber auch für Angehörige eine immense psychische Belastung dar. In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit (Rabiee et al., 2016) über 38 Studien zwischen 1970–2015 mit insgesamt 4.113 Patienten lag die gepoolte Prävalenz

ausgeprägter depressiver Symptomatik innerhalb des ersten Jahres nach ITS-Entlassung bei 30 % (Range: 4–64 %). In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit über 27 Studien zwischen 2000–2015 mit 2.880 Patienten waren innerhalb des ersten Jahres ebenfalls etwa ein Drittel der Patienten von ausgeprägten Angstsymptomen betroffen (Nikayin et al., 2016). In beiden Studien waren Angst- und Depressionssymptome hochgradig miteinander und mit Symptomen einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) assoziiert. Parker et al. (2015) untersuchten die Prävalenz signifikanter PTBS-Symptomatik in 40 Studien mit 4.260 Patienten. Unter Verwendung der *Impact of Event Scale* ergab sich in dieser Metaanalyse eine Prävalenz von 46 % innerhalb der ersten 6 Monate nach ITS-Entlassung. Zwischen 7–12 Monaten ergab sich eine Prävalenz von 43 %. Es sind verschiedene Verlaufsformen (z. B. protrahierte oder persistierende Form) bekannt (Wintermann et al., 2015), Angehörige sind ähnlich häufig betroffen (Gawlytta et al., 2017) und es scheint ein signifikanter Zusammenhang der PTBS-Symptomatik zwischen Partnern zu bestehen (Rosendahl, Brunkhorst, Jaenichen & Strauss, 2013).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass Patienten nach Überleben einer intensivmedizinischen Behandlung auch langjährig unter einer ganzen Bandbreite physischer, psychischer und kognitiver Beeinträchtigungen leiden können, die unter dem Begriff PICS zusammengefasst werden. Diese Funktionsbeeinträchtigungen bieten eine Erklärung für die teils deutlich reduzierte Lebensqualität der Betroffenen.

1.3 Chronische Schmerzen nach intensivmedizinischer Behandlung

In den folgenden Kapiteln soll zunächst eine Übersicht über Vorarbeiten und aktuelle Publikationen zum Thema chronische Schmerzen nach einer ITS-Behandlung gegeben werden. Anschließend wird auf Verarbeitungsprozesse von Schmerzreizen und potentielle Chronifizierungsprozesse eingegangen. Abschließend erfolgt eine Betrachtung der Interaktion von Inflammation und Schmerzverarbeitung.

1.3.1 Ein Überblick über Vorarbeiten und aktuelle Befunde

In der ab 2022 in Kraft tretenden Ausgabe der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-11) werden chronische Schmerzen als Schmerzen definiert, die mindestens 3 Monate bestehen, mit signifikanten emotionalen und/oder funktionalen Beeinträchtigungen einhergehen und nicht durch andere Diagnosen erklärbar sind (Nicholas et al., 2019). Besonders zwei Charakteristika wurden in bisherigen Definitionen stets unterstrichen. Zum einen gehen chronische Schmerzen zeitlich über den zu erwartenden Heilungsprozess hinaus und zum anderen haben sie ihre primäre Warnfunktion vor potentieller Schädigung verloren (Treede, 2013a). Der Schmerz kann infolgedessen als eigenes Krankheitsbild verstanden werden. Dies wurde auch bereits mit der 2009 eingeführten ICD-Diagnose F45.41 „chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“ unterstrichen (Dilling, Mombour, Schmidt, Schulte-Markwort & Remschmidt, 2015). Ganz im Sinne des biopsychosozialen Modells umfasst die Diagnose auch die subjektiv empfundene Beeinträchtigung, die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und psychische Faktoren, welche einen Einfluss auf das Schmerzgeschehen nehmen können (Treede, 2013a). In einer europaweiten Studie berichteten 19 % aller Befragten unter moderaten bis starken chronischen Schmerzen zu leiden (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen & Gallacher, 2006). Trotz der hohen Inanspruchnahme ambulanter und stationärer Behandlungsmaßnahmen durch chronische Schmerzpatienten, muss von einer Unterversorgung ausgegangen werden (Breivik et al., 2006). Die direkten Behandlungskosten sowie die indirekten Kosten durch Arbeitsausfälle und vorzeitige Berentungen stellen eine immense Belastung für das Gesundheitssystem dar. Vor allem sind aber der enorme Leidensdruck und die vielfältigen psychischen und sozialen Konsequenzen einer chronischen Schmerzerkrankung für betroffene Patienten hervorzuheben.

In einer Studie von Choi et al. (2014) zählten in den ersten Monaten nach Entlassung von ITS neben Schlafstörungen, Schwäche und Erschöpfung (*Fatigue*) auch Schmerzen zu den am häufigsten

berichteten physischen Symptomen. Die Zahl der Studien, die eine direkte Erfassung von Schmerzen nach intensivmedizinischer Behandlung thematisieren, ist äußerst gering. Eine erste Annäherung kann über Studien zur HRQOL erfolgen. Nach Sichtung von über 80 Publikationen und der systematischen Aufarbeitung der HRQOL-Skalen, die einen direkten Schmerzbezug haben, kann folgendes festgestellt werden¹: Über viele ITS-Patientengruppen hinweg ist die schmerzspezifische HRQOL im Großteil der Studien bis zu 2 Jahre nach ITS-Entlassung signifikant schlechter als in der Normalbevölkerung ausgeprägt. Dies bestätigt auch in etwa die Hälfte der Studien, die über 2 Jahre hinausgehen. Insofern die Studien die Berechnung von Effektstärken (Glass's Δ) zuließen, ergaben sich zu den verschiedenen Zeitpunkten teils drastische Unterschiede zwischen ehemaligen ITS-Patienten und der Normalbevölkerung. So waren die Effekte zu 3 Monaten (Median: -0,46, Q_1/Q_3 : -0,67/0,52), 6 Monaten (Median: -0,51, Q_1/Q_3 : -0,74/-0,06), 12 Monaten (Median: -0,61, Q_1/Q_3 : -0,81/-0,48) und darüber hinaus (Median: -0,33, Q_1/Q_3 : -0,67/-0,11) meist als mittel bis hoch zu bewerten. Insbesondere in den Studien von Hofhuis et al. (2008, 2011) wurden aber auch bessere Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung berichtet. Weiterhin kann anhand von Studien, die Instrumente der *EuroQoL* Gruppe nutzen (z. B. EQ-5D), eine grobe Einschätzung der Patienten erfolgen, die unter Schmerzen und körperlichen Beschwerden leiden. So berichten 36–60 % der ehemaligen ITS-Patienten 6 Monate nach Entlassung unter moderaten bis extremen Beeinträchtigungen zu leiden (Granja, Dias, Costa-Pereira & Sarmiento, 2004; Orwelius et al., 2013b). Mit 40–63 % und 55–65 % betroffenen Patienten ergeben sich für 12 Monate und spätere Zeitpunkte ähnliche Zahlen (Lizana, Bota, De Cubber & Vincent, 2003; Soliman et al., 2015; Vles et al., 2005; Ylipalosaari, Ala-Kokko, Laurila, Ohtonen & Syrjala, 2007). Letztlich stellen all diese Ergebnisse aber nur eine grobe Annäherung an die Prävalenz chronischer Schmerzen nach einer intensivmedizinischen Behandlung dar.

Tabelle 1 fasst die wichtigsten Befunde zu Studien zusammen, in denen eine direkte Erfassung von chronischen Schmerzen im Anschluss an eine intensivmedizinische Behandlung durchgeführt wurde. Vor allem die Studien von Choiniere et al. (2014) und Gjeilo et al. (2010) verweisen eindrücklich auf die Schnittstelle chronischer ITS-assoziiierter Schmerzen (CIAS) und chronischer post-operativer Schmerzen. Aus den Studien leiten sich nach Ansicht des Autor dieser Arbeit einige methodische Implikationen ab: Um die Prävalenz von CIAS abschätzen zu können, bedarf es einer klaren Definition. Die alleinige Verwendung von Cut-off Werten auf eine Schmerzsкала muss als kritisch betrachtet werden. Eine zeitliche Eingrenzung (z. B. seit ITS-Entlassung) oder bestenfalls die direkte Attribution der Schmerzen auf die intensivmedizinische Behandlung durch den Patienten

¹ Die detaillierte Aufstellung der Studien ist aufgrund des Umfangs nicht Teil dieser Arbeit, kann aber direkt beim Autor angefragt werden.

sind als methodisch exakter zu werten. In diesem Zusammenhang sollten auch spezifisch schmerz-anamnestische Informationen vor ITS-Einweisung eingeholt werden. Um eine genauere Schmerzcharakterisierung durchführen zu können, sollte auf validierte Instrumente zurückgegriffen werden. Im Sinne des Bio-Psycho-Sozialen Modells sollten diese Verfahren durch weitere Erhebungsinstrumente, insbesondere bezüglich HRQOL und psychischer Komorbidität, ergänzt werden.

Tabelle 1. Übersicht zu den Studien, die eine direkte Erfassung von Schmerzen nach intensivmedizinischer Behandlung vorgenommen haben.

Autoren	Jahr	Stichprobe	FU	Patienten	Befunde
Archer et al.	2012	Trauma	24	84	Schmerzintensitäts/-beeinträchtigungsskala (Mittelwert \pm SD): $3,4 \pm 2,6/3,7 \pm 3,1$ (NRS: 0–10) 36 % mit moderaten bis starken Schmerzen (Schmerzintensitätsskala BPI > 4 NRS)
Battle et al.	2013	gemischt ¹	6 – 12	196	Definition: jeglicher, fortwährender Schmerz seit ITS-Entlassung (nur neue Schmerzen, die nicht vor ITS-Einweisung bestanden) - 44 % am häufigsten Schulter (22 %), Rücken (15 %) und untere Extremitäten (9 %) betroffen Risikofaktoren: Sepsis, höheres Alter
Boyle et al.	2004	gemischt ¹	6	52	Definition: Schmerz an mehr als der Hälfte der Tage in den letzten 6 Monaten - 28 % 45 % moderate bis starke Schmerzen im Gesamtsample Risikofaktoren: höhere Beatmungsdauer und längere Gesamthospitalisationsdauer HRQOL: signifikant negativer Einfluss auf ausgewählte SF-36 Domänen
Choiniere et al.²	2013	Herz- chirurgie	3 6 12 24	1054 1023 1011 976	Definition: (1) erst nach OP aufgetreten (2) kein Bezug zu vorbestehenden Schmerzen oder andere Ursachen z. B: Infektion (3) mindestens 3 M vorhanden (falls ja, durchschnittliche Schmerzintensität: 0–10 NRS) nach Definition: 3 M: 40,1 % 6 M: 22,1 % 12 M: 16,5 % 24 M: 9,5 % nach Definition + \geq 4 NRS (0–10): 3 M: 14,1 % 6 M: 7,0 % 12 M: 6,6 % 24 M: 3,6 % Risikofaktoren: vorbestehender Schmerz, Akutschmerz an Tag 3 nach OP, Schmerzbeeinträchtigung in der ersten Woche nach OP, kürzere OP-Zeit, längere ITS-Zeit, kürzerer Krankenhausaufenthalt
Devine et al.	2019	gemischt	< 6 12	47 47	Definition: neuer Schmerz seit ITS-Behandlung über mindestens 12 Wochen Erstuntersuchung (< 6 M): 66 % nach Definition am häufigsten untere Extremitäten (42 %), Schulter (39 %) und Körperstamm/Rücken (32 %) innerhalb der Schmerzgruppe zu 12 M: BPI Intensitätsskala Mittelwert 4,6 (SD: 2,7), BPI Beeinträchtigungsskala Mittelwert 4,5 (SD: 2,5) signifikanter Rückgang der Schmerzbeeinträchtigung zwischen Erstuntersuchung und 12 M Risikofaktoren: keine signifikanten Zusammenhänge identifiziert
Gjeilo et al.²	2010	Herz- chirurgie	6 12	462 465	Definition: nach OP entstandene Schmerzen, welche kontinuierlich oder intermittierend über mindestens 3 M auftreten – 11,3 % (6 M) und 11,2 % (12 M), kumulativ 15 % innerhalb der Schmerzgruppe zu 12 M: 37/8,7 % mit moderaten (NRS: 4–6)/ starken (NRS \geq 7) Schmerzen durchschnittlich über die Beeinträchtigungssitems 18/12 % mit moderater/starker Schmerzbeeinträchtigung Risikofaktoren: geringeres Alter HRQOL: signifikant negativer Einfluss auf 7/8 SF-36 Domänen

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Autoren	Jahr	Stichprobe	FU	Patienten	Befunde
Hayhurst et al.	2018	gemischt	3 12	194 253	Definition: über BPI Skalen (NRS 0–10) 3M: 77 % mit Schmerzen (31 % mit Schmerzintensität > 4 NRS) - Median 3 (Q ₁ /Q ₃ : 1/5) 24 % mit Beeinträchtigung > 4NRS 12M: 74 % mit Schmerzen (35 % mit Schmerzintensität > 4 NRS) – Median 3 (Q ₁ /Q ₃ : 1/5) 22 % mit Beeinträchtigung > 4 NRS Risikofaktoren: Gesamt-Opioid-Bedarf auf ITS war nicht signifikant mit Schmerzintensität/-beeinträchtigung assoziiert
Iwashyna et al.	2012	Sepsis gemischt	10	623	Definition: oft starke Schmerzen Gesamtprävalenz 12 % keine Assoziation mit Sepsis gefunden (Health and Retirement Studie: vor vs. nach Sepsis) Cave: nur 43 % auf ITS und alte Klientel (Mittelwert ± SD: 76,9 ± 8,8)
Langerud et al.	2018 ^{ab}	gemischt	3 12	118 89	Definition: mehr als Alltagsschmerz (ja vs. nein) im BPI 3M: 49,2 % mit Schmerzen (jeweils 29,3 % Schulter/Abdomen) 6M: 38,2 % (jeweils 55,8 Schulter/Fuß) innerhalb der Schmerzgruppe: Mittelwert (SD) zu 3/12 M: 3,4 (2,1)/3,3 (2,1) durchschnittliche Schmerzintensität 3–4 NRS Schmerzbeeinträchtigungssitems zu beiden Zeitpunkten Risikofaktoren: hohe anderweitige Schmerz-Komorbidität, Liege-/Beatmungsdauer, Krankheitsschwere HRQOL: signifikanter negativer Zusammenhang von Schmerzbeeinträchtigung und physischer HRQOL
Marx et al. ³	2006 -	Sepsis gemischt	24	50	Definition: durchschnittlicher Schmerz ≥ 4 NRS (0–10, BPI) - 34,0 % 71/47 % mindestens 1 Schmerzbeeinträchtigungsratings ≥ 4/≥ 7 NRS HRQOL: deutliche Defizite

Abkürzungen: BPI – Brief Pain Inventory | FU – Follow-up in Monaten | HRQOL – gesundheitsbezogene Lebensqualität | ITS – Intensivtherapiestation | M – Monate | NRS – numerische Rating-Skala | OP – Operation | SD – Standardabweichung

¹ keine kardiochirurgischen Patienten

² diese Studien sind primär dem Forschungsbereich chronischer post-operativer Schmerzen zu zuordnen, sind aber aufgrund der Stichprobengröße und des longitudinalen Designs dennoch an dieser Stelle aufgeführt

³ Kongressbeitrag und eigenes unveröffentlichtes Manuskript

1.3.2 Nozizeption und Schmerzchronifizierung

Die Arbeitsweise des nozizeptiven Systems (Nozizeption), also aller Strukturen, die an der Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung von Schmerzreizen beteiligt sind, lässt sich in 3 Phasen untergliedern (Treede, 2013a; Woolf & Salter, 2000). Mit der Phase 1 (Aktivierung) wird die reguläre Aufnahme und Weiterleitung eines Schmerzreizes unter Beteiligung peripherer und zentraler Strukturen umschrieben, die folgend kurz umschrieben werden soll. Über sogenannte Nozizeptoren, deren Zellkörper im Spinalganglion (*dorsal root ganglion*, DRG) liegen, erfolgt die Kodierung des Schmerzreizes. Diese bestehen primär aus nicht-korpuskulären unmyelinisierten Nervenendigungen und dünnen Axonen, die in myelinisierter und unmyelinisierter Form vorliegen können (A δ und C-Fasern). Die meisten Nozizeptoren sind polymodal, das heißt sie sind in der Lage auf mechanische, thermische und chemische Reize zu reagieren. Die Transduktion der Reize, also die Übersetzung in elektrische Potenziale, erfolgt über spezifische Ionenkanäle und Rezeptoren (z. B. Prostaglandin E₂; Schaible, 2010). Die peripheren Nervenfasern enden im Rückenmark und der Eingang in das zentrale Nervensystem erfolgt durch eine Verschaltung auf weitere Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks. Die Informationen werden dann durch Rückenmarksneurone über verschiedene Nervenbahnen, z. B. den *tractus spinothalamicus lateralis* entlang des Vorderseitenstranges, zum Thalamus und Hirnstamm weitergeleitet. Die exzitatorische Signalübertragung in den Rückenmarkszellen erfolgt primär durch Glutamat über AMPA (α -aminopropyl-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure)-Rezeptoren, metabotrope Glutamatrezeptoren und unter spezifischen Umständen auch über ionotrope N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren (Sandkühler, 2001; Schaible, 2010). Zur inhibitorischen Reizverarbeitung tragen vor allem GABA (gamma-Aminobuttersäure), Glyzin aber auch endogene Opioide bei (Schaible, 2010). Weitere modulatorische Einflüsse auf die synaptische Übertragung können über Neuropeptide (Substanz P oder *Calcitonin Gene-Related Peptide*, CGRP) und aminerge Transmitter (Serotonin, Noradrenalin) vermittelt werden. Ausgehend vom Ventrolateralkomplex des Thalamus erfolgt die Weiterleitung an den primären und sekundären somatosensorischen Kortex (Schaible, 2010). Dieses sogenannte laterale System ist vor allem an der Verarbeitung der sensorisch-diskriminativen Schmerzigenschaften beteiligt. Das sogenannte mediale System geht vom posterioren und intralaminären Komplex des Thalamus aus und umfasst neben Strukturen des limbischen Systems auch die Insula und den präfrontalen Kortex (Schaible, 2010). Damit spielt das mediale System eine integrative Rolle und ist an der affektiven Verarbeitung von Schmerzreizen sowie der Steuerung schmerzrelevanter Aufmerksamkeits-, Lern- und Gedächtnisprozesse beteiligt (Weiss & Miltner, 2007). Einige der Regionen nehmen auch Einfluss auf die bereits erwähnte endogene

Schmerzmodulation (Weiss & Miltner, 2007). Die Fasern dieses modulierenden Systems gehen von einzelnen Hirnstammarealen aus und enden vor allem an spinalen Interneuronen, wo sie ihre primär inhibitorische Wirkung entfalten (Schaible, 2010). Wichtige Mediatoren dieser (tonischen) deszendierenden Hemmung sind endogene Opioide (z. B. Endorphine).

Die Phase 2 (Modulation) umfasst Prozesse der akuten neuronalen Plastizität des nozizeptiven Systems, die weitestgehend aktivitätsabhängig und adaptiv sind (Treede, 2013a). Nach Beendigung des auslösenden Reizes, z. B. bei fortschreitender Genesung nach einer Operation oder der Abheilung einer Entzündung, ist in der Regel auch eine Reversion zu beobachten (Treede, 2013a). Auf der anderen Seite können diese Prozesse im Rahmen eines persistierenden Akutschmerzes aber auch längerfristig bestehen bleiben (Treede, 2013a). Die Hauptmechanismen in dieser Phase sind die periphere und zentrale Sensibilisierung.

Die periphere Sensibilisierung wird maßgeblich durch Entzündungsmediatoren vermittelt, ist also ein Resultat der Einwirkung inflammatorischer Produkte im Rahmen einer Entzündung oder Gewebsverletzung auf die peripheren Nozizeptoren (Schaible, 2010). Diese Mediatoren werden von den Nervenzellen selbst aber auch von Gliazellen und Zellen des Immunsystems (z. B. Makrophagen) sekretiert. Zu den wichtigsten Substanzen zählen unter anderem Substanz P, Bradykinin, Prostaglandine, Amine, CGRP und Zytokine (Kyranou & Puntillo, 2012). Diese können zum Teil direkt zu einer Erregung der peripheren Nozizeptoren führen, aber auch indirekt eine Sensitivitäts- und Erregbarkeitssteigerung bewirken (Messlinger, 2014). Dies wird zudem durch die Rekrutierung stummer Nozizeptoren und teils durch Spontanaktivität begleitet (Basbaum, Bautista, Scherrer & Julius, 2009; Schaible, 2010). Durch den vermehrten Einstrom nozizeptiver Signale werden auch Veränderungen an den im DRG gelegenen Zellkörpern angestoßen, die zu einer weiteren Erregungssteigerung führen (Kyranou & Puntillo, 2012; Morioka et al., 2002; Woolf & Salter, 2000). Nach Nervenläsionen können zusätzlich ektopische Entladungen in verletzten und nicht verletzten Fasern auftreten oder Aktivierungen durch den Sympathikus auftreten (Baron, Levine & Fields, 1999; Schaible, 2010). Das wesentliche klinische Zeichen für die periphere Sensibilisierung ist die Hitzehyperalgesie (primäre Hyperalgesie), eine Überempfindlichkeit auf schmerzhafte Hitzereize (Treede, 2013b).

Der zweite wichtige Mechanismus ist die zentrale Sensibilisierung auf spinaler Ebene. Im Normalzustand sind NMDA-Rezeptoren durch eine Mg^{2+} -Blockade nicht durch Glutamat erregbar. Sind die entsprechenden Neurone bereits durch starke Schmerzreize oder die Wirkung von Mediatoren depolarisiert, wird diese Blockade aufgehoben. In der Folge kommt es zum Einstrom von Calcium, welches wiederum zu einer Phosphorylierung der NMDA- und AMPA-Rezeptoren führt (Latremoliere & Woolf, 2009; Sandkühler, 2001). Darüber hinaus können eine Vielzahl

weiterer Substanzen, z. B. Substanz P, GCRP, BDNF, Bradykinin oder Stickstoffmonoxid, und andere Signalwege einen verstärkenden Effekt ausüben (Latremoliere & Woolf, 2009). Auch die Verminderung inhibitorischer, GABAerger Prozesse spielt an dieser Stelle eine wichtige Rolle (Lin, Peng & Willis, 1996). Zusammengefasst kommt es also zu einer gesteigerten Membranerregbarkeit, einer Verstärkung der synaptischen Übertragung und einer Disinhibition (Latremoliere & Woolf, 2009) der nozizeptiven Neurone im Hinterhorn. Dies äußert sich in Spontanaktivität, einer reduzierten Erregungsschwelle auf periphere Reize und einer Vergrößerung der rezeptiven Felder (Latremoliere & Woolf, 2009). In der Konsequenz können nun auch schwache Schmerzreize oder grundsätzlich nicht schmerzhafte Reize eine deutliche Erregung nozizeptiver Hinterhornneurone auslösen. Ein klinisches Korrelat dieser zentralen Sensibilisierung ist die sekundäre Hyperalgesie. Diese umschreibt eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit, die vor allem durch schmerzhafte, spitze mechanische Reize hervorgerufen wird und in anliegenden, nicht direkt von der Entzündung oder Verletzung betroffenen Arealen zu beobachten ist (Schaible, 2010; Treede, 2013b). Ein weiteres klinisches Zeichen ist die (taktile) Allodynie, das Hervorrufen schmerzhafter Empfindungen durch nicht-schmerzhafte (Berührungs-) Reize (Baba et al., 2003; Sivilotti & Woolf, 1994; Treede, 2013b). Die oben beschriebenen Prozesse sind stark mit dem Konzept der Langzeitpotenzierung (LTP), einer langdauernden Verstärkung synaptischer Kopplung infolge wiederholter Stimulation, assoziiert (Sandkuhler, 2007). So konnte eine LTP in spezifischen, nozizeptiven C-Fasern zunächst im Tiermodell (Ikeda et al., 2006) aber auch beim Menschen beobachtet werden (Klein, Magerl, Hopf, Sandkuhler & Treede, 2004; Klein et al., 2007; Klein, Magerl & Treede, 2006). Neben der klassischen potentiell homosynaptischen Verstärkung, die sich in einer Überempfindlichkeit auf den konditionierenden Reiz im konditionierten Areal äußert, konnte auch eine Überempfindlichkeit in angrenzenden Arealen beobachtet werden (Klein et al., 2004; Klein et al., 2006). Dieser Effekt kann nur über heterosynaptische Mechanismen (Latremoliere & Woolf, 2009) bzw. heterosynaptische LTP erklärt werden (Klein et al., 2004). In der Studie von Lang et al. (2007) wurden im konditionierten Areal neben elektrischen Reizen, die vorher zur Auslösung des LTP eingesetzt wurden, nur mechanische aber nicht thermische Schmerzreize verstärkt schmerzhaft wahrgenommen (mechanische Hyperalgesie). Zudem wurde bei einem Teil der Probanden auch eine dynamisch mechanische Allodynie beobachtet. Hieraus schlossen die Autoren, dass eine LTP der C-Fasern zwar an der Entstehung dieser Phänomene beteiligt ist aber die eigentliche Vermittlung dieser Phänomene über extrinsische Sensibilisierung der A β - (mechanische Allodynie) und A δ -Leitung (mechanische Hyperalgesie) erfolgt. Diese Effekte konnten in einer Anschlussstudie in abgeschwächter Form auch in anliegenden Arealen beobachtet werden (Klein, Stahn, Magerl & Treede, 2008). Eine detailliertere Übersicht zu den Mechanismen der zentralen Sensibilisierung findet sich bei Latremoliere und Woolf (2009).

Die Prozesse der dritten Phase (Modifikation) führen zu langfristigen und potentiell nicht reversiblen Änderungen im Schmerzsystem (Treede, 2013a). In dieser Phase kommt es zu einer veränderten Genexpression in peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen (Treede, 2013a). Nach Nervenverletzungen erfolgen beispielsweise massive Transkriptionsänderungen in DRG-Neuronen, die starken Einfluss auf Membraneigenschaften und die allgemeine Erregbarkeit nehmen (Latremoliere & Woolf, 2009). Auch langfristige Änderungen im deszendierenden Schmerzsystem sind hier beteiligt (Kyranou & Puntillo, 2012). Neben diesen Prozessen auf peripherer und spinaler Ebene sind auch höher gelegene Strukturen an der Schmerzchronifizierung beteiligt. So scheint bei chronischen Schmerzpatienten eine veränderte Kommunikation (funktionelle Konnektivität) zwischen verschiedenen kortikalen und subkortikalen Strukturen zu bestehen (Apkarian, Hashmi & Baliki, 2011; Martucci, Ng & Mackey, 2014). Dies könnte unter anderem mit veränderten Neurotransmitterkonzentrationen in diesen Strukturen in Zusammenhang zu stehen (Cleve, Gussew & Reichenbach, 2015; Gussew et al., 2010; Janetzki et al., 2016; Kaplan et al., 2019). Im Rahmen von Phantomschmerzen (Flor et al., 1995) aber auch bei chronischem Rückenschmerz (Flor, Braun, Elbert & Birbaumer, 1997) spielt die kortikale Reorganisation, eine veränderte zentrale Repräsentation des Körperareals, eine wichtige Rolle. Auch psychologische und psychosoziale Aspekte (Hinrichs-Rocker et al., 2009) sowie assoziative Lernmechanismen, wie klassische und operante Konditionierung, sind an der Entwicklung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beteiligt (Treede, 2013a). Es gibt darüber hinaus Hinweise, dass für spezifische chronische Schmerzerkrankungen genetische Prädispositionen vorliegen (Zorina-Lichtenwalter, Meloto, Khoury & Diatchenko, 2016).

Zusammenfassend wird infolge von Verletzungen und Entzündungen eine ganze Kaskade primär pro-nozizeptiver Prozesse angestoßen. Zwei wesentliche Hauptmechanismen sind die periphere und zentrale Sensibilisierung. Klinisch manifestieren sich diese Mechanismen in einer Überempfindlichkeit gegenüber Schmerzreizen (Hyperalgesie) und teils in der Auslösung von Schmerzen durch primär nicht schmerzhafte Reize. Der Übergang zu chronischen Schmerzen, z. B. durch permanente strukturelle Veränderungen im nozizeptiven System, scheint multifaktoriell bedingt und ist noch nicht abschließend erforscht.

1.3.3 Schmerz und Inflammation

Wie bereits im vorherigen Kapitel verdeutlicht wurde, spielen bestimmte Mediatoren des Immunsystems eine wichtige Rolle im nozizeptiven System. In diesem Kapitel soll die Interaktion inflammatorischer Prozesse, nozizeptiver Strukturen und veränderter Schmerzwahrnehmung vertiefend betrachtet werden. Neben Calor (Wärme), Schwellung (Tumor) und Rötung (Rubor)

zählen Schmerzen (Dolor) zu den Kardinalsymptomen von Entzündungen (Riede & Werner, 2017). Auch im Rahmen der *Sickness Response*, die sowohl bei Menschen als auch bei Tieren beobachtet werden kann, spielt die Hyperalgesie neben Fieber, erhöhten Schlafbedürfnis sowie Aktivitäts- und Appetitminderung eine zentrale Rolle (Kyranou & Puntillo, 2012). Die Reizung peripherer Nozizeptoren führt zu einer Freisetzung diverser Substanzen (z. B. Substanz P, CGRP), die in der Folge zu einer sogenannten neurogenen Entzündung führen können (Schaible, 2010). Neben Durchblutungsänderungen erfolgt dabei auch eine Anregung des Immunsystems. Die daraus resultierende Ausschüttung von Entzündungsmediatoren spielt aber nicht nur im Rahmen der peripheren Sensibilisierung eine Rolle. Die Immunantwort kann auch direkt über den *nervus vagus* und *nervus glossopharyngeus* zu einer Aktivierung spezifischer Hirnstammareale führen. Im Laufe der Weiterleitung an höher gelegene Strukturen, wie den Hypothalamus und Hippocampus, wird die *Sickness Response* hervorgerufen (Watkins & Maier, 2005). Auf der anderen Seite führt die Anregung der Hirnstammareale auch zu einer deszendierenden Aktivierung spinaler Mikrogliazellen (Kyranou & Puntillo, 2012; Watkins & Maier, 2005). Diese zentral aktivierten Mikrogliazellen schütten eine Vielzahl von Substanzen aus, u. a. pro-inflammatorische Zytokine (IL-1 β , TNF- α), die über mehrere Signalwege zu einer Potenzierung der NMDA- und AMPA-Rezeptoren führen und darüber hinaus zur Disinhibition beitragen können (Kyranou & Puntillo, 2012; Latremoliere & Woolf, 2009; Watkins & Maier, 2005). Eine Reihe von humanexperimentellen Studien konnte bereits zeigen, dass eine Immunaktivierung Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung hat. In diesen Studien erfolgte die intravenöse Gabe bakteriellen Lipopolysaccharids (LPS, Endotoxin), einem Bestandteil der äußeren Zellwand bestimmter Bakterien, was in kurzer Zeit zu einer ausgeprägten Immunantwort führt. In der Folge kam es zu einer Senkung der viszeralen Schmerzschwellen (Benson et al., 2012) und Druckschmerzschwellen (Wegner et al., 2014). In der Studie von de Goeij et al. (2013) waren ebenfalls die Druckschmerzschwellen und die Schmerzschwellen für elektrische Reize nach LPS-Gabe reduziert. Darüber hinaus zeigten die Patienten im Eiswassertest eine geringere Schmerztoleranz und berichteten höhere begleitende Schmerzstärken. In der Studie von Hutchinson et al. (2013) konnte gezeigt werden, dass eine durch Capsaicin induzierte mechanische Hyperalgesie und Allodynie durch die Gabe einer geringen Menge an LPS signifikant verstärkt werden kann. Im Rahmen der sechsten Tromsö-Studie wurde festgestellt, dass auch auf Populationsebene ein signifikanter Zusammenhang zwischen subklinisch ausgeprägten Entzündungswerten und erniedrigter Kälteschmerztoleranz besteht (Schistad, Stubhaug, Furberg, Engdahl & Nielsen, 2017). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung bezüglich diverser Kovariaten und dem Vorhandensein chronischer Schmerzen signifikant.

Zusammengefasst spielen (pro-) inflammatorische Substanzen und die Anregung des Immunsystems eine wichtige Rolle im Rahmen der Nozizeption und können zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung führen. Bestimmte Zellen des Immunsystems, z. B. die spinale Mikroglia, fördern Sensibilisierungsprozesse und sind, insbesondere nach Nervenverletzungen, an Chronifizierungsprozessen beteiligt.

1.4 Ableitung der Zielstellung

1.4.1 Zielstellung 1: Untersuchung Sepsis-spezifischer Einflüsse auf das Schmerzgeschehen nach einer intensivmedizinischen Behandlung

Wie in Kapitel 1.1.4 verdeutlicht wurde, ist eine intensivmedizinische Behandlung aus verschiedenen Gründen mit teilweise starken und länger andauernden Schmerzen assoziiert. Daher sind neben akuten Sensibilisierungsprozessen potentiell auch langfristige Veränderungen nozizeptiver Strukturen denkbar. Dies könnte in der Konsequenz die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bzw. Persistieren chronischer Schmerzen erhöhen. In einigen Arbeiten, die zum Teil nach Beginn der vorliegenden Studie publiziert wurden, konnte ein vermehrtes Auftreten chronischer Schmerzen nach Ende einer intensivmedizinischen Behandlung beobachtet werden (siehe Abschnitt 1.3.1 Tabelle 1)

Im vorangegangenen Kapitel wurde die Bedeutung inflammatorischer Prozesse bei Schmerzsensibilisierungsprozessen und der Schmerzwahrnehmung verdeutlicht. In diesem Zusammenhang könnte das Krankheitsbild der Sepsis als massive und generalisierte Inflammation (Kapitel 1.1.5) eine entscheidende Rolle spielen. Auch wenn die aktuelle Sepsis-3-Definition den Fokus auf Organdysfunktion legt, sind massive pro-inflammatorische Prozesse maßgeblich an der Pathophysiologie der Sepsis beteiligt und nehmen wahrscheinlich einen starken Einfluss auf nozizeptive Strukturen. Zusammengenommen könnte bei septischen Patienten, im Vergleich zu Patienten ohne stattgehabte Sepsis, aufgrund der zusätzlichen inflammatorischen Belastung ein höheres Risiko für chronische Schmerzen nach einer ITS-Behandlung bestehen. In einer nach Beginn dieser Studie veröffentlichten Arbeit von Battle et al. (2013) ergaben sich erste Hinweise darauf.

Konkret bezieht sich die erste Zielstellung auf den Vergleich zwischen ehemaligen intensivpflichtigen Patienten mit und ohne stattgehabte Sepsis bezüglich der folgenden Variablen:

- Prävalenz chronischer ITS-assoziiierter Schmerzen (CIAS)
- Schmerzintensität
- schmerzbezogene Beeinträchtigung

Die methodische Umsetzung und die Ergebnisse werden in Manuskript 1 präsentiert.

1.4.2 Zielstellung 2: Abschätzung der Gesamtprävalenz und Charakterisierung chronischer ITS-assoziiertes Schmerzen

Im Zusammenhang mit der ersten Zielstellung soll auch eine Abschätzung der Gesamtprävalenz von CIAS vorgenommen werden. Dies soll durch eine genauere Charakterisierung der Schmerzintensität und schmerzbezogenen Beeinträchtigung bei CIAS ergänzt werden. Damit kann das Ausmaß der subjektiv empfundenen Belastung betroffener Patienten besser abgeschätzt werden. Die konkrete methodische Umsetzung und die Darstellung der Ergebnisse werden in Manuskript 1 und Manuskript 3 abgehandelt.

1.4.3 Zielstellung 3: Untersuchung der somatosensorischen Funktionen nach einer intensivmedizinischen Behandlung

In den Kapiteln 1.3.2 und 1.3.3 wurde bereits auf somatosensorische Phänomene eingegangen, die im Rahmen von Sensibilisierungsprozessen auftreten können. Sollten im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung langfristige Veränderungen im somatosensorischen, insbesondere im nozizeptiven, System angestoßen werden, so sollten diese mit entsprechenden Verfahren auch abgebildet werden können. Ein solches Verfahren stellt unter anderem die Quantitative Sensorische Testung (QST) dar. Dabei handelt es sich um ein psychophysisches Verfahren, das unter Zuhilfenahme standardisierter Testreize und den Angaben der Testperson Rückschlüsse auf den Funktionszustand des somatosensorischen Systems zulässt (Mucke et al., 2014). Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) hat ein standardisiertes Protokoll entwickelt mit dem der vollständige somatosensorische Phänotyp abgebildet werden kann (Mucke et al., 2014; Rolke et al., 2006a; Rolke et al., 2006b). Der Vergleich mit Normdaten erlaubt eine Abschätzung der Funktion von dünnen C- und A δ -Fasern sowie dicker A β -Fasern und deren zentralen Leitungsbahnen (Mucke et al., 2014). Zeitgleich soll über verminderte (Minuszeichen) oder überschießende Funktionen (Pluszeichen) auf neurobiologische Mechanismen, beispielsweise eine zentrale Sensibilisierung, rückgeschlossen werden (Rolke et al., 2006b). Auch wenn die QST ursprünglich für die Untersuchung neuropathischer Schmerzen entwickelt wurde, kann sie als translationales Instrument für die Untersuchung somatosensorischer Phänomene verstanden werden (Birklein & Sommer, 2013; Spohn, Musial & Rolke, 2013). Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Durchführung der vom DFNS entwickelten QST bei ehemals intensivpflichtigen Patienten. Unter Berücksichtigung von Normwerten und dem Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe erfolgt damit eine genaue Charakterisierung der somatosensorischen Funktionen. Ferner sollen potentielle Zusammenhänge zwischen somatosensorischen

Veränderungen, klinischen Variablen und schmerzrelevanten Patientenangaben untersucht werden. Manuskript 2 umfasst die methodische Vorgehensweise und die Ergebnisse dieser Untersuchungen.

1.4.4 Zielstellung 4: Explorative Analyse prädiktiver Faktoren für chronische ITS-assozierte Schmerzen

Wie bereits in Kapitel 1.3.1 geschildert, gibt es kaum Forschungsarbeiten zum Thema CIAS. Noch weniger ist über Prädiktoren bekannt (Battle, Lovett & Hutchings, 2013; Langerud, Rustoen, Brunborg, Kongsgaard & Stubhaug, 2018a). Eine weitere Zielstellung ist damit die Analyse prädiktiver Faktoren für das Auftreten von CIAS. Nach Ansicht des Autors und anderer Forscher (Puntillo & Naidu, 2016) bestehen Ähnlichkeiten bzw. potentielle Schnittmengen bezüglich der Mechanismen, die zur Entwicklung CIAS und chronischen-postoperativen Schmerzen (*chronic postsurgical pain*, CPSP) führen. Auch wenn die genauen Prozesse, die zu einer Chronifizierung postoperativer Schmerzen führen, nicht völlig verstanden sind, wurde in diesem Gebiet bereits umfangreiche Forschungsarbeit geleistet. Die Auswahl der untersuchten Prädiktoren stützt sich neben ITS-relevanten Variablen daher vor allem auf Erkenntnisse aus dem Bereich der CPSP. Die Details zur methodischen Umsetzung und die Ergebnisse sind in Manuskript 3 dargestellt.

1.4.5 Zielstellung 5: Abschätzung des Einflusses chronisch ITS-assoziierter Schmerzen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Kapitel 1.2.2 und 1.3.1 wurde bereits auf die HRQOL nach einer intensivmedizinischen Behandlung eingegangen. Es ist nicht verwunderlich, dass Schmerzen und vor allem chronische Schmerzen einen negativen Einfluss auf die HRQOL nehmen (Bellach, Ellert & Radoschewski, 2000; Gerbershagen, Lindena, Korb & Kramer, 2002). Dennoch gibt es im Bereich der Langzeitfolgen einer intensivmedizinischen Behandlung kaum Arbeiten die sich mit dem Zusammenhang von CIAS und der HRQOL befassen. Dem Autor sind nur eine aktuelle Arbeit von Langerud et al. (2018) sowie eine ältere Arbeit von Boyle et al. (2004) bekannt. Die letzte Zielstellung bezieht sich daher auf den Vergleich der HRQOL zwischen Patienten mit und ohne CIAS. Das methodische Vorgehen und eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Manuskript 3.

2 Manuskripte

2.1 Manuskript 1: Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock.

2.1.1 Literaturangabe und Darstellung der Arbeitsanteile aller Autoren

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiß, T. & Meißner, W. (2016). Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*, 44(6), 1129-1137. Doi: 10.1097/CCM.0000000000001635

Status

Veröffentlicht in *Critical Care Medicine* (Impact Factor 2016: 7.05)

Darstellung des Eigenanteils

Der Erstautor war in Teilen an der Entwicklung und Konzeption der Studie beteiligt. Insbesondere die Erstellung des Studienprotokolls und die Zusammenstellung der Studienmaterialien erfolgten mehrheitlich durch diesen. Die Literaturrecherche im Rahmen der Studie erfolgte überwiegend durch den Erstautor. Die Patientenakquise, inklusive Screening, wurde mehrheitlich und die Probandenakquise überwiegend durch den Erstautor getragen. Die Datenerhebung wurde vollständig und die Dokumentation überwiegend vom Erstautor durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte vollständig und die Interpretation der Ergebnisse überwiegend durch den Erstautor. Die Manuskripterstellung und Überarbeitung gemäß den Anmerkungen der Co-Autoren wurde vollständig vom Erstautor durchgeführt. Die Revision des Manuskriptes nach erfolgtem Peer-Review erfolgte überwiegend durch den Erstautor.

Darstellung des Anteils der anderen Autoren*Entwicklung und Konzeption der Studie*

überwiegend durch Meißner, W. und Weiß, T.

Erstellung des Studienprotokolls und ethische Regularien

alle Co-Autoren, insbesondere Götz, T.

Literaturrecherche

in Teilen von Meißner, W. und Weiß, T.

Patientenakquise

in Teilen von Götz, T., Günther, A. und Meißner, W.

Probandenakquise

in Teilen von Götz, T.

Klinische Unterstützung

Günther, A. und Meißner, W.

Interpretation der Ergebnisse

in Teilen Meißner, W. und Weiß, T.

Korrektur des Manuskriptes

alle Co-Autoren

Hilfestellung bei der Revision

Götz, T., Meißner, W. und Weiß, T.

2.1.2 Manuskript

Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care–Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock

Philipp Baumbach^{1,2,3}; Theresa Götz, PhD^{1,3}; Albrecht Günther, MD³; Thomas Weiss, MD, PhD⁴; Winfried Meissner, MD^{1,2}

¹Integrated Research and Treatment Center, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena University Hospital, Germany.

²Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Jena University Hospital, Jena, Germany.

³Biomagnetic Center, Hans-Berger-Klinik for Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁴Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University of Jena, Jena, Germany.

Drs. Weiss and Meissner contributed equally to this work

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjjournal>).

The data were collected at the Center for Sepsis Control and Care of the University Hospital Jena. All authors contributed to the conception of the study. The data collection and analysis were performed by Dr. Baumbach. All authors substantially supported the analysis and interpretation of the results and contributed to the compilation of the final work.

Trial number at German clinical trials register (DRKS): DRKS00000735.

Supported by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany, FKZ: 01EO1002 and 01EC1003B.

Mr. Baumbach received support for article research: He was funded in full by the Integrated Research and Treatment Center, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena University Hospital, D-07747, Germany; the CSCC is funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany FKZ: 01EO1002. Dr. Götz was funded in full by the Integrated Research and Treatment Center, Center for Sepsis Control and Care, Jena University Hospital, D-07747, Germany. The CSCC is funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany, FKZ: 01E01002. Dr. Günther received lecture and travel payment from Daiichi Sankyo, Fresenius Medical Care, Merz, IPSEN, Boehringer Ingelheim, and from Pfizer. He received additional study grants from IPSEN and Merz (paid to Institution for specific studies). Dr. Weiss received support for article research: The work was supported by a grant from BMBF, Germany, FKZ: 01EO1002. His institution received funding: BMBF, Germany, FKZ: 01EC1003B. Dr. Meissner received payment for lectures from Mundipharma, Pfizer, TEVA, and pfm and received funding from Grunenthal, BioQuiddity, and the Medicines Company. His institution received funding from BMBF.

Address requests for reprints to: Philipp Baumbach, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Jena University Hospital, Erlanger Allee 101, DE-07747 Jena, Germany. E-mail: Philipp.Baumbach@med.uni-jena.de

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000001635

Objective: There is only limited knowledge about chronic pain conditions resulting from critical care. Experimental and clinical data suggest a close relationship between inflammation and pain perception. Since sepsis is the most severe form of systemic inflammation, the primary objective was to evaluate chronic pain states and functional impairment of septic and nonseptic patients 6 months after discharge from ICU. Second, we aimed to obtain the total prevalence and characteristics of chronic ICU-related pain.

Design: Case-control study.

Setting: Observational study in long-term survivors of mixed surgical and medical ICUs.

Patients: Septic and nonseptic survivors of critical care ($n = 207$) and healthy controls ($n = 46$).

Interventions: None.

Measurements and Main Results: We collected comprehensive information on patients' past and present pain 6 months after ICU discharge by means of the German pain questionnaire. Pain intensity levels and pain interference ratings were compared between septic and nonseptic patients and healthy controls. We found no differences in prevalence, severity, and interference of pain between septic and nonseptic patients. However, both patient groups differed significantly from controls. In secondary analysis, a third of all patients reported chronic clinically relevant pain associated with the ICU stay 6 months after ICU discharge. Half of these patients experienced chronic pain conditions before ICU admission and reported additional sources of pain. Most important, 16% of all patients had no preexisting pain condition and now experience chronic ICU-related pain. The majority of patients with chronic ICU-related pain reported a high degree of disabling pain, limiting daily activities.

Conclusions: A high percentage of former ICU patients develop chronic pain conditions associated with critical care. These patients differ significantly from control data in terms of pain intensity and show high levels of interference with pain. The presence of sepsis per se seems to play a marginal role for the development of chronic ICU-related pain. (*Crit Care Med* 2016; 44:1129–1137)

Key Words: chronic pain; critical care; intensive care; sepsis

A recent study reported 216 to 2,353 ICU admissions yearly per 100,000 inhabitants in North America and Western Europe (1). Over the last 20 years, the ICU-related mortality decreased markedly (2, 3). Many of these survivors have an impaired health status over many months after ICU discharge (ICU_{DC}), recently described as post intensive care syndrome (4). Next to mental health problems like psychiatric conditions (5) and/or cognitive impairments (6, 7), physical impairments (8) including chronic pain conditions can last for several years and contribute to long-lasting decrements of health-related quality of life (HRQoL) in these patients (9–11). There are only a small number of studies focusing on the incidence of chronic ICU-related pain (CIRP). The incidence rates of new pain conditions within the first months after ICU discharge (ICU_{DC}) range between 22.1% and 44% (12, 13), and the prevalence rates of moderate to extreme pain conditions after critical care range between 36% and 60% (14, 15). In literature on postoperative pain, chronic postoperative pain states are consistently associated with severe acute and postacute pain after surgery (16). Furthermore, preexisting chronic pain intensities were consistently associated with increased levels of acute pain intensities (17). We hypothesize related mechanisms for the development of chronic pain states after treatment in the ICU. In the critical care setting, patients are exposed to many potential sources of nociceptive pain like painful procedures (18) or prolonged immobilization (19). Furthermore, surgery may trigger chronic neuropathic pain states resulting from nerve injury (20). Another factor which might cause acute pain in critical care is inflammation since nociceptors can be directly and indirectly activated by inflammatory mediators (21). A recent study showed that experimentally induced systemic inflammation decreased pain thresholds in humans (22). Sepsis as the most severe form of systemic inflammation may not only induce acute changes in nociception but also induce long-lasting alterations increasing the risk of chronic pain conditions associated with the ICU stay. In line with that, in a current study of Battle et al (12), sepsis was a significant predictor for the presence of CIRP.

Primary outcome of the present study was the comparison of prevalence, severity, and functional consequences of pain between septic patients (SP) and nonseptic patients (NSP) 6 months after ICU_{DC}. Since many studies lack a baseline estimation of chronic pain states before ICU admission, we obtained information on patients' preexisting and actual pain condition by means of the German pain questionnaire (DSF). Results were additionally compared with healthy controls to evaluate the severeness and burden of chronic ICU-related pain states.

MATERIALS AND METHODS

Patients and Setting

Patient recruitment took place in the Jena University Hospital between September 2009 and December 2014. Trained study nurses permanently screened for severe sepsis and septic shock (see below) at the surgical and mixed ICUs and assigned SP to our study. After ICU_{DC} inclusion and exclusion criteria were examined

in the assigned SP and all NSP. The following inclusion criteria had to be met: age between 18 and 85 years, minimum length of stay in ICU for 24 hours (LOS_{ICU}), sufficient German language skills, and written and informed consent according to the Declaration of Helsinki. Exclusion criteria comprised: diagnosed dementia/mild cognitive impairment, psychiatric comorbidities, previous history of sepsis, intracerebral hemorrhage, previous or acute history of cerebral ischemia, or major disorders of the central nervous system (e.g., M. Parkinson). Six months after ICU discharge all survivors were contacted via mail. If patients were willing to participate, they could answer via phone or send a response letter with a prepaid envelope. All patients received two patient consent forms (one for the patient to keep), two versions of the DSF (actual and retrospective version), and a questionnaire on patients' demographics. A subgroup of patients additionally attended to our study center for quantitative sensory testing and magnetoencephalographic assessment. For normative comparisons, healthy controls without any prior ICU-stay were recruited via local (press) advertisement and were assessed in our study center. Controls were surveyed a second time 6 months after inclusion. During study conception, no data for comparing pain levels in SP and NSP were available. As a conservative estimate for the sample size, we aimed at a power of 95% to detect a medium generic effect size of 0.5 (mean difference between groups in units of standardized SDs of two normally distributed variables) using Student *t* tests at a two-sided significance level α equals 0.05 which resulted in a proposed sample size of 105 patients per group. Thus, we planned to prospectively include 120 SP and 120 NSP. Patients attending to our study center and all healthy controls received remuneration (6 euros/hr and additional travel costs). This study was approved by the local ethics committee (2969-11/10) and is part of a larger clinical trial (DRKS00000735).

Clinical Data

The presence of severe sepsis or septic shock was diagnosed according to the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine criteria (23). The specific criteria for organ dysfunctions (encephalopathy, thrombocytopenia, hypoxemia, hypotension, shock, renal dysfunction, and metabolic acidosis) are derived from the study by Reinhart et al (24) and listed in **Supplement 1** (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B701>) After inclusion, we collected the following data from the electronic patient record in ICU (COPRA System GmbH, Berlin, Germany): acute physiology and chronic health evaluation in the first 24 hours after sepsis diagnosis or ICU admission (NSP), respectively (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE] II) (25); and duration of mechanical ventilation, hours of catecholamine therapy, maximum level of C-reactive protein (CRP, mg/L), and leucocytes (Gpt/L) for the complete ICU stay. The following data were collected from the electronic patient record during the hospital stay (SAP, Walldorf, Germany): Charlson Combined Comorbidity Index (26), according to diagnoses in Quan et al (27); and primary hospital admission type. Finally, the number of surgeries was recorded (28) (Supplement 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B701>).

Questionnaires

We used the DSF (29), which is a comprehensive modularized tool for the assessment of pain. Average pain intensities were assessed on 11-point numeric rating scales (NRS, 0 = no pain to 10 = worst imaginable pain) for two time points (the last 4 wk and retrospectively 4 wk after ICU_{DC}). Interference with pain (daily life, leisure time/family and friends, work) was also assessed with 11-point NRS (0 = no interference to 10 = most severe interference) for two time points (the last 3 mo and retrospectively the 3 mo after ICU_{DC}). The mean of these interference ratings was multiplied with 10 and is referred to as “interference score.” In addition, patients were asked about how many days they have been kept from usual activities because of pain (the last 3 mo and the 3 mo after ICU_{DC}).

From these items, the severity grading of pain according to von Korff et al (30, 31) was obtained. After these questions, patients were asked whether they have had more than occasional pain (e.g., short headache/toothache) in the last 4 weeks and the last 4 weeks before ICU admission. If the answer was “yes,” the duration and individual cause of pain (e.g., the ICU stay) was assessed.

Prevalence of Chronic ICU-Related Pain

CIRP was defined as clinical relevant pain 6 months after ICU_{DC} lasting for at least 3–6 months and when patients attributed this pain to the ICU stay. General chronic pain (e.g., before ICU admission) was defined as clinical relevant pain lasting for at least 6 months. Pain intensities and interference with pain

were labeled according to Jensen et al (32): mild (NRS > 0 and NRS < 4), moderate (NRS ≥ 4 and NRS < 7), and severe (NRS ≥ 7).

Statistical Analyses

All dichotomous data in tables are presented in absolute and relative frequencies. Continuous variables are presented by mean, SD, median, and first and third quartiles ($Q_{1/3}$).

We first assessed differences in the prevalence of CIRP in SP and NSP using logistic regression and report odds ratios with 95% CIs. Second, to assess group differences in pain severity and impairment ratings between patient groups, we used the generalized estimating equation pack in R (version 3.2.0) (33) (geepack version 1.2-0) (34–36). These generalized estimating equations produce variable estimates and robust SES in case of clustered measurements (37). Average pain ratings (Ave) and interference scores (Inter) served as dependent variables for the analyses. We applied models with Time as within-subject variable (in the last 4 wk and in the 4 wk after ICU discharge), Group_{Sepsis} as between-subject factor, and the interaction of both factors, respectively. We used a Gaussian link function, and the within-subject

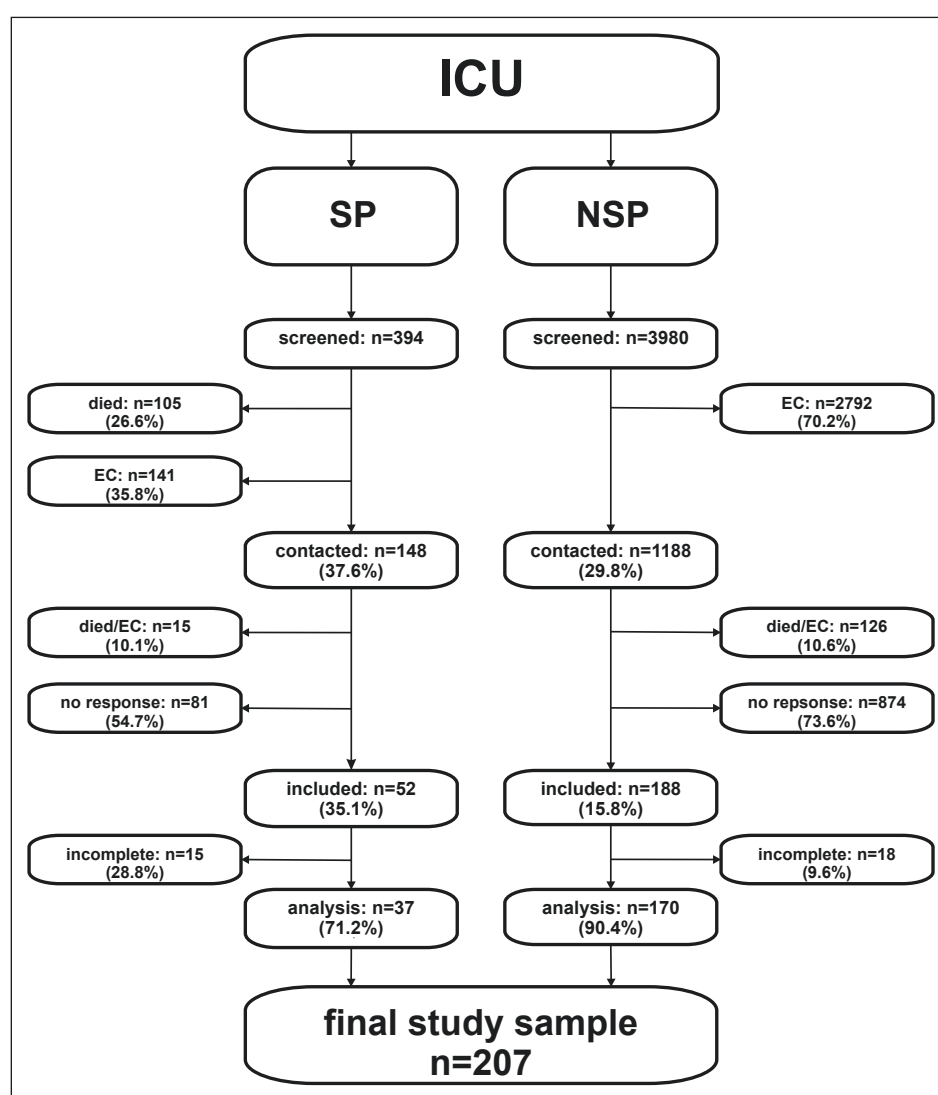


Figure 1. Flowchart for the patient recruitment of patients with severe sepsis or septic shock (SP) and nonseptic patients (NSP) and the final study sample 6 mo after discharge (DC) from ICU (see *Patients and Setting* section for exclusion criteria). In the final SP sample, 18 patients were diagnosed with severe sepsis and 19 were diagnosed with septic shock (9.2%). Half of the patients exclusively participated in the postal survey ($n_{SP} = 7$, $n_{NSP} = 96$). The remaining patients additionally attended to our study center for quantitative sensory testing and magnetoencephalography ($n_{SP} = 30$, $n_{NSP} = 74$). EC = exclusion criteria, Incomplete = incomplete data.

dependencies were modeled as first-order autoregressive. In models A, we entered Group_{Sepsis} (SP vs NSP) and solely adjusted for age and sex (model A_{Ave} and A_{Inter}). In models B, we additionally aimed to adjust for illness severity using the clinical variables length of hospital stay, APACHE II scores, and sum of organ dysfunctions (model B_{Ave} and B_{Inter}). These clinical variables were selected from the comparisons between SP and NSP in Mann-Whitney *U* tests ($p \leq 0.1$) and subsequent multiple logistic regression modeling ($p < 0.05$). In models C, the group variable also included the healthy controls in addition to SP and NSP (model C_{Ave} and C_{Inter}) while adjusting for age and sex. In secondary analysis, we used the same approach to compare patient subgroups (Group_{Pain}) with ICU-related pain to healthy controls (model D_{Ave|Inter} and model E_{Ave|Inter}). To investigate significant group differences, we estimated pairwise contrasts for Time and Group controlling for all other covariates (e.g., age and sex) using the lsmeans R package (version 2.18) (38). We applied a significance level of 5% throughout and report—if not otherwise indicated—multiple-testing corrected two-sided *p* values.

RESULTS

Baseline Demographics and Clinical Data

In the final analysis, we included 207 ($n_{SP} = 37$, $n_{NSP} = 170$) patients 6 months after ICU_{DC} (Fig. 1) and 50 healthy controls. Forty-six controls were available for the final analysis at the first survey and 32 controls for the second survey because of missing data. The patient characteristics are listed in Table 1

and Supplement 1 (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B701>). The majority of patients were men (73%). The most frequent reasons for hospital-admission were cardiovascular (69.6%), gastrointestinal (8.7%), and traumatic (5.8%) reasons. Significant differences in clinical variables between SP and NSP are depicted in the last column of Table 1. In addition, we found significant sex (50% females in the control group; $p = 0.003$) and age (median controls/patients: 55/65 yr; $p < 0.001$) differences between patients and controls.

Prevalence of Pain After Critical Care

The total prevalence of pain states associated with the ICU stay did not differ between SP and NSP 6 months after ICU_{DC} (Table 2). However, SP had a significantly higher total prevalence of chronic pain states prior to ICU admission and in line with that a higher prevalence of chronic pain conditions not related to the ICU 6 months after ICU_{DC}.

Mean Differences

Group_{Sepsis}. In models A_{Ave|Inter} only adjusting for age and sex, average pain intensities and interference scores did not differ between SP and NSP at ICU_{DC} and 6 months after ICU_{DC} (Table 3, column: $p_{SPvsNSP}$). In the illness severity adjusted models B_{Ave|Inter}, we also found no group differences (Table 3, column p_{adj}). In secondary analysis, C-reactive protein and chronic pain conditions prior to ICU admission (yes/no) were predictive for average pain ratings and interference scores (Supplement 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B701>).

TABLE 1. Clinical Data for the Study Sample

Characteristics	All (<i>n</i> = 207)				
	\bar{X}	SD	Median	Q ₁	Q ₃
Age (yr)	63.93	10.85	65.67	57.25	71.83
Post _{ICU} (mo)	6.44	0.86	6.26	5.84	6.82
Body weight (kg)	80.01	15.21	80.00	68.00	90.00
LOS _{hospital} (d)	24.66	21.32	17.00	13.00	29.00
LOS _{ICU} (d)	8.68	9.17	5.06	3.80	8.92
Acute Physiology and Chronic Health evaluation II score	16.92	5.41	16	13	21
Sum of organ dysfunction (<i>n</i>)	1.92	1.11	2.00	1.00	3.00
Surgery (<i>n</i>)	1.64	1.86	1.00	1.00	2.00
Charlson Combined Comorbidity Index score	4.21	2.07	4.00	3.00	5.00
Mechanical ventilation (hr)	69.09	146.88	10.92	5.42	51.67
Leucocytes (Gpt/L)	25.36	39.78	16.40	11.90	22.20
C-reactive protein (mg/L)	194.97	97.47	184.00	138.00	255.00
Catecholamines (hr)	63.43	102.69	21.00	5.00	71.50

Q₁ and Q₃ = first and third quartile, LOS=length of stay.

Bold *p* values indicate significant group differences resulting from Mann-Whitney *U* tests comparing patients with severe sepsis or septic shock and nonseptic critical care patients. All *p* values are Bonferroni-Holm corrected.

Group^{Sepsis} and Controls. Compared with control data at the first survey, SP and NSP reported significantly higher levels of average pain and interference scores at ICU_{DC} and 6 months after ICU_{DC} (Table 3, column p_{con} ; **Supplement 3**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B701>).

Pain Characterization

Since we found no group differences in incidence of pain, pain intensity, and interference with pain between SP and NSP, further results are pooled for both patient groups.

Total Prevalence of Chronic Pain After ICU_{DC}. The total prevalence of chronic pain states associated with the ICU stay was 33.2% (Table 2). Sixteen percent of the patients had no chronic pain conditions prior to ICU admission and developed chronic pain conditions associated with the ICU (CIRP_{new}). Seventeen percent of the patients reported chronic pain conditions prior to ICU admission and reported additional sources of chronic pain after ICU_{DC} (CIRP_{mixed}).

Group^{Pain} and Controls. Patients with CIRP (CIRP_{new} and CIRP_{mixed}) reported significantly higher levels of pain and pain interference compared with controls (**Fig. 2A**; **Supplement 4**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B701>). We found no significant differences between CIRP_{new} and CIRP_{mixed} in both variables.

Pain Severity and Interference With Pain. A high percentage of patients with CIRP reported moderate to severe levels of pain 6 months after ICU_{DC}. Pain interfered highly with daily life, family activities, and work (**Fig. 2B**). By means of von Korff gradings, more than 50% reported high disabling pain

with moderate (21.2%, grade 3) to severe (36.4%, grade 4) limitations in daily living (additional information in **Supplement 5 and 6**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/B701>).

DISCUSSION

Primary outcome of this study was the evaluation of chronic pain states and functional impairment in septic and nonseptic former ICU patients. Therefore, we compared the prevalence, intensity, and functional impairment of pain 6 months after ICU_{DC} between both patient groups and healthy controls.

Group^{Sepsis}

We found no differences in the prevalence of CIRP between SP and NSP. In a study of Orwelius et al (15), there was also no difference in the prevalence of moderate to extreme pain 6 months after ICU_{DC} between SP and NSP. However, in this study a HRQoL tool was used and baseline pain prevalence was not assessed. In contrast, in the study of Battle et al (12) the diagnosis of sepsis was a significant independent predictor for the development of pain 6 months after ICU_{DC}. Although prevalence rates of CIRP in NSP were essentially the same as in our sample (34% in our study vs 36%), a much higher percentage of SP reported pain conditions associated with the ICU in the study of Battle et al (12) (31% in our study vs 70%). We have no reasonable explanation for this. One important difference is that we prospectively entered SP and NSP in our study, rather than retrospectively assessing the presence of

Septic Patients (n = 37)					Nonseptic Critical Care Patients (n = 170)					p
\bar{X}	SD	Median	Q ₁	Q ₃	\bar{X}	SD	Median	Q ₁	Q ₃	
60.21	11.21	60.92	54.04	67.38	64.73	10.63	66.21	57.88	72.29	0.098
6.55	1.01	6.43	5.79	7.11	6.41	0.82	6.25	5.83	6.75	0.589
85.08	15.06	83.00	73.00	97.00	78.90	15.05	78.00	68.00	87.50	0.134
36.62	20.52	32.00	22.50	42.50	22.06	20.65	16.00	12.00	23.25	< 0.001
14.40	14.00	8.32	3.65	22.54	7.44	7.21	4.86	3.81	7.24	0.098
21.27	5.95	21.00	17.00	26.00	15.97	4.80	16.00	12.75	19.00	< 0.001
2.73	1.28	3.00	2.00	4.00	1.74	0.99	2.00	1.00	2.00	< 0.001
2.35	3.45	2.00	0.50	2.50	1.48	1.25	1.00	1.00	2.00	0.234
3.95	2.47	4.00	2.00	5.50	4.26	1.97	4.00	3.00	5.00	0.493
166.44	245.93	51.67	4.92	236.75	47.90	104.34	9.63	5.42	30.02	0.053
23.51	14.55	21.70	15.05	29.70	25.77	43.40	15.45	11.58	20.45	0.009
260.39	101.08	235.00	190.00	330.00	180.73	90.90	176.50	132.00	229.75	< 0.001
116.11	114.47	101.50	28.75	140.75	51.96	96.56	15.75	3.50	52.13	< 0.001

TABLE 2. Prevalence (n = Number, Percent) of Chronic Pain Conditions Prior To the ICU Admission (Pre-ICU) and 6 Months After ICU Discharge (Post-ICU) for Patients With Severe Sepsis or Septic Shock, Nonseptic Patients and for Both Groups (All)

Pre-ICU	Post-ICU	All (n = 202 ^a)		Septic Patients (n = 36)		Nonseptic Patients (n = 166)		OR	95% CI	p _{raw}	p _{adj}	
		n	%	n	%	n	%					
Chronic pain	No chronic pain ^b	11	5.4	5	13.9	6	3.6	4.3	1.2	15.0	0.022	0.153
	Chronic pain not associated with ICU ^c	30	14.9	9	25.0	21	12.7	2.3	1.0	5.6	0.064	0.384
	Chronic pain and chronic pain associated with ICU ^d	34	16.8	8	22.2	26	15.7	1.5	0.6	3.7	0.343	0.686
	Total prevalence of chronic pain (pre-ICU) ^{b,c,d}	75	37.1	22	61.1	53	31.9	3.4	1.6	7.1	0.001	0.015
No chronic pain	No chronic pain ^e	90	44.6	9	25.0	81	48.8	0.3	0.2	0.8	0.011	0.102
	Chronic pain not associated with ICU ^f	4	2.0	2	5.6	2	1.2	4.8	0.7	35.4	0.122	0.610
	Chronic pain associated with ICU ^g	33	16.3	3	8.3	30	18.1	0.4	0.1	1.4	0.163	0.610
	Total prevalence of chronic pain (post-ICU) ^{c,d,f,g}	101	50.0	22	61.1	79	47.6	1.7	0.8	3.6	0.144	0.610
	Total prevalence of chronic non-ICU-related pain ^{c,f}	34	16.3	11	30.6	23	13.9	2.7	1.2	6.3	0.018	0.145
	Total prevalence of chronic ICU-related pain ^{d,g}	67	33.2	11	30.6	56	33.7	0.9	0.4	1.9	0.714	0.714

OR = odds ratio.

^aFive subjects were excluded from the analysis because of missing data.

^bPain-free subjects (relieved pain).

^cChronic non-ICU-related pain (CNIRP).

^dMixed chronic ICU-related pain (CIRP).

^ePain-free subjects.

^fNew CNIRP.

^gNew CIRP.

Odds ratio with the respective 95% CI and raw p values (p_{raw}). Additionally, Bonferroni-Holm corrected p values are listed (p_{adj}). Boldface values indicate p < 0.05.

TABLE 3. Estimated Marginal Means (X̄) and 95% CI From the Generalized Estimating Equation Models Comparing Patients With Severe Sepsis or Septic Shock, Nonseptic Patients, and Healthy Controls (Models C_{Ave||Inter})

Outcome		SP (n = 37)				NSP (n = 170)				CON (n = 46)				
		X̄	95% CI			X̄	95% CI			X̄	95% CI			
Average pain	DC	3.53	2.71	4.35	< 0.001	3.35	2.91	3.78	< 0.001	0.760	0.491	1.10	0.62	1.58
	M6	2.52	1.82	3.22	0.003	1.93	1.57	2.28	0.031	0.156	0.084			
Pain interference	DC	39.02	29.28	48.75	< 0.001	36.10	31.02	41.18	< 0.001	0.670	0.815	6.14	0.75	11.54
	M6	27.37	19.08	35.65	< 0.001	26.56	21.83	31.30	< 0.001	0.967	0.886			

SP = septic patients, NSP = nonseptic patients, CON = healthy control, DC = 4 weeks after ICU discharge, M6 = 6 months after ICU discharge.

^aModels C_{Ave||Inter}: septic patients (SP) vs nonseptic patients (NSP) vs healthy control (CON) (adjusted for age and sex).

^bModels A_{Ave||Inter}: SP vs NSP (adjusted for age and sex).

^cModels B_{Ave||Inter}: SP vs NSP (adjusted for age, sex, and severity of illness: length of stay ICU, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, sum of organ dysfunctions).

Data are listed for timepoints (4 wk after ICU discharge and 6 mo after ICU discharge) and groups. In case of comparisons to controls first survey data (p_{CON}) Dunnett's method for p value adjustment was used. In case of comparisons between SP and NSP (models A_{Ave||Inter}: p_{SPvsNSP}; models B_{Ave||Inter}: p_{adj}), p values were not adjusted for multiple comparisons. Boldface values indicate p < 0.05.

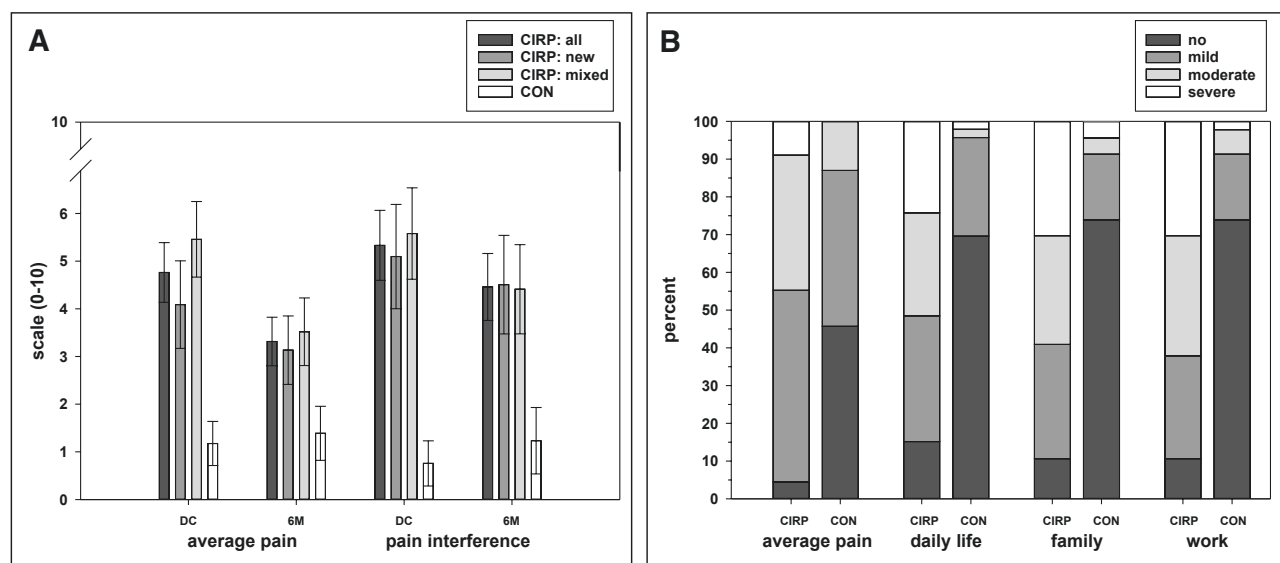


Figure 2. **A**, Estimated marginal means (adjusted for age and sex) and 95% CIs of average pain ratings and interference scores (for graphical reasons divided by 10) 4 wk after ICU discharge (DC) and 6 mo after ICU discharge (M6) for all patients with chronic ICU-related pain (CIRP: all), patients with new CIRP (CIRP: new) and mixed CIRP (CIRP: mixed) and controls (models $D_{\text{AvePain}}^{\text{allInter}}$ and $E_{\text{AvePain}}^{\text{allInter}}$). **B**, Percentage of patients with CIRP 6 mo after ICU discharge and controls (data from the first survey) reporting no, mild, moderate, and severe average pain ratings and pain interference with daily life, family, and work.

severe sepsis. Another difference is that cardiothoracic patients were not entered in the study of Battle et al (12). In parallel, we found no differences in pain intensities and interference with pain between both groups. However, in our models inflammatory variables during ICU were significantly associated with average pain rating and interference rating. We hypothesize that both factors (sepsis and, e.g., C-reactive protein as marker for inflammation in ICU [39]) are surrogate measures for massive inflammatory processes. Nevertheless, C-reactive protein as a continuous measure has more predictive power in a linear model when both variables are entered. Thus, the findings are not contradictory, but rather highlight the role of inflammation in the development of chronic pain after critical care. Nonetheless, C-reactive protein and leucocytes did not even account for 5% of the variance in average pain ratings and interference ratings, indicating only a marginal contribution of inflammatory processes for the development of chronic pain after critical care.

General Prevalence of CIRP

Taken together, 33.2% of all former ICU patients in our study reported clinically relevant pain associated with the ICU stay. This is in the range of prior studies directly focusing on the incidence of chronic pain associated with critical care (12, 13). In addition, compared with international and German population data we found markedly increased prevalence rates of chronic pain in our patient sample (40, 41).

General Pain Intensity and Interference With Pain

A high percentage of patients with CIRP (45%) reported moderate to severe pain intensities 6 months after ICU_{DC}. In line with that, about 60% of the CIRP patients reported having

moderate to severe interference with pain in daily life, family activities, and work. Previous studies reported lower incidences of moderate to severe pain and pain interference. One reason may be that one study solely focused on chest pain (42). Another reason may be the difference in time elapsed from ICU_{DC} (43), since pain seems to decrease over time (13). In conclusion, patients with CIRP do not only report high pain intensities but also report a high burden of pain.

Strengths and Limitations

One strength of our study is that we prospectively included SP and NSP patients. Another strength was the comprehensive assessment of pain 6 months after ICU_{DC} and prior to critical care. This allowed a detailed categorization of patients in terms of chronic (ICU-related) pain. Especially, baseline data on chronic pain helped to obtain figures for the prevalence of CIRP. Another advantage of our study is our control sample, which allowed a direct comparison of pain intensities and interference ratings. Our study has some limitations. First, the response rate of our study (20%) was lower than in comparable studies on this topic (30–68%) (12–15). We had problems in recruiting SP, since two thirds of the available patients met exclusion criteria or deceased within the first months. Furthermore, a high number of patients did not respond or reported still being too impaired for study participation. In addition, we contacted patients only once. Second, we cannot exclude a general bias, especially, whether patients with pain problems responded more often to our letter. Third, baseline pain data and ICU_{DC} pain levels were collected retrospectively 6 months after ICU_{DC}. Pain ratings may have been biased through actual pain ratings or memory deficits. Fourth, our control group differed significantly in terms of sex (more females) and age

(younger). To address this issue, we adjusted our models for these variables. Fifth, the majority of our patients had a cardiovascular admission diagnosis (70%). This could be a limiting factor for the generalization of our results to the general population of ICU survivors. Future studies should address broader ICU patient samples, ideally in a multicenter setting. They might consider to assess pre-morbid condition by earlier assessment, for example, by approaching relatives and/or GPs during or immediately after ICU stay.

CONCLUSION

A high percentage of former ICU patients develop chronic highly interfering pain 6 months after ICU_{DC}. According to our results, the prevalence of chronic ICU-related pain, pain intensities, and interference with pain seem not to differ between septic and nonseptic patients. Given the high number of yearly ICU admissions and burden of chronic pain, our study highlights the significance of chronic pain states associated with critical care for patients, clinicians, and healthcare system.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge the support of Katrin Ludewig, MD, Viola Bahr, and Frank M. Brunkhorst, MD, PhD, during the design of the study protocol and initiation of the patient recruitment.

REFERENCES

1. Wunsch H, Angus DC, Harrison DA, et al: Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med* 2008; 36:2787–93, e1
2. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA: Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:1237–1251
3. Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Abu-Hanna A, et al: Determinants of mortality after hospital discharge in ICU patients: Literature review and Dutch cohort study. *Crit Care Med* 2013; 41:1237–1251
4. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al: Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40:502–509
5. Davydow DS, Katon WJ, Zatzick DF: Psychiatric morbidity and functional impairments in survivors of burns, traumatic injuries, and ICU stays for other critical illnesses: A review of the literature. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21:531–538
6. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al: Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010; 304:1787–1794
7. Wolters AE, Slooter AJ, van der Kooij AW, et al: Cognitive impairment after intensive care unit admission: A systematic review. *Intensive Care Med* 2013; 39:376–386
8. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1293–1304
9. Dowdy DW, Eid MP, Sedrakyan A, et al: Quality of life in adult survivors of critical illness: A systematic review of the literature. *Intensive Care Med* 2005; 31:611–620
10. Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al: Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38:1276–1283
11. Rosendahl J, Brunkhorst FM, Jaenichen D, et al: Physical and mental health in patients and spouses after intensive care of severe sepsis: A dyadic perspective on long-term sequelae testing the Actor-Partner Interdependence Model. *Crit Care Med* 2013; 41:69–75
12. Battle CE, Lovett S, Hutchings H: Chronic pain in survivors of critical illness: A retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care* 2013; 17:R101
13. Choinière M, Watt-Watson J, Victor JC, et al: Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: A 2-year prospective multicentre study. *CMAJ* 2014; 186:E213–E223
14. Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, et al: Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Crit Care* 2004; 8:R91–R98
15. Orwelius L, Lobo C, Teixeira Pinto A, et al: Sepsis patients do not differ in health-related quality of life compared with other ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:1201–1205
16. Katz J, Seltzer Z: Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:723–744
17. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, et al: Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology* 2014; 120:1237–1245
18. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al: Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:39–47
19. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS: Factors influencing the development of decubitus ulcers in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001; 29:1678–1682
20. Macrae WA: Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101:77–86
21. Cortright DN, Szallasi A: Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem* 2004; 271:1814–1819
22. de Goeij M, van Eijk LT, Vanelderden P, et al: Systemic inflammation decreases pain threshold in humans in vivo. *PLoS One* 2013; 8:e84159
23. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864–874.
24. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, et al; Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.: Diagnosis and therapy of sepsis: Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine. *Anaesthesist* 2006; 55(Suppl 1):43–56
25. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–829
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373–383
27. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al: Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; 43:1130–1139
28. World Health Organization: International Classification of Procedures in Medicine. Geneva Albany, NY, World Health Organization; distributed by WHO Publications Centre, 1978.
29. Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pflingsten M: Entwicklung und empirische Überprüfung des Deutschen Schmerzfragebogens der DGSS. *Schmerz* 2002; 16:262–270
30. Raspe H, Kohlmann T, Deck R: Grading the severity of back pain (Bp) in a German population. *Arthritis Rheumatism* 1992; 35:S296–S296
31. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, et al: Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992; 50:133–149
32. Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, et al: Pain site and the effects of amputation pain: Further clarification of the meaning of mild, moderate, and severe pain. *Pain* 2001; 91:317–322
33. R-Core-Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing, 2014
34. Halekoh U, Hojsgaard S, Yan J: The R Package geepack for generalized estimating equations. *J Stat Software* 2006; 15:1–11.
35. Yan J, Fine J: Estimating equations for association structures. *Stat Med* 2004; 23:859–874; discussion 875
36. Yan J: geepack: Yet another package for generalized estimating equations. *R-News* 2002, 2/3:12–14.

37. Zeger SL, Liang KY: Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; 42:121–130
38. Lenth RV. Least-Squares Means: The R package lsmeans. *J Stat Softw* 2016; 69:1–33
39. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, et al: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:101–108
40. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al: Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10:287–333
41. Hauser W, Schmutzer G, Hilbert A, et al: Prevalence of chronic disabling non - cancer pain and associated demographic and medical variables: A cross-sectional survey in the general German population. *Clin J Pain* 2015; 31:886–892
42. Lahtinen P, Kokki H, Hynynen M: Pain after cardiac surgery: A prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology* 2006; 105:794–800
43. Gjeilo KH, Klepstad P, Wahba A, et al: Chronic pain after cardiac surgery: A prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:70–78

2.2 Manuskript 2: Somatosensory Functions in Survivors of Critical Illness.

2.2.1 Literaturangabe und Darstellung der Arbeitsanteile aller Autoren

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiß, T. & Meißner, W. (2017). Somatosensory Functions in Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med*, 45(6), e567-e574.

Status

Veröffentlicht in *Critical Care Medicine* (Impact Factor 2017/18: 6.63)

Darstellung des Eigenanteils

Der Erstautor war in Teilen an der Entwicklung und Konzeption der Studie beteiligt. Insbesondere die Erstellung des Studienprotokolls und die Zusammenstellung der Studienmaterialien erfolgten mehrheitlich durch diesen. Die Literaturrecherche im Rahmen der Studie erfolgte überwiegend durch den Erstautor. Die Patientenakquise, inklusive Screening, wurde mehrheitlich und die Probandenakquise überwiegend durch den Erstautor getragen. Die Datenerhebung wurde vollständig und die Dokumentation überwiegend vom Erstautor durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte vollständig und die Interpretation der Ergebnisse überwiegend durch den Erstautor. Die Manuskripterstellung und Überarbeitung gemäß den Anmerkungen der Co-Autoren wurde vollständig vom Erstautor durchgeführt. Die Revision des Manuskriptes nach Peer-Review erfolgte überwiegend durch den Erstautor.

Darstellung des Anteils der anderen Autoren*Entwicklung und Konzeption der Studie*

überwiegend durch Meißner, W. und Weiß, T.

Erstellung des Studienprotokolls und ethische Regularien

alle Co-Autoren, insbesondere Götz, T.

Literaturrecherche

in Teilen von Meißner, W. und Weiß, T.

Patientenakquise

in Teilen von Götz, T., Günther, A. und Meißner, W.

Probandenakquise

in Teilen von Götz, T.

Klinische Unterstützung

Günther, A. und Meißner, W.

Interpretation der Ergebnisse

in Teilen Meißner, W. und Weiß, T.

Korrektur des Manuskriptes

alle Co-Autoren

Hilfestellung bei der Revision

Götz, T., Meißner, W. und Weiß, T.

2.2.2 Manuskript

Somatosensory Functions in Survivors of Critical Illness

Philipp Baumbach^{1,2}; Theresa Götz, PhD^{1,3}; Albrecht Günther, MD, PhD³; Thomas Weiss, MD, PhD⁴; Winfried Meissner, MD, PhD²

Objectives: There is growing evidence for increased levels of pain and reduced health-related quality of life in survivors of critical illness. Recent studies showed marked small nerve fiber pathology in critically ill patients, which may contribute to chronic pain states and reduced physical recovery after ICU discharge. Primary objective of this study was the comparison of somatosensory functions between survivors of critical illness 6 months after ICU discharge

and controls. In post hoc analyses, we aimed to identify associations between small fiber deficits, pain, health-related quality of life, and clinical data.

Design: Cross-sectional study.

Setting: Study in critical illness survivors.

Patients: Critical illness survivors ($n = 84$) and controls ($n = 44$).

Interventions: None.

Measurements and Main Results: Somatosensory functions were assessed with validated quantitative sensory testing. Pain and pain-related disability were assessed with the chronic pain grade questionnaire. Health-related quality of life was assessed by means of the Short Form-36. Compared with controls, former patients showed significantly increased thermal detection thresholds and more abnormal values in thermal testing, indicating reduced small fiber functioning. In addition, compared to patients without significant small fiber deficits ($n = 46$, 54.8%), patients with significant small fiber deficits ($n = 38$, 45.2%) reported higher average pain intensity, pain-related disability, and reduced physical health-related quality of life in the SF-36.

Conclusions: A large portion of former critically ill patients show small fiber deficits which seem to be associated with increased pain and reduced physical health-related quality of life. Screening of somatosensory functions in the (post-) acute setting could possibly help to identify patients at risk of long-term impairments. (*Crit Care Med* 2017; 45:e567–e574)

Key Words: critical care; nerve fibers; pain; sensation/abnormalities; sensory thresholds

¹Integrated Research and Treatment Center, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena University Hospital, Jena, Germany.

²Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Jena University Hospital, Jena, Germany.

³Biomagnetic Center, Hans-Berger-Klinik for Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁴Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University of Jena, Jena, Germany.

Drs. Weiss and Meissner contributed equally. The data were collected at the Center for Sepsis Control and Care at Jena University Hospital. All authors contributed to the conception of the study. Data collection and analysis were performed by Mr. Baumbach. All authors substantially supported the analysis and interpretation of the results and contributed to the compilation of the final work.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Supported, in part, by grants from the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) via the integrated research and treatment Center for Sepsis Control and Care (FKZ: 01EO1002). Mr. Baumbach and Dr. Götz were funded in full by the Center for Sepsis Control and Care.

Mr. Baumbach's institution received from the German Ministry of Education and Research (BMBF) via the integrated research and treatment Center for Sepsis Control and Care (FKZ: 01EO1002). Dr. Günther received funding from Daichii Sankyo (speaker honorary, travel expenses), Boehringer Ingelheim (speaker honorary), and Pfizer (speaker honorary). Dr. Weiss and his institution received funding from Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany, FKZ: 01EO1002. Dr. Meissner's institution received funding from BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung), and he disclosed funding from Medicines Company, Mundipharma, AxelRX. He received funding from Menarini, BioQ Pharma, Grunenthal.

Address requests for reprints to: Philipp Baumbach, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Jena University Hospital, Am Klinikum 1, DE-07747 Jena, Germany. E-Mail: Philipp.Baumbach@med.uni-jena.de

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000002309

Many survivors of critical illness face severe long-term health impairments and decrements in health-related quality of life (HRQOL) (1). These multifaceted impairments were recently described as postintensive care syndrome (2). We could show that about one third of former patients develop chronic ICU-related pain (3), which was in line with other studies showing high prevalences of pain in former critically ill patients (4, 5). Alterations in somatosensory functions after critical illness may play a crucial role in the development of chronic pain states including neuropathic

pain conditions (6, 7). Although there are many studies on electrophysiologic changes in large fibers after critical illness, only a small number of studies focused on small fiber functioning. Three recent studies found severe small fiber pathology in critically ill patients using skin biopsies (6–8). Nonetheless, follow-up data were reported only in a small number of patients (6, 8). The German Research Network on Neuropathic Pain (Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz) provides a standardized and noninvasive quantitative sensory testing (QST) procedure for the assessment of sensory loss or gain in all relevant somatosensory submodalities (9, 10). Especially, increased thermal detection thresholds indicate abnormalities in small myelinated A-delta-fibers and unmyelinated C-fibers. Generally, thermal thresholds are correlated to intraepidermal nerve fiber density (IENFD) obtained by skin biopsies as standard diagnostic tool for small fiber neuropathy (for overview [11]). The primary objective of the study was the comparison of QST parameters between former critically ill patients 6 months after ICU discharge and controls. In post hoc analyses, we compared pain ratings, HRQOL, and clinical data between patients with or without small fiber deficits (SFD).

MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the local Ethics Committee (2969-11/10) and is part of a larger clinical trial (DRKS00000735). Parts of the questionnaire data were recently published in (3). In the present article, we report the data of the patients who underwent QST.

Participants

Patients were recruited from the surgical and mixed ICUs of Jena University Hospital between September 2011 and December 2014. During ICU stay and after ICU discharge, we screened for the following inclusion criteria: age between 18

and 85, minimum length of stay in ICU for 24 hours, sufficient German language skills, written and informed consent according to the Declaration of Helsinki. Exclusion criteria were diagnosed diabetes mellitus (International Classification of Diseases, 10th Edition coding E10-E14) (preexisting), diagnosed neuropathies independent from the ICU stay, diagnosed dementia/mild cognitive impairment, psychiatric comorbidities, intracerebral hemorrhage, previous or acute history of cerebral ischemia or major disorders of the central nervous system. In addition, controls without any prior ICU stay were recruited by local advertisement. Except for the ICU stay, the same inclusion and exclusion criteria were applied.

Setting

Patients were contacted 6 months after ICU discharge via mail (Fig. 1). If participants gave informed consent at our study center, somatosensory functions were assessed by standardized QST. After the visit, the participants received questionnaires and were instructed to complete and send back the questionnaires as soon as possible. All participants received remuneration (6 Euros/hr and additional travel costs).

QST

QST comprises several psychophysical tests to assess somatosensory functions. Standardized nociceptive and non-nociceptive thermal and mechanical stimuli are applied to a specific body site. Based on the reactions of the subject, increased detection thresholds indicate a “loss of function,” whereas reduced thresholds for nociceptive stimuli or the induction of pain via non-nociceptive stimuli indicate a “gain of function.” QST is increasingly used in scientific studies (12), and its value for assessing somatosensory deficits was confirmed in several research studies (11). In addition, the International Association of Pain’s NeuroPain Special Interest Group consensus recommends the use of QST for monitoring somatosensory deficits (11). The QST protocol of the DFNS used in this study, originally developed for neuropathic pain states (9, 10), is an extensively standardized and validated method for assessing all relevant somatosensory submodalities. In seven different tests, 13 QST parameters are assessed, allowing the evaluation of the function of different nerve-fiber types (13) (Table 1; Supplement I, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C384>). One investigator of the certified QST laboratory of the Department for Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University Jena, assessed somatosensory functioning at the dorsum of both hands in a quiet, air-conditioned (21–23°C) room. The hand region was chosen because it is easily accessible and normative data exist (14). Data preparation strictly followed the protocol of the DFNS (9, 10). According to Magerl

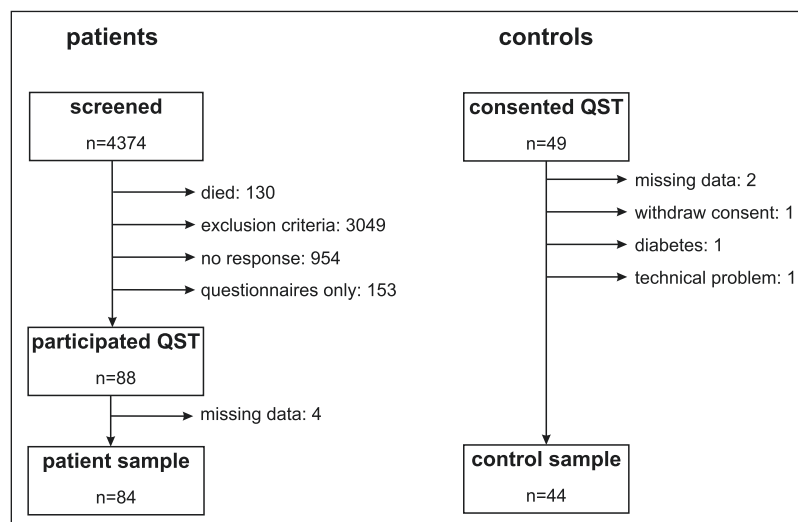


Figure 1. Flowchart for the patient recruitment. Patients were screened during ICU stay and ICU discharge. Survivors meeting our inclusion/exclusion criteria were contacted 6 mo after ICU discharge and invited for quantitative sensory testing (QST). A subgroup of patients exclusively participated in the postal survey. Further, we entered 49 controls in our study. One control showed extreme signs of hyperalgesia (QST according to DFNS protocol could not be performed).

TABLE 1. Overview of the 13 Quantitative Sensory Testing Parameters, the Corresponding Nerve Fibers (Fiber), and Test Instruments

Quantitative Sensory Testing Parameters	Fiber	Test Instrument
Thermal tests		
Cold detection threshold	A δ	Peltier thermode sized 30 × 30 mm (TSA-II NeuroSensory Analyzer, Medoc, Ramat Yishai, Israel)
Warm detection threshold	C	
Thermal sensory limen	A δ , C	Computer assisted application of ramped warm and cool stimuli (1°C/s) with baseline temperature of 32°C
Paradoxical heat sensations	A δ , C	Stimuli are terminated when the subject presses a button (e.g., first perception of cooling)
Cold pain threshold	A δ , C	
Heat pain threshold	A δ , C	CDT: mean of three consecutive cooling measurements; WDT: mean of three consecutive warming measurements
Mechanical tests		
Pressure pain threshold	A δ , C	Pressure algometer (SOMEDIC, Sollentuna, Sweden)
Mechanical pain threshold	A δ , C	
Mechanical pain sensitivity	A δ , C	Ramped PinPrick stimulators (8–512 mN) (MRC Systems, Heidelberg, Germany)
Wind-up ratio	A δ , C	
Dynamic mechanical allodynia	A β	Standardized brush (Somedic, Sweden), a cotton wisp and a standardized cotton wool tip
Mechanical detection threshold	A β	Ramped von-Frey filaments (0.25–512 mN) (Marstock, Schriesheim, Germany)
Vibration detection threshold	A β	Rydel-Seiffer tuning fork (64 Hz, 8/8)

CDT = cold detection threshold, WDT = warm detection threshold.

As proposed by Maier et al (15), subjects were rated as exhibiting significant small fiber deficits, if they showed abnormal values (z values below -1.96) in cold and/or warm detection thresholds in one or both hands.

et al (14), we Z-standardized every single QST parameter for every participant via German, site-specific (hand), age- and sex-stratified DFNS reference data (for details, see Supplement I, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C384>). Standardization allows a correction for effects of the body site, age, and sex, as well as a direct comparison between QST parameters (population mean = 0, population SD = 1). A standardized value of zero indicates normal function, negative values indicate a loss of function, and positive values indicate a gain of function.

Questionnaires

Pain Ratings. We used the German version of the chronic pain grade (CPG) questionnaire (16, 17) as part of the German Pain Questionnaire (18). Average pain intensity in the past 4 weeks was assessed on an 11-point numeric rating scale (NRS, 0 = no pain to 10 = worst imaginable pain). The pain-related disability score was defined as mean of three items assessing the extent of how much pain interfered with daily living, recreational/social activities, and work within the last 3 months (11-point NRS, 0 = no interference to 10 = most severe interference) (16, 17). In addition, the number of days with disability due to pain was assessed. Finally, the CPG according to von Korff et al (17) was derived.

HRQOL. HRQOL within the last 4 weeks was measured by means of the SF-36, a self-administered questionnaire (19). It is validated in normal populations and after critical illness (19, 20). Its 36 questions cover eight domains of physical and mental health: physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain, general health, vitality, social functioning (SF), role emotional, and mental health. Domain scores and the higher order Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary were Z-standardized via German, age- and sex-stratified normative values (21, 22). This method allows a direct comparison of all scores, with 0 as the population mean and 1 as population SD.

Clinical Data

To describe patients, we collected comprehensive data on illness severity, inflammatory parameters, and hospital stay from the electronic patient records in the ICU (COPRA System GmbH, Berlin, Germany) and general ward (SAP, Wall-dorf, Germany) (Table 2; Supplement II, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/C385>).

Statistical Analyses

Group differences between patients and controls for every Z-standardized QST parameter were analyzed via generalized estimating equations using R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (27) and geepack (28–30). This

TABLE 2. Clinical Baseline Data for the Total Number of Patients and for Patient Subgroups With or Without Small Fiber Deficits (Yes/No)

Parameter	All Patients (n = 84)			SFD: Yes (n = 38)			SFD: No (n = 46)			p ^a
	Median	Q ₁	Q ₃	Median	Q ₁	Q ₃	Median	Q ₁	Q ₃	
Age (yr)	64.00	56.00	69.75	63.50	54.00	69.00	64.00	56.75	71.00	0.384
Acute physiology and chronic health evaluation II (23)	16.00	13.00	20.00	17.00	14.00	22.00	15.50	11.00	20.00	0.098
Body height (cm)	174.00	165.00	180.00	175.50	167.25	180.00	172.50	164.50	180.00	0.410
Body weight (kg)	80.00	70.00	85.00	80.00	71.75	86.25	75.00	68.00	86.25	0.210
Body mass index	25.64	23.46	29.28	26.51	23.87	29.34	25.51	23.15	29.21	0.478
Charlson Combined Comorbidity Index (24)	4.00	3.00	5.00	4.00	3.00	5.00	4.00	2.75	5.25	0.791
C-reactive protein ^b (mg/L)	186.00	139.75	266.25	212.00	144.25	311.00	180.00	135.25	227.25	0.128
Leucocytes ^b (Gpt/L)	15.85	11.53	21.50	17.20	12.35	21.85	14.45	11.35	21.50	0.287
LOS _{Hospital} (d)	20.00	15.00	31.25	21.00	15.75	36.50	20.00	14.00	26.50	0.304
LOS _{ICU} (d)	4.83	3.79	12.20	6.02	3.80	19.56	4.81	3.66	8.27	0.241
Mechanical ventilation (hr)	16.25	5.48	81.33	16.75	4.34	82.90	14.92	5.67	87.29	0.828
Post ICU (mo)	6.00	5.00	7.00	6.00	5.00	6.50	6.00	5.00	7.00	0.413
Organ dysfunction (n)	2.00	1.00	3.00	2.00	1.00	3.00	2.00	1.00	3.00	0.981
Surgical procedures (n) (25)	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00	2.00	0.712
Parameter (category)	n	%		n	%		n	%		p^c
Critical illness polyneuropathy (yes)	3	3.60		0	0.00		3	6.50		0.248
ICU readmission (yes)	4	4.80		3	8.10		1	2.20		0.319
Prior ICU stay (yes)	24	28.90		14	37.80		10	21.70		0.145
Sepsis (yes)	24	28.60		13	34.20		11	23.90		0.339
Sex (male)	61	72.60		30	78.90		31	67.40		0.326
Surgery (yes)	77	91.70		34	89.50		43	93.50		0.696

LOS = length of stay, Q_{1/3} = first and third quartile, SFD = small fiber deficits.

^aResulting from Mann-Whitney *U* tests.

^bMaximum during ICU stay.

^cResulting from χ^2 tests.

Sepsis represents presence of severe sepsis or septic shock according to American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine criteria (26). The *p* values (*p*) result from the comparisons between patients with or without small fiber deficits.

technique is appropriate for clustered data (i.e., QST parameters of right and left hand) and produces robust parameter estimates and ses (31). For a detailed description of the procedure, see Supplement II (Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/C385>).

Absolute Z-standardized QST parameters outside the 95% CI (*z* value, < -1.96 or > 1.96) are interpreted as abnormal. As proposed by Maier et al (15), subjects were rated as exhibiting significant SFD, if they showed *z* values below -1.96 in cold and/or warm detection thresholds in one or both hands. We used a logistic regression model to compare the existence of SFD between patients and controls and report the odds ratio (OR) with the 95% CI.

Post Hoc Analyses

Questionnaire Data. The average pain intensity, pain-related disability scores, and SF-36 scores 6 months after ICU discharge were compared between patients with or without SFD using Mann-Whitney *U* tests. In addition, we used a logistic regression model to compare the number of patients reporting high-disability CPG (CPG \geq 3; for details, see Supplement II, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/C385>) between both patient groups and report the OR with the 95% CI. The same approaches were used for comparing patients and controls.

Clinical Data. To assess whether small fiber abnormalities were related to clinical data, continuous clinical parameters

were compared between patients with or without SFD using Mann-Whitney *U* tests. For dichotomous clinical variables, we used χ^2 tests.

We applied a significance level of 5% and we report two-sided *p* values. In case of multiple group comparisons, *p* values were adjusted using Bonferroni-Holm correction. For the analysis, we used R (version 3.2.0; R Foundation for Statistical Computing) (27) and SPSS (version 22.0; IBM Corp., Armonk, NY).

RESULTS

Study Sample

The recruitment of patients and controls is shown in Figure 1. Eighty-four patients (27.4%, female) were included in the final analysis. For a complete list of clinical data, see Table 2 and Supplement II (Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/C385>). Median age of the control sample (55, Q_1 :44, Q_3 :65) was significantly lower compared to patients ($p = 0.001$). The proportion of females (50%) was significantly higher in the controls ($p = 0.012$).

QST

The results of the QST are depicted in Figure 2A. Compared with healthy controls, patients showed significantly

increased thermal detection thresholds (cold detection threshold, warm detection threshold, thermal sensory limen), indicating reduced small fiber functioning (Supplement II, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/C385>). Significantly more patients ($n = 38$, 45.2%) than controls ($n = 9$, 20.5%) showed SFD in thermal QST (OR, 3.21; 95% CI, 1.37–7.51; $p = 0.007$). Similar results were obtained in a multiple logistic regression model adjusting for age and sex (OR, 3.47; 95% CI, 1.38–8.72; $p = 0.008$).

Post Hoc Analyses

Questionnaire Data. Patients with SFD reported significantly higher average pain intensity, pain-related disability scores, and significantly reduced PCS, PF, RP, and SF compared to patients without SFD (Fig. 2B). In addition, significantly more patients with SFD ($n = 14$, 37.8%) reported high-disability CPG compared to patients without SFD ($n = 5$, 11.1%; OR, 4.87; 95% CI, 1.55–15.27; $p = 0.007$).

Differences to control data are depicted in Figure 2B and Supplement II (Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/C385>).

Clinical Data. None of the clinical parameters differed significantly between patients with or without SFD (Table 1).

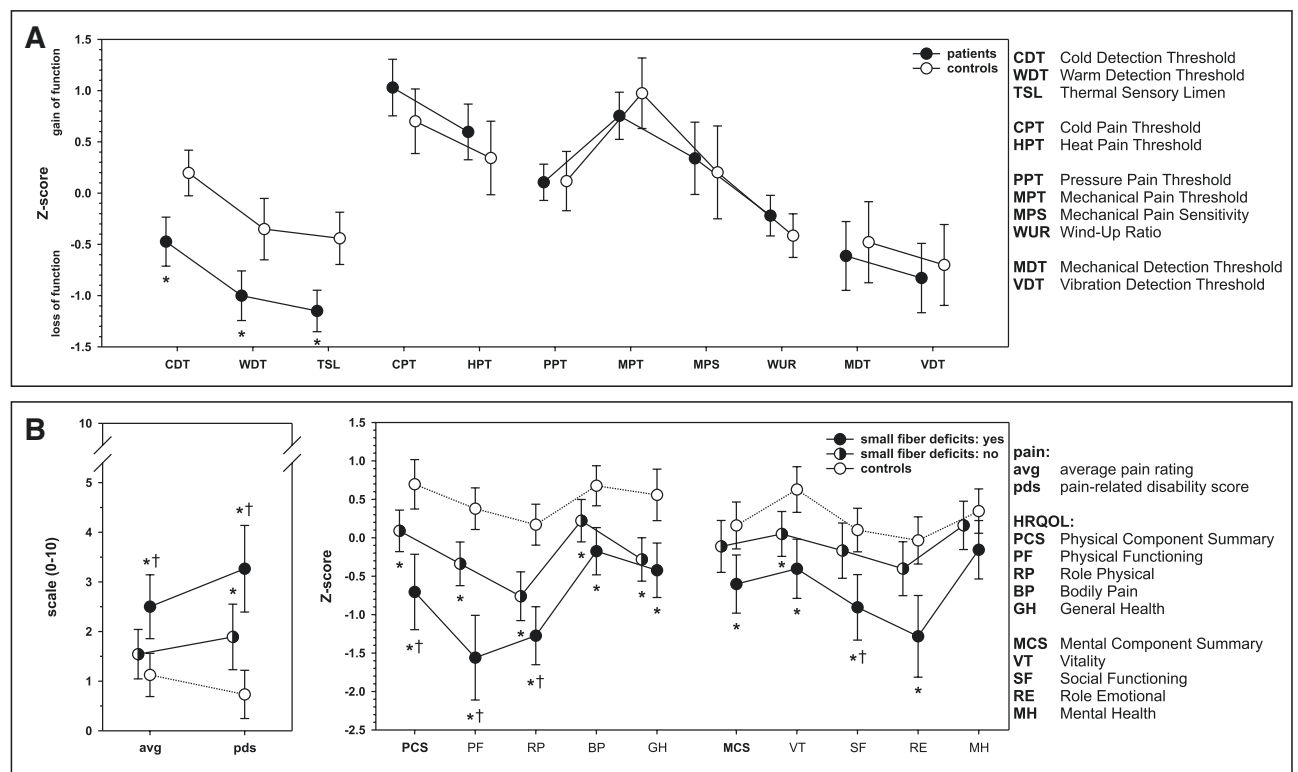


Figure 2. A, Marginal means of standardized quantitative sensory testing (QST) values using German age- and sex-stratified reference data resulting from generalized estimating equations (GEE) for patients ($n = 84$) and controls ($n = 44$). Negative z scores indicate deficits and positive z scores indicate gain of somatosensory function. **B**, Mean profile of the questionnaire data 6 mo after ICU discharge for patients with ($n = 38$, 45.2%) and without small fiber deficits (SFD) ($n = 46$, 54.8%). Error bars indicate the 95% CI of the mean. Significant differences between patient groups (with or without SFD) and controls are marked with * and significant differences between patients with or without SFD are marked with †. *p* values were adjusted for multiple group comparisons using Bonferroni-Holm correction.

DISCUSSION

This study assessed somatosensory functions with a standardized QST procedure in former critically ill patients and controls. Compared to controls, patients showed significantly increased thermal detection thresholds indicating reduced small fiber function. Significantly more patients than controls showed SFD (45.2% vs 20.5%). Furthermore, in post hoc analyses, SFD in patients was associated with significantly higher average pain intensity, pain-related disability, and significantly reduced physical HRQOL.

QST

In our sample, 45.2% of the patients showed SFD by means of thermal testing. One study found abnormal thermal detection thresholds in six out of 22 patients (27%) at a median of 42.5 months after ICU discharge (32). In another study on long-term survivors of acute respiratory distress syndrome, the majority of patients showed sensory deficits in a neurologic examination with different bedside tests 36 months after ICU discharge (33). In three recent studies, the small fiber status in acute and postacute critically ill patients was assessed by means of skin biopsies. In the first study (6), severe, nonlength dependent loss of IENFD was reported in all patients. In the second study (7), a significant decrease of IENFD throughout the ICU stay and abnormal values in eight of 11 patients (72%) was shown. In the third study, IENFD was also significantly reduced 1 and 2 weeks after onset of sepsis (8). After the first week, 34% of the patients showed abnormal values compared with international normative reference data. However, direct comparisons with our results are complicated because of methodologic differences. First, these studies took place in the (post-) acute critical care setting and focused on neurologic (6, 7) or septic patients (8). Second, follow-up data were available only in a small number of patients. Further, we used noninvasive QST instead of skin biopsies. In general, especially thermal testing in QST is correlated to IENFD (11), and one study found that 93% of all patients with abnormal thermal thresholds showed reduced IENFD (34). Nonetheless, other studies could not find significant associations between both methods (35, 36).

None of the other QST parameters differed significantly between patients and controls. Other studies found 16–83% of the patients with abnormal nerve conduction parameters indicating large-fiber abnormalities (33, 37). This difference may result from methodologic differences, different testing areas, varying follow-up intervals, and composition of patient samples.

Post Hoc Analysis

Questionnaire Data. Six months after ICU discharge, we found significantly higher levels of pain, pain-related disability, and significantly reduced PF in patients with SFD compared to patients without. Similar results were obtained in linear models adjusting for retrospective pain and HRQOL ratings prior to ICU admission as covariates (patients also received a retrospective version of the questionnaires 6 mo after ICU discharge for the time prior to ICU admission and directly after

ICU discharge; **Supplement III**, Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/C386>). The general decline in HRQOL and the increased levels of pain in patients are in line with previous studies on HRQOL (for review, see [1]) and pain in critical illness survivors (4, 5, 38).

Taken together, we hypothesize a link between impaired somatosensory functioning, pain, and poor or slowed physical recovery. Our QST findings may be indicative of small fiber neuropathy. In line with that, some of the follow-up patients in the study of Latronico et al (6) reported typical signs of neuropathy like burning pain and sensory loss. Further, in a recent study on patients with polyneuropathy (39), abnormal QST and IENFD findings were associated with higher levels of pain interference and reduced HRQOL. Generally, chronic pain, PF, and HRQOL are interrelated (19, 40, 41). Recently, a screening tool for the prediction of physical disability after ICU discharge was developed (42), for example, including educational level and impaired core stability in the ICU. In line with our results, QST in the early phase after ICU discharge may have additional predictive value for the identification of high-risk patients. These may profit from specific rehabilitation to reduce or prevent long-term pain and physical impairments (42, 43).

Clinical Data. None of our clinical parameters differed significantly between patients with or without SFD. In the aforementioned study, septic patients showed marked SFD and all these patients were diagnosed with critical illness polyneuropathy (CIP) (8). In our study, only three patients had the diagnosis CIP, confirmed electrophysiologically within clinical routine. Thus, subgroup analysis could not be performed. Nonetheless, we hypothesize similar pathomechanisms and risk factors for SFD like in CIP. In the present literature, many factors (e.g., multiple organ failure, sepsis, neurotoxic factors, proinflammatory cytokines) are discussed (6, 44) but further research is needed.

Limitations

Despite our exclusion criteria (diabetes mellitus and preexisting neuropathies), we cannot exclude that somatosensory dysfunction, at least in some of the patients, existed before ICU admission. There are only limited possibilities to obtain baseline data on somatosensory status, for example, skin biopsies in the very first hours of the ICU stay or in patients with a high risk of ICU admission. We hypothesize that our results base on similar pathomechanisms like the findings in the aforementioned studies on IENFD in critically ill patients (6–8). In addition, in the subpopulation of cardiovascular patients, (pre-) diabetes and/or the metabolic syndrome may have influenced QST. In post hoc analyses, we could not find an association between body mass index and alterations in somatosensory functions. Other influencing factors may be nerve damage due to surgery (e.g., harvesting of arteria radialis for bypass surgery), chemotherapy, or radiation therapy. However, in multivariate post hoc analysis, we found no significant differences in QST parameters between patients with or without these medical procedures.

Our control sample was significantly younger, and the proportion of females was significantly higher than in our patient sample. To address this, QST parameters (as part of the standard procedure) and HRQOL were standardized using age- and sex-stratified reference data (raw HRQOL data are depicted in Supplement III, Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/C386>). As a cross check for pain and pain-related disability, age and sex were entered as covariates in linear models (Supplement III, Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/C386>). In these models, both covariates did not reach significance. Importantly, main results remained significant.

Due to our exclusion criteria, many of the screened patients were not eligible for the study. In addition, the response rate in our study was low, mainly because we contacted patients only once. Thus, our final study sample may not reflect the typical population of critical illness survivors.

CONCLUSIONS

A large proportion of critical illness survivors showed marked SFD in standardized QST 6 months after ICU discharge. Patients with these deficits seem to be at higher risk of increased levels of pain, pain-related disability, and decreased physical HRQOL compared to patients without these deficits. Future studies should address the predictive value of QST for pain and long-term physical impairments after ICU and the potentially beneficial effects of rehabilitation in patients at risk. In addition, the pathomechanisms leading to somatosensory deficits during critical illness should be addressed to enable the development of neuroprotective interventions.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge the support of Katrin Ludewig, MD, Viola Bahr, and Frank M. Brunkhorst, MD, PhD, during the design of the study protocol and initiation of the patient recruitment. We thank Claudia Weinmann for supporting us with English language editing.

REFERENCES

- Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, et al: Quality of life after intensive care: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2010; 38:2386–2400
- Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al: Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40:502–509
- Baumbach P, Götz T, Günther A, et al: Prevalence and characteristics of chronic intensive care-related pain: The role of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2016; 44:1129–1137
- Battle CE, Lovett S, Hutchings H: Chronic pain in survivors of critical illness: A retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care* 2013; 17:R101
- Soliman IW, de Lange DW, Peelen LM, et al: Single-center large-cohort study into quality of life in Dutch intensive care unit subgroups, 1 year after admission, using EuroQoL EQ-6D-3L. *J Crit Care* 2015; 30:181–186
- Latronico N, Filosto M, Fagoni N, et al: Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS One* 2013; 8:e75696
- Skorna M, Kopacik R, Vlckova E, et al: Small-nerve-fiber pathology in critical illness documented by serial skin biopsies. *Muscle Nerve* 2015; 52:28–33
- Axer H, Grimm A, Pausch C, et al: The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2016; 20:64
- Rolke R, Baron R, Maier C, et al: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123: 231–243
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al: Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10:77–88
- Backonja MM, Attal N, Baron R, et al: Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 2013; 154:1807–1819
- Birklein F, Sommer C: Pain: Quantitative sensory testing—a tool for daily practice? *Nat Rev Neurol* 2013; 9:490–492
- Mucke M, Cuhls H, Radbruch L, et al: Quantitative sensory testing (QST). English version. *Schmerz* 2016 Jan 29. [Epub ahead of print]
- Magerl W, Krumova EK, Baron R, et al: Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 151:598–605
- Maier C, Baron R, Tölle TR, et al: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150:439–450
- Klasen BW, Hallner D, Schaub C, et al: Validation and reliability of the German version of the chronic pain grade questionnaire in primary care back pain patients. *Psychosoc Med* 2004; 1:Doc07
- Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, et al: Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992; 50:133–149
- Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, et al: Entwicklung und empirische Überprüfung des Deutschen Schmerzfragebogens der DGSS. *Schmerz* 2002; 16:262–270
- Bullinger M: German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med* 1995; 41:1359–1366
- Chrispin PS, Scotton H, Rogers J, et al: Short Form 36 in the intensive care unit: Assessment of acceptability, reliability and validity of the questionnaire. *Anaesthesia* 1997; 52:15–23
- Ellert U, Bellach BM: [The SF-36 in the Federal Health Survey—description of a current normal sample]. *Gesundheitswesen* 1999; 61 Spec No:S184–S190
- Ellert U, Kurth BM: [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2004; 47: 1027–1032
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–829
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373–383
- World Health Organization: International Classification of Procedures in Medicine. Geneva Albany, NY, World Health Organization: distributed by WHO Publications Centre, 1978
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864–874
- R-Core-Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing, 2014
- Halekoh U, Hojsgaard S, Yan J: The R package geeppack for generalized estimating equations. *J Stat Softw* 2006; 15:1–11
- Yan J, Fine J: Estimating equations for association structures. *Stat Med* 2004; 23:859–874; discussion 875
- Yan J: geeppack: Yet another package for generalized estimating equations. *R-News* 2002; 2:12–14

31. Zeger SL, Liang KY: Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; 42:121–130
32. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, et al: Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31:1012–1016
33. Angel MJ, Bril V, Shannon P, et al: Neuromuscular function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Can J Neurol Sci* 2007; 34:427–432
34. Scherens A, Maier C, Haussleiter IS, et al: Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: Comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain* 2009; 13:711–718
35. Holland NR, Stocks A, Hauer P, et al: Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997; 48:708–711
36. Periquet MI, Novak V, Collins MP, et al: Painful sensory neuropathy: Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999; 53:1641–1647
37. Semmler A, Okulla T, Kaiser M, et al: Long-term neuromuscular sequelae of critical illness. *J Neurol* 2013; 260:151–157
38. Choinière M, Watt-Watson J, Victor JC, et al: Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: A 2-year prospective multicentre study. *CMAJ* 2014; 186:E213–E223
39. Lin MT, Lee LJ, Chao CC, et al: Quality of life in polyneuropathy: Association with biomarkers of small fiber impairment. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13:169
40. Torrance N, Smith BH, Lee AJ, et al: Analysing the SF-36 in population-based research. A comparison of methods of statistical approaches using chronic pain as an example. *J Eval Clin Pract* 2009; 15:328–334
41. Gjeilo KH, Klepstad P, Wahba A, et al: Chronic pain after cardiac surgery: A prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:70–78
42. Schandl A, Bottai M, Holdar U, et al: Early prediction of new-onset physical disability after intensive care unit stay: A preliminary instrument. *Crit Care* 2014; 18:455
43. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, et al: Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6:CD008632
44. Zhou C, Wu L, Ni F, et al: Critical illness polyneuropathy and myopathy: A systematic review. *Neural Regen Res* 2014; 9:101–110

2.3 Manuskript 3: Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health- related quality of life.

2.3.1 Literaturangabe und Darstellung der Arbeitsanteile aller Autoren

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiß, T. & Meißner, W. (2018). Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life. *Eur J Pain*, 22(2), 402-413.

Status

Veröffentlicht in *European Journal of Pain* (Impact Factor 2017/18: 2.991)

Darstellung des Eigenanteils

Der Erstautor war in Teilen an der Entwicklung und Konzeption der Studie beteiligt. Insbesondere die Erstellung des Studienprotokolls und die Zusammenstellung der Studienmaterialien erfolgten mehrheitlich durch diesen. Die Literaturrecherche im Rahmen der Studie erfolgte überwiegend durch den Erstautor. Die Patientenakquise, inklusive Screening, wurde mehrheitlich und die Probandenakquise überwiegend durch den Erstautor getragen. Die Datenerhebung wurde vollständig und die Dokumentation überwiegend vom Erstautor durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte vollständig und die Interpretation der Ergebnisse überwiegend durch den Erstautor. Die Manuskripterstellung und Überarbeitung gemäß den Anmerkungen der Co-Autoren wurde vollständig vom Erstautor durchgeführt. Die Revision des Manuskriptes nach erfolgtem Peer-Review erfolgte überwiegend durch den Erstautor.

Im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses wurde der Erstautor für diese Arbeit in der Kategorie „**Klinische Forschung**“ mit dem **2. Preis des Förderpreises für Schmerzforschung 2018** ausgezeichnet. Wissenschaftlicher Träger dieses Preises ist die Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. und Stifter ist die Grünenthal GmbH Aachen.

Darstellung des Anteils der anderen Autoren*Entwicklung und Konzeption der Studie*

überwiegend durch Meißner, W. und Weiß, T.

Erstellung des Studienprotokolls und ethische Regularien

alle Co-Autoren, insbesondere Götz, T.

Literaturrecherche

in Teilen von Meißner, W. und Weiß, T.

Patientenakquise

in Teilen von Götz, T., Günther, A. und Meißner, W.

Probandenakquise

in Teilen von Götz, T.

Klinische Unterstützung

Günther, A. und Meißner, W.

Interpretation der Ergebnisse

in Teilen Meißner, W. und Weiß, T.

Korrektur des Manuskriptes

alle Co-Autoren

Hilfestellung bei der Revision

Götz, T., Meißner, W. und Weiß, T.

2.3.2 Manuskript

ORIGINAL ARTICLE

Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life

P. Baumbach^{1,2}, T. Götz^{1,3}, A. Günther³, T. Weiss⁴, W. Meissner^{1,2}

1 Integrated Research and Treatment Center, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena University Hospital, Germany

2 Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Jena University Hospital, Germany

3 Biomagnetic Center, Hans-Berger-Klinik for Neurology, Jena University Hospital, Germany

4 Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University of Jena, Germany

Correspondence

Philipp Baumbach

E-mail: Philipp.Baumbach@med.uni-jena.de

Funding sources

This work was supported by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), Germany, FKZ: 01EO1002 and 01EC1003B.

Conflict of interest

WM received grants/research support of Pfizer; honoraria or consultation fees from AcelRx Pharmaceuticals, Menarini, BioQ Pharma, Grünenthal, Medicines Company and Mundipharma. WM participates in a company sponsored speaker's bureau of Menarini, Grünenthal, Mundipharma and BioQ Pharma. AG received funding from Daichii Sankyo, Boehringer Ingelheim and Pfizer. Funding had no influence on study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted for publication

16 September 2017

doi:10.1002/ejp.1129

Abstract

Background: There is growing evidence for the development of chronic pain after intensive care. Nonetheless, there is only limited knowledge about factors leading to chronic intensive care-related pain (CIRP). Thus, the primary objective was the identification of predictors of CIRP. Moreover, we aimed to assess the impact of CIRP on patients' health-related quality of Life (HRQOL).

Methods: Comprehensive information on patients' pain before ICU admission and present pain was collected longitudinally by means of the German Pain Questionnaire 6 and 12 months after ICU discharge (ICU_{DC}). In addition, a subsample of patients underwent Quantitative Sensory Testing (QST). We used Generalized Estimating Equations to identify predictors of CIRP with logistic regression models.

Results: In total, 204 patients (197/159 at 6/12 months after ICU_{DC}) were available for the analyses. In the multivariate models, moderate to severe average pain in the 4 weeks after ICU_{DC}, lower age, female sex, increased inflammation and chronic pain conditions and increased levels of anxiety before ICU admission were predictive for CIRP. In addition, small fibre deficits and lower disease severity were associated with CIRP in the QST subsample (81 patients, 77/55 at 6/12 months after ICU_{DC}). Patients with CIRP reported significantly lower HRQOL than patients without CIRP.

Conclusions: Chronic intensive care-related pain is associated with specific decrements in HRQOL. Knowledge about the identified predictors is of clinical and scientific importance and might help to reduce the incidence of CIRP.

Significance: Chronic intensive care-related pain is associated with specific decrements in health-related quality of life. While most of the identified predictors for CIRP can only be considered as risk factors, especially adequate (post-) acute pain management should be studied as preventive strategy.

1. Introduction

A large number of patients are admitted to intensive care units (ICU) yearly. Wunsch (Wunsch et al., 2008) reported a median of 466 ICU admissions per 100.000 inhabitants per year in North America and

Western Europe with large variations across countries (216 in the United Kingdom to 2353 in Germany). Fortunately many patients survive critical illness. In a recent review Brinkman (Brinkman et al., 2013) reported a median 1-year survival of

51% for the total population, with a higher survival in the general ICU-population (76%) compared to elderly or specific subgroups (33-43%). Many survivors of critical illness report a wide range of long-term health impairments recently described as post intensive care syndrome (PICS, (Needham et al., 2012)). There is growing evidence for an increased prevalence of pain in former critically ill patients (Granja et al., 2004; Orwelius et al., 2013; Soliman et al., 2015). In a study by Battle (Battle et al., 2013), 44% of the patients reported new, ongoing pain between 6 and 12 months after ICU discharge (ICU_{DC}). In our patient cohort, 33.1% former critically ill patients reported chronic intensive care-related pain (CIRP) 6 months after ICU_{DC} (Baumbach et al., 2016), and the majority of them suffered from moderate to severe limitations in daily living.

There is only very limited knowledge about the predictors of CIRP (Battle et al., 2013; Choiniere et al., 2014). Generally, numerous factors like painful medical procedures (Puntillo et al., 2014) or prolonged immobilization (Eachempati et al., 2001) provoke acute nociceptive pain in ICU. In addition, nerve injury due to surgery may trigger neuropathic pain (Haroutiunian et al., 2013). Inflammatory processes may play an important role as inflammatory mediators directly and indirectly interact with nociceptors (Zhang and An, 2007) and inflammation decreases pain thresholds (de Goeij et al., 2013) and tolerance (Schistad et al., 2017). The massive nociceptive input during the ICU-stay may trigger long-lasting alterations in nociception, causing chronification of pain (Kyranou and Puntillo, 2012). In addition, there is growing evidence for small fibre pathology in critical illness (Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015; Axer et al., 2016; Baumbach et al., 2017). We and others (Puntillo and Naidu, 2016) hypothesize similar mechanisms in the development of CIRP as in chronic postsurgical pain (CPSP). Several predictors like specific surgical procedures (Fletcher et al., 2015) or psychosocial factors (Hinrichs-Rocker et al., 2009) are discussed. Recent studies underline the important role of pre-existing chronic pain states (Fletcher et al., 2015) and acute postsurgical pain (Choiniere et al., 2014; Fletcher et al., 2015) for the development of CPSP. Thus, the primary endpoint of this study was the identification of predictors of CIRP using multivariate logistic regression models.

In general, critical care survivors report significant decrements in HRQOL (Dowdy et al., 2005; Oeyen et al., 2010; Winters et al., 2010). Since pain is a crucial determinant of HRQOL in population studies

(Bullinger, 1995; Torrance et al., 2009), we additionally aimed to assess the impact of CIRP on HRQOL in former critically ill patients.

2. Methods

2.1 Patients and setting

Patient recruitment took place between September 2011 and December 2014 in the 62 bedded surgical and mixed ICUs of the Jena University Hospital. The inclusion criteria were as follows: age between 18 and 85, minimum length of stay in ICU for 24 h (LOS_{ICU}), sufficient German language skills, written and informed consent according to the declaration of Helsinki. Exclusion criteria were as follows: diagnosed dementia/mild cognitive impairment, psychiatric comorbidities, previous history of sepsis, intracerebral haemorrhage, previous or acute history of cerebral ischaemia or major disorders of the central nervous system (e.g. Parkinson disease). Six months after ICU_{DC} all survivors were contacted via mail. Patients willing to participate could respond via phone call or a prepaid response letter. Subsequently the patients received two patient consent forms (one for the patient to keep), two versions of the German Pain Questionnaire (actual and retrospective version), and a questionnaire on patients' demographics. Twelve months after ICU_{DC}, all included patients were contacted again. Patients received a reminder letter in case of non-response within 4 weeks. The study material again comprised 1 version of the German Pain Questionnaire and a postpaid envelope. A subsample of patients underwent Quantitative Sensory Testing (QST) 6 and 12 months after ICU_{DC} in our study centre. For this subsample, the same inclusion and exclusion criteria were applied. Additional exclusion criteria for these patients were diagnosed diabetes mellitus (ICD-10 coding E10-E14) and (pre-existing) diagnosed neuropathies independent from the ICU stay. The trial is registered at the German clinical trials register (DRKS: DRKS00000735).

2.2 German pain questionnaire

The German Pain Questionnaire is a comprehensive modularized tool for the assessment of pain (Nagel et al., 2002). Six months after ICU_{DC} the patients received two versions of the questionnaire (present situation and retrospective version). Twelve months after ICU discharge the patients only received a version for their present situation. The subscales analysed in this study were pain intensity ratings, the

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and SF-36. In addition, information about the subjective clinical relevance, duration and subjective attribution of pain was collected. Data on baseline values (before ICU-admission) and ICU_{DC} (in the 4 weeks after ICU_{DC}) were collected retrospectively at 6 months after ICU_{DC}.

2.3 Quantitative sensory testing

A subsample of patients in this study underwent QST according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS, (Rolke et al., 2006a,b)) 6 and 12 months after ICU_{DC} in our study centre. It is an extensively standardized and validated method for assessing all relevant somatosensory submodalities. In seven different tests, 13 QST parameters are assessed, allowing the evaluation of the function of different nerve-fibre types (for details see Supporting Information Table S1.1 in Data S1; (Mucke et al., 2016)). One investigator of the certified QST laboratory of the Department for Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University Jena (P.B.), assessed somatosensory functioning at the dorsum of both hands in a quiet, air-conditioned (21–23 °C) room. The hand region was chosen because it is easily accessible and normative data exists (Magerl et al., 2010). Data preparation strictly followed the protocol of the DFNS (Rolke et al., 2006a,b). According to Magerl (Magerl et al., 2010) we Z-standardized every single QST parameter for every participant via German, site-specific (hand), age- and sex-stratified DFNS reference data. Standardization allows a correction for effects of the body site, age and sex, as well as a direct comparison between QST parameters (population mean = 0, population standard deviation = 1). A standardized value of zero indicates normal function, negative values indicate a loss and positive values indicate a gain of function. Absolute Z-standardized QST parameters outside the 95% confidence interval (CI, Z-value < -1.96 or > 1.96) are interpreted as abnormal. Here we report only the results of the cold and warm detection thresholds as surrogate measure for small fibre functioning (see Supporting Information Fig. S1 and Table S1.2 in Data S1 for the other parameters).

2.4 Prevalence of CIRP

Patients were asked whether they have had more than occasional pain (e.g. short headache/toothache) in the last 4 weeks (present version) and the last 4 weeks before ICU admission (retrospective

version). If the answer was 'yes', patients were rated as exhibiting clinical relevant pain and additionally the duration and the subjective attribution of pain was assessed with one question (no reason, a certain disease, a certain surgery, an accident, others) with additional free text for a description including the date of the incident, if relevant. CIRP 6/12 months after ICU_{DC} was defined as clinical relevant pain 6/12 months after ICU_{DC} that lasted for at least 3-6 months and was attributed to the ICU stay. General chronic pain (e.g. pre-existing pain before ICU admission) was defined as clinical relevant pain lasting for at least 6 months.

2.5 A priori selection of predictors

Variable selection was based on the recent literature on CIRP (Battle et al., 2013) and CPSP, e.g. (Hinrichs-Rocker et al., 2009; Katz and Seltzer, 2009; Gjeilo et al., 2010; Johansen et al., 2012; Choiniere et al., 2014; Fletcher et al., 2015).

2.6 Demographic data

Age and BMI were entered as continuous predictors in the regression models. Sex was entered as binary predictor in the regression models (female vs. male).

2.7 Questionnaire data

The existence of pain conditions prior to ICU-admission (no vs. yes) and the existence of moderate/severe average pain (numeric rating scale < 4 vs. ≥ 4, (Jensen et al., 2001)), in the 4 weeks after ICU_{DC} were entered as binary predictors in the regression models. The HADS is a self-administered, 14-item screening tool with two sum scores for anxiety and depression ranging from 0 (best) to 21 (worst) points (Zigmond and Snaith, 1983; Herrmann-Lingen et al., 1995). According to the review by Bjelland (Bjelland et al., 2002), we used a cut-off of ≥ 8 to distinguish between patients with or without abnormal values in the anxiety or depression sum scores. Thus, baseline scores (4 weeks before ICU-admission) for anxiety (HADS_{Anxiety}) and depression (HADS_{Depression}) were separately entered as binary predictors in the regression models (no vs. yes: HADS_{Anxiety} sum score ≥ 8; no vs. yes: HADS_{Depression} sum score ≥ 8).

2.8 Clinical data

Clinical data were collected from the electronic patient record in ICU (COPRA, System GmbH, Berlin, Germany) and electronic patient record during the hospital stay (SAP, Walldorf, Germany).

As parameter for baseline comorbidities the Charlson Comorbidity Index (Charlson et al., 1987) was entered as continuous predictor in the regression models. Length of ICU-stay (LOS_{ICU}) in weeks was entered as continuous predictor. Due to multicollinearity the time on normal ward, defined as length of hospital stay ($LOS_{Hospital}$) subtracted by LOS_{ICU} , was entered as continuous predictor in the regression models. As a parameter for disease severity in the ICU, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II (APACHE-II; (Knaus et al., 1985)) was entered as continuous predictor in the regression models. It is based on several physiological measurements, pre-existing chronic health conditions and age. It ranges from 0 to 71 with higher values indicating a higher risk of in-hospital mortality. The maximum level of CRP (mg/cl) during the ICU stay as marker for inflammation (Povoa et al., 2005) was entered as continuous predictor in the regression models. Finally, the surgical status was entered as binary predictor (no vs. yes: any surgical procedure listed in the German version of the International Classification of Procedures in Medicine (World Health Organization 1978) OPS-301; see also Supporting Information Table S2.1 in Data S2) in the regression models.

2.9 Small fibre deficits

As proposed by Maier (Maier et al., 2010), subjects were rated as exhibiting significant small fibre deficits, if they showed Z-values below -1.96 in cold and/or warm detection thresholds in one or both hands. The presence of small fibre deficits was entered as binary predictor in the regression models.

2.10 Health-related quality of life

Health-related quality of life was assessed by means of the SF-36 Health Survey, a multipurpose self-administered questionnaire on the general health status (Ware and Sherbourne, 1992; Bullinger, 1995). The SF-36 is validated in normal populations of different countries, different diseases and after critical illness (Chrispin et al., 1997; Heyland et al., 2000). Its 36 questions cover eight domains of physical and mental health: physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role-emotional and mental health. Domain scores are transformed to values from 0 (worst) to 100 (best) allowing a direct comparison between each other and resulting in a differentiated health profile. Due to general physical and mental health properties of the eight scales, two higher

order factors, Physical Component Summary and Mental Component Summary, can be obtained. These scores are standardized to values with mean values of 50 and a standard deviation of 10 (lower scores indicate worse HRQOL). Six and 12 months after ICU_{DC} , patients completed the SF-36 (status of the last 4 weeks). In addition, 6 months after ICU_{DC} patients answered a retrospective version of the SF-36 (4 weeks prior to ICU admission).

2.11 Statistical analyses

2.11.1 Clinical data and prevalence of CIRP

All dichotomous data in tables are presented in number and valid percent. Because of non-normality of the most variables (data not shown), continuous variables are presented by median and first/third quartiles. In the drop-out-analysis, we used Mann–Whitney U tests to assess differences in continuous clinical variables between patients participating 6 and 12 months after ICU discharge and drop-outs. Differences in dichotomous variables (e.g. gender) were analysed with χ^2 -tests. The same tests were applied to compare patients with or without QST.

2.11.2 Logistic regression modelling

We used generalized estimating equations (GEE) to examine predictors for the presence of CIRP (vs. none: pain free subjects and subjects with chronic pain conditions not associated with the ICU stay) 6 and 12 months after ICU_{DC} . GEE are appropriate in repeated measure designs, allow randomly missing data for different time points and produce robust parameter estimates and standard errors (Burton et al., 1998). Because of the dichotomous nature of the outcome variables, we used the binomial distribution family with the logit link-function. The within-subject dependencies were modelled as first-order autoregressive.

The identification of significant predictors was based on the procedure proposed by Hosmer and Lemeshow (Bursac et al., 2008). First, in univariate analysis, every predictor was separately entered in a logistic regression model. Second, predictors with a p -value ≤ 0.25 were entered in a multivariate logistic regression model. Third, successively predictors with p -values > 0.1 (starting with the highest p -value) were removed from the model (backward modelling). If the removal of a predictor resulted in a change in the Odds Ratio (OR) in any of the remaining predictors of $\geq 20\%$, it was re-entered in the model as confounder. In addition, the change in

model fit was evaluated by means of the Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC). In the last step, the predictors excluded after univariate analysis were stepwise entered in the model. Any of these predictors with a p -value ≤ 0.1 were part of the final model. The medical literature provides some standards for the use and reporting of logistic regression models (Bagley et al., 2001; Ottenbacher et al., 2004) including regression diagnostics, which are presented mainly in the Supporting Information (see Table S3.1 in Data S3).

2.11.3 Group differences in HRQOL

We used GEE to analyse group differences between patients with or without CIRP at 6 and 12 months. We used a Gaussian link function. Within-subject dependencies were modelled as first-order autoregressive. The eight domains and two component summaries of the SF-36 served as dependent variables. *Time* (6 or 12 months after ICU_{DC}), *Group* (CIRP vs. all others) and the interaction of both were entered as binary independent variables. In addition, the baseline value of the respective domain or component summary of the SF-36, age and sex were entered as continuous covariates. To obtain the least-square means (marginal means), we used the lsmeans R package (Lenth and Herve, 2015). Finally, to investigate significant group differences, we estimated contrasts separately for 6 or 12 months after ICU_{DC}.

For data analyses, we used SPSS (Version 22, IBM, USA), R (Version 3.2.3, R Foundation for Statistical Computing, Austria) and SAS software (SAS, Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3 Results

3.1 Baseline demographic and clinical data

In total, 204 patients (6 months after ICU_{DC}: 197, 12 months after ICU_{DC}: 159, see Fig. 1) with complete data sets were available for the regression analyses. Detailed information on prevalence and characteristics of CIRP 6 months (mean \pm standard deviation: 6.0 ± 0.9) after ICU_{DC} can be found in (Baumbach et al., 2016, 2017). Twelve months (mean \pm standard deviation: 12.1 ± 1.1) after ICU_{DC} 145 patients answered the questionnaires again (drop-out-rate 22.8%) and seven additional patients were entered in the study. Eighty-one patients (6 months after ICU_{DC}: 77, 12 months after ICU_{DC}: 55, see Fig. 1) with complete data sets were available

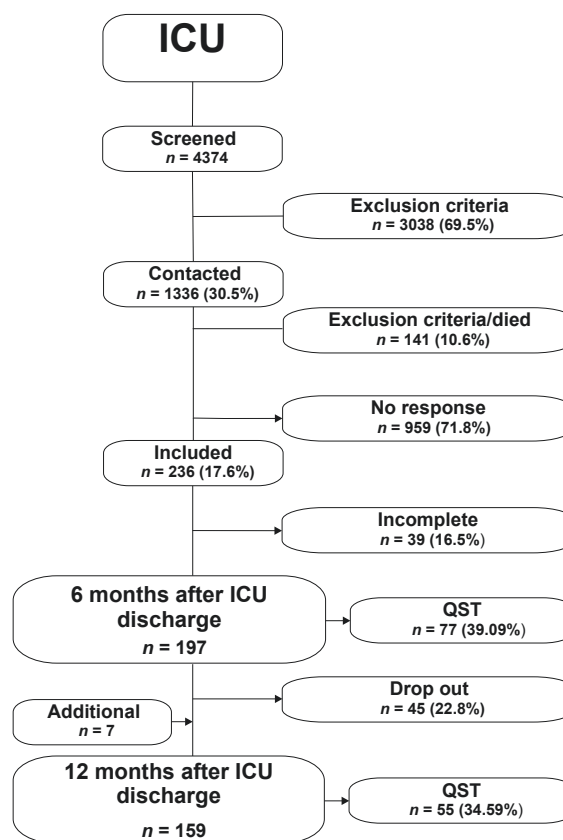


Figure 1 Flowchart of the patient recruitment. Patients were screened during intensive care unit stay (ICU) and ICU discharge. Survivors meeting our inclusion/exclusion criteria (EC) were contacted 6 months after ICU discharge. Included patients were contacted again 12 months after ICU discharge. In addition, four patients were recruited 12 months after ICU discharge and three patients with incomplete data sets at 6 months after ICU discharge were entered in the analysis. A subgroup of patients additionally underwent Quantitative Sensory Testing (QST) in our study centre.

for regression analyses in the QST subsample. Baseline clinical data for the complete sample and QST subsample are presented in Tables 1 and 2 and in Supporting Information Table S2.1 in Data S2. We found no significant differences in baseline clinical data between patients participating at 6 and 12 months and drop-outs (for details see Supporting Information Table S2.2 in Data S2).

3.2 Prevalence of CIRP

Six months after ICU_{DC}, 65 (33.0%) of 197 patients reported CIRP. Half of these patients ($n = 33$, 16.8%) had no pre-existing chronic pain condition before ICU-admission (new CIRP = nCIRP). The other half ($n = 32$, 16.2%) reported pre-existing pain

Table 1 Descriptive statistics, univariate and multivariate analyses for the complete sample

Parameter	(Unit)	Time	CIRP: yes ^a		CIRP: no ^b		Univariate			Multivariate				
			<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	OR	[95% CI]	<i>p</i>	OR	[95% CI]	<i>p</i>		
Time		6M	65	32.99	132	67.01	1.30	[0.96–1.75]	.087	1.38	[0.96–2.00]	.079		
		12M	46	28.93	113	71.07								
Sex	(Female)	6M	23	35.38	32	24.24	1.66	[0.92–2.97]	.090	1.67	[0.91–3.09]	.100 ^c		
		12M	16	34.78	28	24.78								
Surgery	(Yes)	6M	59	90.08	120	90.09	1.28	[0.48–3.45]	.622					
		12M	43	93.48	100	88.50								
Pre-existing pain	(Yes)	6M	32	49.23	40	30.30	2.19	[1.26–3.83]	.006					
		12M	25	54.35	36	31.86								
Average pain after ICU discharge	(≥4 NRS)	6M	40	61.54	45	34.09	3.48	[1.98–6.13]	<.001	2.71	[1.51–4.86]	.001		
		12M	31	67.39	35	30.97								
HADS: depression (baseline)	(≥8)	6M	24	36.92	40	30.30	1.27	[0.71–2.25]	.422					
		12M	17	36.96	36	31.86								
HADS: anxiety (baseline)	(≥8)	6M	31	47.69	41	31.06	1.79	[1.03–3.13]	.039					
		12M	21	45.65	38	33.63								
Pre-existing pain x HADS: anxiety	(Yes & ≥8)	6M	22	33.85	15	11.36	3.44	[1.83–6.44]	<.001	3.22	[1.57–6.60]	.001		
		12M	16	34.78	17	15.04								
			Median	Q ₁	Q ₃	Median	Q ₁	Q ₃	OR	[95% CI]	<i>p</i>	OR	[95% CI]	<i>p</i>
Age (at ICU discharge)	(Years)	6M	62.08	56.00	69.83	67.05	60.96	72.15	0.97	[0.94–0.99]	.010	0.97	[0.94–1.00]	.020
		12M	62.04	55.19	67.67	67.50	61.25	73.00						
BMI (at ICU admission)	(kg/m ²)	6M	25.91	23.61	29.41	26.49	24.09	29.40	1.00	[0.94–1.07]	.904			
		12M	27.45	23.96	30.49	25.93	23.83	29.16						
CCI	(Points)	6M	2.00	1.00	3.00	2.00	1.00	3.00	0.85	[0.67–1.07]	.154			
		12M	2.00	1.00	3.00	2.00	1.00	3.00						
LOS _{ICU}	(Weeks)	6M	0.72	0.56	1.21	0.72	0.53	1.14	1.16	[0.98–1.38]	.079			
		12M	0.74	0.57	1.83	0.72	0.51	1.15						
LOS _{Hospital} – LOS _{ICU}	(Weeks)	6M	1.70	1.12	3.16	1.37	0.95	2.03	1.12	[0.94–1.34]	.198			
		12M	1.64	1.14	3.22	1.34	0.97	2.10						
APACHE II		6M	16.00	13.00	20.00	16.00	13.00	21.00	0.99	[0.94–1.04]	.644			
		12M	15.50	12.00	18.00	16.00	13.00	21.00						
C-reactive protein	(mg/cl)	6M	2.03	1.39	2.74	1.90	1.45	2.43	1.46	[1.09–1.95]	.011	1.45	[1.06–1.98]	.021
		12M	2.16	1.74	2.99	1.82	1.40	2.34						

APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation; BMI, body mass index; CCI, Charlson Comorbidity Index; CIRP, chronic ICU-related pain; LOS_{Hospital}, length of hospital stay; LOS_{ICU}, length of ICU stay; LOS_{Hospital} – LOS_{ICU}, difference between LOS_{Hospital} and LOS_{ICU}; *n*, number; OR, Odds ratio; *p*, *p*-value; Q_{1/3}, 1st and 3rd Quartile; 95% CI, 95% confidence interval.

^aPatients with new chronic intensive care-related pain (nCIRP) and mixed intensive care-related pain (mCIRP).

^bPatients with chronic non-intensive care-related pain (CNIRP) and pain-free patients.

^cThe *p*-value was below 0.1 (removing of the predictor resulted in a worse model fit).

conditions and reported additional sources of chronic pain after ICU_{DC} (mixed CIRP = mCIRP). Ninety-nine (50%) of all patients reported no chronic pain 6 months after ICU_{DC} and 33 (16.8%) patients reported chronic non-intensive care-related pain (CNIRP).

Twelve months after ICU_{DC}, 46 (28.9%) of 159 patients reported CIRP. Thirty (18.9%) patients reported nCIRP and 16 patients (10.1%) reported

mCIRP. About the half of the patients reported no chronic pain conditions (*n* = 74, 46.5%) and 39 (24.5%) patients reported CNIRP.

3.3 Predictors of CIRP: complete sample

The descriptive statistics of the predictors and results of the univariate and multivariate analyses are presented in Table 1. In the final multivariate

Table 2 Descriptive statistics, univariate and multivariate analyses for the subsample with quantitative sensory testing

Parameter	(Unit)	Time	CIRP: yes ^a		CIRP: no ^b		Univariate			Multivariate				
			n	%	n	%	OR	[95% CI]	p	OR	[95% CI]	p		
Time		6M	27	35.06	50	64.94	1.40	[0.80–2.44]	.236					
		12M	17	30.91	38	69.09								
Sex	(Female)	6M	11	40.74	12	24.00	2.07	[0.86–5.01]	.105	2.70	[1.04–6.97]	.041		
		12M	6	35.29	9	23.68								
Surgery	(Yes)	6M	25	92.59	45	90.00	1.30	[0.24–7.17]	.764					
		12M	16	94.12	34	89.47								
Pre-existing pain	(Yes)	6M	14	51.85	20	40.00	1.75	[0.74–4.12]	.202					
		12M	11	64.71	15	39.47								
Average pain after ICU discharge	(≥4 NRS)	6M	17	62.96	18	36.00	6.21	[2.50–15.42]	<.001	6.25	[2.57–15.17]	<.001		
		12M	15	88.24	8	21.05								
HADS: depression (baseline)	(≥8)	6M	9	33.33	16	32.00	1.09	[0.44–2.74]	.847					
		12M	6	35.29	12	31.58								
HADS: anxiety (baseline)	(≥8)	6M	13	48.15	17	34.00	1.42	[0.60–3.38]	.423					
		12M	7	41.18	15	39.47								
Small fibre deficits	(Yes)	6M	13	48.15	19	38.00	1.66	[0.72–3.87]	.237	2.99	[1.11–8.11]	.031		
		12M	12	70.59	16	42.11								
			Median	Q ₁	Q ₃	Median	Q ₁	Q ₃	OR	[95% CI]	p	OR	[95% CI]	p
Age	(Years)	6M	61.75	55.92	70.08	65.17	56.62	69.42	0.98	[0.94–1.03]	.469			
		12M	62.17	57.71	67.88	66.71	54.98	70.59						
BMI	(kg/m ²)	6M	25.91	21.95	29.41	25.64	24.01	29.19	1.03	[0.93–1.13]	.606			
		12M	28.20	25.87	30.23	25.28	22.63	28.61						
CCI	(Points)	6M	2.00	1.00	3.00	2.00	1.00	3.00	0.86	[0.66–1.13]	.281			
		12M	2.00	1.00	3.00	2.00	1.00	3.00						
LOS _{ICU}	(Weeks)	6M	0.60	0.42	2.24	0.69	0.54	1.18	1.21	[0.97–1.51]	.088			
		12M	0.69	0.46	2.46	0.58	0.44	0.97						
LOS _{Hospital} – LOS _{ICU}	(Weeks)	6M	2.10	1.28	3.08	1.71	1.02	2.48	1.04	[0.87–1.25]	.640			
		12M	1.88	1.51	3.14	1.70	0.96	2.14						
APACHE II		6M	15.00	12.00	20.00	16.00	12.75	21.00	0.95	[0.88–1.03]	.204	0.90	[0.81–1.00]	.041
		12M	14.00	11.50	18.00	16.00	13.00	20.25						
C-reactive protein	(mg/cl)	6M	2.03	1.39	2.67	1.80	1.35	2.36	1.40	[0.93–2.12]	.105	1.79	[1.09–2.95]	.022
		12M	2.13	1.58	3.08	1.68	1.31	2.13						

APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation; BMI, body mass index; CCI, Charlson Comorbidity Index; CIRP, chronic ICU-related pain; LOS_{Hospital}, length of hospital stay; LOS_{ICU}, length of ICU stay; LOS_{Hospital} – LOS_{ICU}, difference between LOS_{Hospital} and LOS_{ICU}; n, number; OR, Odds ratio; p, p-value; Q_{1/3}, 1st and 3rd Quartile; 95%CI, 95% confidence interval.

^aPatients with new chronic intensive care-related pain (nCIRP) and mixed intensive care-related pain (mCIRP).

^bPatients with chronic non-intensive care-related pain (CNIRP) and pain-free patients.

regression model patients showed a higher risk for CIRP at 6 months after ICU_{DC} (factor: time). Furthermore, lower age, female sex, higher levels of CRP and average pain ratings ≥4 in the 4 weeks after ICU_{DC} were associated with a higher risk of CIRP. The fit of the model with an interaction between pre-existing pain and HADS_{Anxiety} was better than for the model without the interaction term (for details please see Supporting Information Table S3.4-5 in Data S3), i.e. patients with pre-existing pain and HADS_{Anxiety} ≥8 points (compared to all others) showed a higher risk of CIRP. Results

of the regression diagnostics are reported in Supporting Information Table S3.2-3 in Data S3.

3.4 Predictors of CIRP: QST subsample

The descriptive statistics of the predictors and results of the univariate and multivariate analyses for QST subsample are presented in Table 2. Compared to patients without QST, significant more patients were diagnosed with severe sepsis or septic shock in the QST subsample. In addition, patients in the QST subsample were significantly younger and had a

significantly longer LOS_{Hospital} (for details please see Supporting Information Table S4 in Data S4).

In the final multivariate regression model lower disease severity (lower APACHE-II), higher levels of CRP and average pain ratings ≥ 4 in the 4 weeks after ICU_{DC} were associated with a higher risk for CIRP. In addition, patients with significant small fibre deficits had a higher risk of CIRP. Results of the

regression diagnostics are reported in Supporting Information Table S3.6-9 in Data S3.

3.5 HRQOL

In total, 199 patients (6 months after ICU_{DC}: 184, 12 months after ICU_{DC}: 136) with complete data sets were available for the analysis of HRQOL. Six

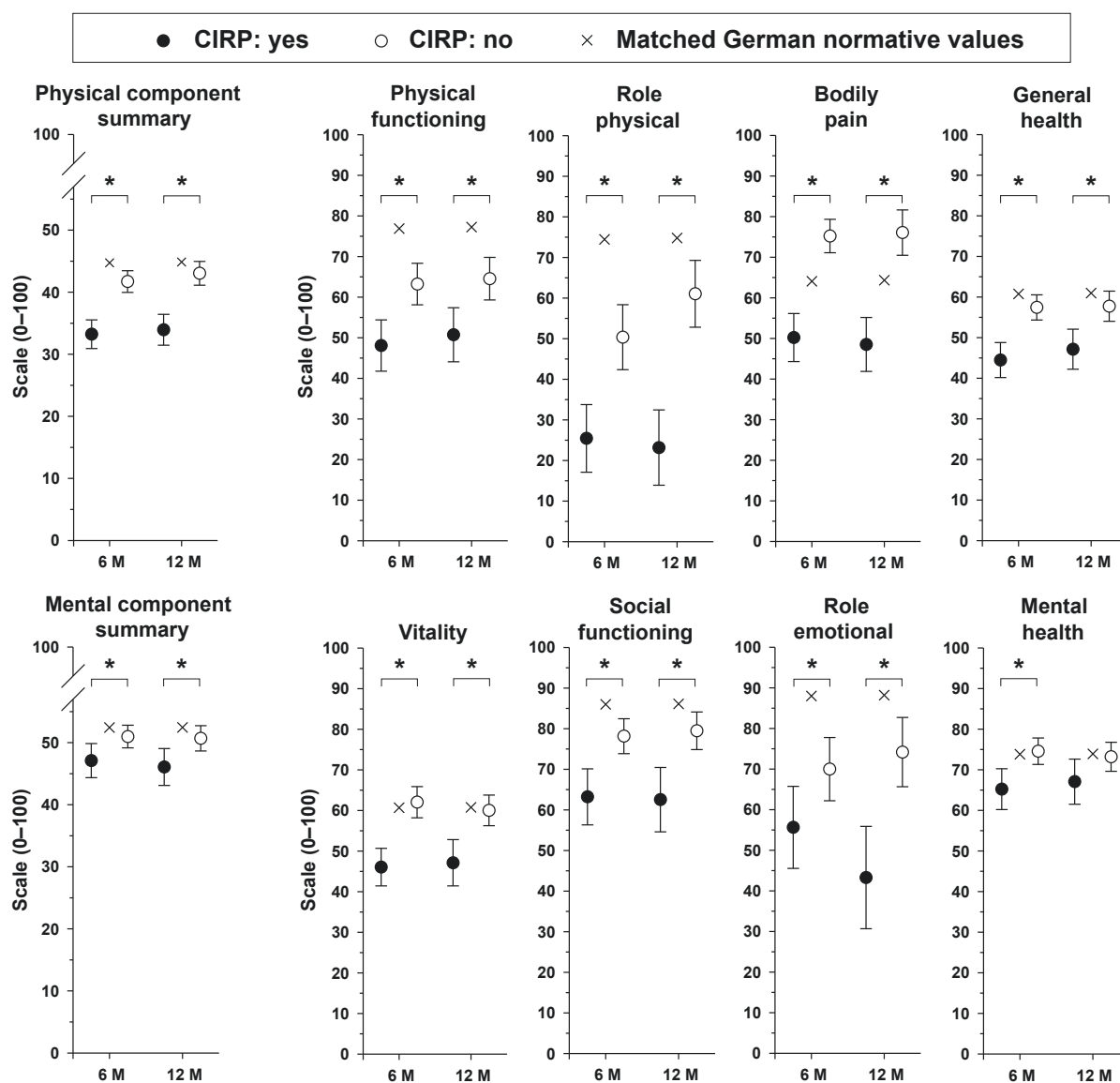


Figure 2 Marginal means of the SF-36 component summaries and domains for patients with or without chronic intensive care-related pain (CIRP) 6 and 12 months after ICU discharge. Means were adjusted for baseline values (4 weeks before ICU-admission) of the respective SF-36 component summary/domain, age and sex. In addition, means of an age and sex matched control sample using published German control data (Ellert and Bellach, 1999; Ellert and Kurth, 2004) are depicted. The error bars indicate the 95% confidence interval of the mean. Significant mean differences are marked with stars.

months after ICU_{DC}, 65 (35.3%) patients reported CIRP. Twelve months after ICU_{DC}, 45 (33.1%) patients reported CIRP.

The adjusted component summaries and domains of the SF-36 for both patient groups at 6 and 12 months after ICU_{DC} are displayed in Fig. 2. Compared to all others, patients with CIRP showed significant lower HRQOL in both component summaries and all domains of the SF-36 at both time points (except Mental Health at 12 months after ICU_{DC}). In baseline analyses (please see Supporting Information Table S5 in Data S5), we found no significant differences between both patient groups except for poorer values in bodily pain for patients with CIRP. Results of the subgroup-analyses are displayed in Supporting Information Table S6.1 and Table S6.2 in Data S6.

4 Discussion

In this study, we analysed potential predictors of chronic intensive care-related pain (CIRP) 6 and 12 months after ICU_{DC}. In addition, we assessed the impact of CIRP on health-related quality of life (HRQOL) 6 and 12 months after ICU_{DC}.

4.1 Predictors of CIRP

4.1.1 Complete sample

4.1.1.1 Time. With 29.0% patients reporting CIRP 12 months after ICU_{DC}, the risk of CIRP was lower at this time compared to 6 months after ICU_{DC} (33% patients with CIRP). Choiniere (Choiniere et al., 2014) also reported decreasing rates of persistent postoperative non-anginal pain between 6 (21.1%) and 12 months (16.5%). Physical recovery and progressive healing are possible explanations.

4.1.1.2 Age. In our sample, younger age was associated with a higher risk of CIRP. In contrast, Battle (Battle et al., 2013) found older age to be associated with CIRP. Differences in the definition of CIRP and the composition of the patient sample (e.g. no cardiothoracic patients) might be possible explanations. Some studies on CPSP reported a higher risk for younger patients (Gjeilo et al., 2010; Choiniere et al., 2014), whereas other studies did not (Johansen et al., 2012; Fletcher et al., 2015). Younger age seems to be associated with higher post-surgical pain (Ip et al., 2009; Gerbershagen et al., 2014), which may increase the risk of developing chronic

pain. In addition, confounding variables like greater activity and higher employment in younger patients may play a role (Macrae, 2008).

4.1.1.3 Sex. Women showed a higher risk of CIRP. In the study by Battle (Battle et al., 2013), sex was not associated with CIRP. Results in studies on CPSP are inconsistent (Katz and Seltzer, 2009; Johansen et al., 2012; Fletcher et al., 2015). In general, women seem to have a higher risk for chronic pain and higher pain sensitivity in experimental settings (Bartley and Fillingim, 2013). The underlying mechanisms (e.g. hormonal or psychosocial differences) are still under investigation.

4.1.1.4 Pre-existing pain and HADS. In our study the best model fit was achieved entering the interaction of pre-existing pain and increased HADS_{Anxiety} scores. Thus, patients with pre-existing pain and increased HADS_{Anxiety} scores showed a higher risk for CIRP. In the study by Battle (Battle et al., 2013), pre-existing chronic pain conditions were not associated with CIRP. Nonetheless, pre-existing chronic pain conditions are a consistent predictor of CPSP (Katz and Seltzer, 2009; Choiniere et al., 2014; Fletcher et al., 2015). In general, psychological distress (Johansen et al., 2012), pre-preoperative anxiety (Choiniere et al., 2014) and pre-operative depression (Hinrichs-Rocker et al., 2009) seem to be related to CPSP.

4.1.1.5 Average pain early after ICU_{DC}. Moderate/severe average pain (≥ 4 NRS) in the 4 weeks after ICU_{DC} was predictive for CIRP. As pre-existing pain conditions, acute pain is consistently associated with CPSP (Katz and Seltzer, 2009; Choiniere et al., 2014; Fletcher et al., 2015).

4.1.1.6 CRP. Maximum levels of CRP during the ICU stay were associated with an increased risk of CIRP. While Battle (Battle et al., 2013) found a higher prevalence of CIRP in septic patients, we did not find an association between severe sepsis and CIRP (Baumbach et al., 2016). Nonetheless, CRP as a continuous marker for inflammation was predictive. This highlights the potential role of inflammatory processes for the development of CIRP.

4.1.1.7 Other predictors. BMI was not associated with CIRP, whereas in a large Norwegian study a higher BMI was associated with CPSP (Johansen et al.,

2012). Nonetheless, other studies also found no significant associations (Gjeilo et al., 2010). In addition, duration of the (ICU) stay showed no association with CIRP. In the study of Battle (Battle et al., 2013), LOS_{ICU} and $LOS_{Hospital}$ also were not part of the multivariate models. We found no association between symptoms of depression before ICU admission and CIRP. In studies on CPSP results were inconsistent (Hinrichs-Rocker et al., 2009). Comorbidities assessed by means of the Charlson Comorbidity Index were not predictive for CIRP. On the one hand comorbidities may play a minor role in the development of CIRP. On the other hand only specific comorbidities (e.g. diabetes or comorbidities, which we excluded in this study) and not the combined index may be associated with CIRP.

In our study, surgery was not significantly associated with CIRP. This may be due to the overrepresentation of surgical patients in our sample. In the univariate analysis by Battle (Battle et al., 2013), surgery even was associated with a lower risk of CIRP. In *post-hoc* analyses for the complete patient sample we found a higher risk for CIRP in patients with more than two admissions to the operating room (vs. less and none; additional factor in the multivariate model: OR: 2.40, 95% CI: 1.03 | 5.59, $p = 0.042$; see Supporting Information Table S7.1-4 in Data S7). In the QST-subsample the number of admissions to the operating room was also associated with an increased risk of CIRP (see Supporting Information Table S7.5-7 in Data S7). Therefore, especially patients with multiple admissions to the operating room (e.g. because of complications) seem to have a higher risk of CIRP.

4.1.2 QST subsample

4.1.2.1 Small fibre deficits. Patients with small fibre deficits in QST showed an increased risk of CIRP. In the recent literature, there is growing evidence for small fibre pathology in critical illness (Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015; Axer et al., 2016), which might contribute to increased pain in ICU survivors (Baumbach et al., 2017). In a large Norwegian study, sensory abnormalities (hypo- and hyperesthesia) were strongly associated with CPSP (Johansen et al., 2012).

4.1.2.2 Illness severity. APACHE-II scores were negatively associated with CIRP, i.e. patients with a higher disease severity were at lower risk of CIRP. The finding is

difficult to explain, since higher disease severity per se and longer LOS_{ICU} are associated with complications, e.g. ICU acquired weakness (Hermans and Van den Berghe, 2015), that may play a role in the development of CIRP. In our complete patient sample and the study of Battle (Battle et al., 2013) disease severity was not associated with CIRP. Thus, the result has to be interpreted with caution and needs further investigation.

Compared to the complete patient sample, time point, age, pre-existing pain and HADS scales did not predict CIRP significantly. This may result from the different sample composition, as QST patients were younger, had a longer $LOS_{Hospital}$, and had a higher percentage of patients with sepsis. The main reason may be the smaller sample size.

4.1.3 CIRP and HRQOL

Compared to patients without CIRP, patients with CIRP showed significantly reduced HRQOL in almost all domains and both component summaries of the SF-36 at 6 and 12 months after ICU_{DC} . Generally, HRQOL is reduced in survivors of critical illness (Dowdy et al., 2005; Oeyen et al., 2010; Winters et al., 2010), but CIRP was associated with additional decrements in HRQOL. Similar results were reported in a small Australian study (Boyle et al., 2004). In general, chronic pain is a crucial determinant of HRQOL in population studies (Bullinger, 1995; Torrance et al., 2009).

4.1.4 Strengths and shortcomings

The strength of the study was the comprehensive assessment of pain 6 and 12 months after ICU_{DC} as well as the retrospective assessment of pain that was present prior to ICU admission. This allowed a detailed categorization of patients in terms of CIRP. Our study has some limitations. First, the response rate of our study (20%) was lower than in other studies in this field (30–68%, (Granja et al., 2004; Battle et al., 2013; Choiniere et al., 2014; Orwelius et al., 2013)). Many patients did not respond, which may be related to the contacting via mail, or reported still being too impaired for study participation 6 months after ICU_{DC} . Second, we cannot exclude a general bias, because patients with pain problems may more (or less) often have consented study participation. Third, the retrospective assessment of baseline pain data and ICU_{DC} pain levels may have been biased through actual pain ratings or memory deficits. In addition, we had no baseline

data on QST. Thus, we cannot exclude that at least some of the somatosensory abnormalities existed before ICU admission. Fourth, the majority of our patients had a cardiovascular diagnosis at admission. This could be a limiting factor for the generalization of our results to the general population of ICU survivors. Finally, other predictors which were not considered in this study, e.g. critical illness polyneuropathy or muscle wasting, may also be associated with CIRP. Future studies should address broader samples of ICU patients, ideally in a multi-centre setting. Pre-morbid conditions and especially the acute and post-acute pain management should be focused more closely.

5 Conclusions

Between 6 and 12 months after ICU_{DC} about one-third of the survivors of critical illness report CIRP, which is associated with specific decrements in HRQOL. Increased pain after ICU_{DC}, female sex and higher levels of inflammation were predictive for CIRP in the total sample and patients who additionally underwent QST. In addition, small fibre deficits, lower age, pre-existing pain conditions, increased levels of anxiety before ICU admission and lower disease severity were associated with a higher risk of CIRP. Especially adequate (post-) acute pain management in former critically ill patients might be a possibility to reduce the incidence of CIRP.

Acknowledgements

We acknowledge the support of Katrin Ludewig (MD), Viola Bahr and Frank M. Brunkhorst (MD, PhD) during the design of the study protocol and initiation of the patient recruitment.

Author contributions

All authors contributed to the design and conduction of the study. AG, PB, TG, WM were involved in the patient recruitment. PB and in part TG collected the data. Data analyses were performed by PB. All authors, especially WM, TW and PB, contributed substantially to the discussion and interpretation of the results. The first draft of the manuscript was prepared by PB. All authors, especially WM and TW, commented on the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

Axer, H., Grimm, A., Pausch, C., Teschner, U., Zinke, J. et al. (2016). The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 20, 64.

- Bagley, S.C., White, H., Golomb, B.A. (2001). Logistic regression in the medical literature: Standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol* 54, 979–985.
- Bartley, E.J., Fillingim, R.B. (2013). Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. *Brit J Anaesth* 111, 52–58.
- Battle, C.E., Lovett, S., Hutchings, H. (2013). Chronic pain in survivors of critical illness: A retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care* 17, R101.
- Baumbach, P., Gotz, T., Gunther, A., Weiss, T., Meissner, W. (2016). Prevalence and characteristics of chronic intensive care-related pain: The role of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 44, 1129–1137.
- Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiß, T., Meißner, W. (2017). Somatosensory functions in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 45, e567–e574.
- Bjelland, I., Dahl, A.A., Haug, T.T., Neckelmann, D. (2002). The validity of the hospital anxiety and depression scale – an updated literature review. *J Psychosom Res* 52, 69–77.
- Boyle, M., Murgu, M., Adamson, H., Gill, J., Elliott, D., Crawford, M. (2004). The effect of chronic pain on health related quality of life amongst intensive care survivors. *Aust Crit Care* 17, 104–106 108–113.
- Brinkman, S., Bakshi-Raiez, F., Abu-Hanna, A., de Jonge, E., de Keizer, N.F. (2013). Determinants of mortality after hospital discharge in ICU patients: Literature review and Dutch cohort study. *Crit Care Med* 41, 1237–1251.
- Bullinger, M. (1995). German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med* 41, 1359–1366.
- Bursac, Z., Gauss, C.H., Williams, D.K. and Hosmer, D.W. (2008). Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 3, 17. <https://doi.org/10.1186/1751-0473-3-17>
- Burton, P., Gurrin, L., Sly, P. (1998). Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: An introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modelling. *Stat Med* 17, 1261–1291.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 40, 373–383.
- Choiniere, M., Watt-Watson, J., Victor, J.C., Baskett, R.J.F., Bussieres, J.S. et al. (2014). Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: A 2-year prospective multicentre study. *Can Med Assoc J* 186, E213–E223.
- Chrispin, P.S., Scotton, H., Rogers, J., Lloyd, D., Ridley, S.A. (1997). Short Form 36 in the intensive care unit: Assessment of acceptability, reliability and validity of the questionnaire. *Anaesthesia* 52, 15–23.
- de Goeij, M., van Eijk, L.T., Vanelderen, P., Wilder-Smith, O.H., Vissers, K.C. et al. (2013). Systemic inflammation decreases pain threshold in humans in vivo. *PLoS ONE* 8, e84159.
- Dowdy, D.W., Eid, M.P., Sedrakyan, A., Mendez-Tellez, P.A., Pronovost, P.J., Herridge, M.S., Needham, D.M. (2005). Quality of life in adult survivors of critical illness: A systematic review of the literature. *Intensive Care Med* 31, 611–620.
- Eachempati, S.R., Hydo, L.J., Barie, P.S. (2001). Factors influencing the development of decubitus ulcers in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 29, 1678–1682.
- Ellert, U. and Bellach, B.M. (1999). The SF-36 in the Federal Health Survey—description of a current normal sample. *Gesundheitswesen* 61 Spec No, S184–190.
- Ellert, U., Kurth, B.M. (2004). Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47, 1027–1032.
- Fletcher, D., Stamer, U.M., Pogatzki-Zahn, E., Zaslansky, R., Tanase, N.V. et al. (2015). Chronic postsurgical pain in Europe An observational study. *Eur J Anaesth* 32, 725–734.
- Gerbershagen, H.J., Pogatzki-Zahn, E., Aduckathil, S., Peelen, L.M., Kappen, T.H., van Wijck, A.J.M., Kalkman, C.J., Meissner, W. (2014). Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology* 120, 1237–1245.
- Gjeilo, K.H., Klepstad, P., Wahba, A., Lydersen, S., Stenseth, R. (2010). Chronic pain after cardiac surgery: A prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 54, 70–78.

- Granja, C., Dias, C., Costa-Pereira, A., Sarmento, A. (2004). Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Crit Care* 8, R91–R98.
- Haroutiunian, S., Nikolajsen, L., Finnerup, N.B., Jensen, T.S. (2013). The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain* 154, 95–102.
- Hermans, G. and Van den Berghe, G. (2015). Clinical review: Intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 19, 274. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0993-7>
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U., Snaith, R.P. (1995). *Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version (HADS-D)*. (Bern: Verlag Hans Huber).
- Heyland, D.K., Hopman, W., Coe, H., Tranmer, J., McColl, M.A. (2000). Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: A valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 28, 3599–3605.
- Hinrichs-Rocker, A., Schulz, K., Jarvinen, I., Lefering, R., Simanski, C., Neugebauer, E.A.M. (2009). Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - A systematic review. *Eur J Pain* 13, 719–730.
- Ip, H.Y.V., Abrishami, A., Peng, P.W.H., Wong, J., Chung, F. (2009). Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 111, 657–677.
- Jensen, M.P., Smith, D.G., Ehde, D.M., Robinsin, L.R. (2001). Pain site and the effects of amputation pain: Further clarification of the meaning of mild, moderate, and severe pain. *Pain* 91, 317–322.
- Johansen, A., Romundstad, L., Nielsen, C.S., Schirmer, H., Stubhaug, A. (2012). Persistent postsurgical pain in a general population: Prevalence and predictors in the Tromso study. *Pain* 153, 1390–1396.
- Katz, J., Seltzer, Z. (2009). Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 9, 723–744.
- Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818–829.
- Kyranou, M., Puntillo, K. (2012). The transition from acute to chronic pain: Might intensive care unit patients be at risk? *Ann Intensive Care* 2, 36.
- Latronico, N., Filosto, M., Fagoni, N., Gheza, L., Guarneri, B. et al. (2013). Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS ONE* 8, e75696.
- Lenth, R.V. and Herve, M. (2015). lsmmeans: Least-Squares Means. R package version 2.15.
- Macrae, W.A. (2008). Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Brit J Anaesth* 101, 77–86.
- Magerl, W., Krumova, E.K., Baron, R., Tolle, T., Treede, R.D., Maier, C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 151, 598–605.
- Maier, C., Baron, R., Tolle, T.R., Binder, A., Birbaumer, N. et al. (2010). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 150, 439–450.
- Mucke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tolle, T., Treede, R.D., Rolke, R. (2016). Quantitative sensory testing (QST) English version. Schmerz.
- Nagel, B., Gerbershagen, H.U., Lindena, G., Pflingsten, M. (2002). Entwicklung und empirische Überprüfung des Deutschen Schmerzfragebogens der DGSS. *Schmerz* 16, 262–270.
- Needham, D.M., Davidson, J., Cohen, H., Hopkins, R.O., Weinert, C. et al. (2012). Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 40, 502–509.
- Oeyen, S.G., Vandijck, D.M., Benoit, D.D., Annemans, L., Decruyenaere, J.M. (2010). Quality of life after intensive care: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 38, 2386–2400.
- Orwelius, L., Lobo, C., Teixeira Pinto, A., Carneiro, A., Costa-Pereira, A., Granja, C. (2013). Sepsis patients do not differ in health-related quality of life compared with other ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 57, 1201–1205.
- Ottensbacher, K.J., Ottensbacher, H.R., Tooth, L., Ostir, G.V. (2004). A review of two journals found that articles using multivariable logistic regression frequently did not report commonly recommended assumptions. *J Clin Epidemiol* 57, 1147–1152.
- Povoa, P., Coelho, L., Almeida, E., Fernandes, A., Mealha, R., Moreira, P., Sabino, H. (2005). C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 11, 101–108.
- Puntillo, K.A., Naidu, R. (2016). Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: Two clinical conundra. *Curr Opin Crit Care* 22, 506–512.
- Puntillo, K.A., Max, A., Timsit, J.F., Vignoud, L., Chanques, G. et al. (2014). Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain(R) study. *Am J Respir Crit Care Med* 189, 39–47.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.D. et al. (2006a). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231–243.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K.A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., Treede, R.D. (2006b). Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10, 77–88.
- Schistad, E.I., Stubhaug, A., Furberg, A.S., Engdahl, B.L., Nielsen, C.S. (2017). C-reactive protein and cold-pressor tolerance in the general population: The Tromso Study. *Pain* 158, 1280–1288.
- Skorna, M., Kopacik, R., Vlckova, E., Adamova, B., Kostalova, M. and Bednarik, J. (2015). Small nerve fiber pathology in critical illness documented by serial skin biopsies. *Muscle Nerve* 52, 28–33.
- Soliman, I.W., de Lange, D.W., Peelen, L.M., Cremer, O.L., Slooter, A.J., Pasma, W., Kesecioglu, J., van Dijk, D. (2015). Single-center large-cohort study into quality of life in Dutch intensive care unit subgroups, 1 year after admission, using EuroQoL EQ-6D-3L. *J Crit Care* 30, 181–186.
- Torrance, N., Smith, B.H., Lee, A.J., Aucott, L., Cardy, A., Bennett, M.I. (2009). Analysing the SF-36 in population-based research. A comparison of methods of statistical approaches using chronic pain as an example. *J Eval Clin Pract* 15, 328–334.
- Ware, J.E. Jr, Sherbourne, C.D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30, 473–483.
- Winters, B.D., Eberlein, M., Leung, J., Needham, D.M., Pronovost, P.J., Sevransky, J.E. (2010). Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. *Crit Care Med* 38, 1276–1283.
- World Health Organization (1978). *International Classification of Procedures in Medicine*. (Geneva Albany, NY: World Health Organization; distributed by WHO Publications Centre).
- Wunsch, H., Angus, D.C., Harrison, D.A., Collange, O., Fowler, R. et al. (2008). Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med* 36, 2787–2793e2781–2789.
- Zhang, J.M., An, J. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anaesthesiol Clin* 42, 27–37.
- Zigmond, A.S., Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiat Scand* 67, 361–370.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article:

Data S1. Description and results of the quantitative sensory testing (QST) procedure.

Data S2. Categorical clinical data and drop out analysis.

Data S3. Supplementary material for logistic regression analysis.

Data S4. Comparison of patients with or without QST.

Data S5. Health-related quality of life: baseline data and adjusted data

Data S6. Health-related quality of life: subgroup analysis.

Data S7. *Post hoc* analyses for surgery.

Data S8. References.

3 Abschlussdiskussion

3.1 Zusammenfassende Betrachtung im Hinblick auf die Zielstellungen

Das übergeordnete Ziel dieser Dissertation war es die Prävalenz und die Charakteristika chronischer Schmerzen nach einer intensivmedizinischen Behandlung zu untersuchen.

Um den in der Einleitung dargestellten potentiellen Einfluss inflammatorischer Prozesse auf die Entwicklung chronischer Schmerzzustände nach ITS zu analysieren, erfolgte zunächst ein Vergleich zwischen Patienten, die während des ITS-Aufenthaltes unter einer Sepsis litten und Patienten ohne diese massive und generalisierte systemische Entzündungsreaktion. Die Erfassung der schmerzrelevanten Daten erfolgte longitudinal zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monaten nach Entlassung von ITS mithilfe des Deutschen Schmerzfragebogens (Nagel, Gerbershagen, Lindena & Pfungsten, 2002). Um zusätzlich Aussagen über den spezifischen Einfluss von CIAS auf die HRQOL treffen zu können, erfolgte parallel die Erhebung des SF-36 (Bullinger, 1995; Ware & Sherbourne, 1992), dem national sowie international am häufigsten verwendeten Instrument zur Erfassung der HRQOL. Darüber hinaus wurden das Schmerzgeschehen und die HRQOL vor Aufnahme auf ITS retrospektiv erfasst. Für die Studie konnten Daten von 204 Patienten analysiert werden. Um normative Vergleiche bezüglich der Schmerzskaalen zu ermöglichen, wurde eine Kontrollkohorte mit gesunden Probanden zu Studieneinschluss und 6 Monate danach untersucht. Zusätzlich wurde bei einem Teil der Patienten, ebenfalls 6 ($n = 77$) und 12 Monate ($n = 55$) nach ITS-Entlassung, eine QST entsprechend des standardisierten Protokolls des DFNS durchgeführt. Im Rahmen dieser Testung sollten die somatosensorischen Funktionen, wie etwa die Thermodetektion, sowie potentielle Assoziationen zum Schmerzgeschehen analysiert werden. Unter Berücksichtigung einer ganzen Bandbreite klinischer Variablen aus dem ITS-Behandlungskontext sollten im letzten Schritt potentielle Prädiktoren für die Entstehung CIAS identifiziert werden.

In Manuskript 1 wurde zum einen untersucht, ob eine während der ITS-Behandlung stattgehabte Sepsis mit dem Schmerzgeschehen 6 Monate nach Entlassung von ITS assoziiert ist (Zielstellung 1). Zum anderen erfolgten eine Abschätzung der Gesamtprävalenz CIAS und die Charakterisierung dieser Schmerzen (Zielstellung 2). Im Rahmen der Studie konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung von CIAS bei ehemaligen Sepsis-Patienten gegenüber nichtseptischen ITS-Überlebenden festgestellt werden. Zudem konnte unter Zuhilfenahme mehrerer

Regressionsmodelle, u.a. zur Adjustierung der Krankheitsschwere sowie demographischer Variablen, kein signifikanter Unterschied bei der durchschnittlichen Schmerzstärke und schmerzbedingten Beeinträchtigung zwischen Patienten mit und ohne auf ITS stattgehabter Sepsis identifiziert werden. Die Gesamtprävalenz der CIAS lag bei 33,2 %. Etwa die Hälfte dieser Patienten (16,3 %) gab an, vor Aufnahme auf ITS nicht unter chronischen Schmerzen gelitten zu haben. Die andere Hälfte der Patienten (16,8 %) berichtete ein Mischbild aus CIAS und vorbestehenden chronischen Schmerzen. In etwa die Hälfte der betroffenen Patienten gab an unter moderaten bis starken Schmerzen (numerische Rating Skala $\geq 4/10$ NRS) zu leiden, und etwa 60 % berichteten moderate bis starke schmerzbedingte Beeinträchtigungen im Alltagsleben, bei (Freizeit-) Aktivitäten oder bei der Arbeit. Entsprechend waren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Schmerzintensität sowie die schmerzbedingte Beeinträchtigung der Patienten mit CIAS statistisch und klinisch signifikant erhöht.

Zusammenfassend kann in Hinblick auf Zielstellung 2 festgehalten werden, dass 6 Monate nach einer intensivstationären Behandlung etwa ein Drittel der Patienten unter CIAS litten, die mit einer deutlich erhöhten Schmerzintensität und schmerzbedingten Beeinträchtigung einhergingen. In Bezug auf Zielstellung 1 spielte eine auf ITS stattgehabte Sepsis in diesem Kontext keine signifikante Rolle. Im Zusammenhang mit den hohen Behandlungszahlen auf ITS wird jährlich mit einer hohen Zahl an von CIAS betroffenen Patienten zu rechnen sein. In Anbetracht der deutlichen Alltagseinschränkungen werden diese Patienten hochwahrscheinlich einen ausgeprägten Leidensdruck verspüren und einen hohen Behandlungsbedarf entwickeln.

Im Fokus des zweiten Manuskripts standen die Untersuchung und Analyse der somatosensorischen Funktionen bei ehemals intensivpflichtigen Patienten 6 Monate nach Entlassung von ITS (Zielstellung 3). Die QST wurde an beiden Händen durchgeführt und folgte streng dem Protokoll des DFNS. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ergaben sich signifikant reduzierte Werte in den Variablen der Thermodetektion (Kälte-, Wärmedetektion und thermisch sensorisches Limen). Weder in den mechanischen Detektionsschwellen noch in den thermischen und mechanischen Schmerzschwellen ergaben sich signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe. Diese Befunde sprechen für ein isoliertes Defizit der kleinkalibrigen myelinisierten ($A\delta$) und unmyelinisierten Nervenfasern (C-Fasern). Darüber hinaus erlaubte die Standardisierung der Individualwerte mithilfe der vom DFNS bereitgestellten Normdaten die Identifizierung von Patienten mit signifikanten Funktionsdefiziten der kleinkalibrigen Nervenfasern. In Post-hoc Analysen berichteten Patienten mit diesen stark ausgeprägten Funktionsdefiziten ($n = 38, 45,2 \%$), im Vergleich zu Patienten ohne diese Defizite ($n = 46, 54,8 \%$), signifikant höhere durchschnittliche

Schmerzintensitäten, signifikant erhöhte schmerzbedingte Beeinträchtigungen sowie eine signifikant niedrigere physische HRQOL.

Zusammenfassend konnte in Bezug auf Fragestellung 3 bei ehemals intensivpflichtigen Patienten vor allem ein Funktionsverlust der kleinkalibrigen Nervenfasern nachgewiesen werden. Dieser scheint in Zusammenhang mit erhöhter Schmerzintensität und schmerzbedingter Beeinträchtigung sowie damit einhergehend mit einer stärkeren Reduktion der HRQOL zu stehen.

In Manuskript 3 sollten zum einen im Rahmen explorativer Analysen potentielle Prädiktoren für das Auftreten CIAS 6 und 12 Monate nach Entlassung von ITS identifiziert werden (Fragestellung 4). Zum anderen sollte der Einfluss CIAS auf die HRQOL analysiert werden (Fragestellung 5). Mit einer Gesamtprävalenz CIAS von 28,9 % ($n = 46/159$) 12 Monate nach ITS-Entlassung ergab sich ein ähnliches Bild wie zum 6 Monate Follow-up ($n = 65/197$). In den Regressionsmodellen erwiesen sich für Frauen, jüngere Patienten sowie Patienten mit vorbestehenden chronischen Schmerzen und erhöhter Angstsymptomatik ein erhöhtes Chancenverhältnis (Odds ratio, OR) für CIAS. Darüber hinaus waren moderate bis starke durchschnittliche Schmerzen ($NRS \geq 4/10$) in den ersten Wochen nach Entlassung von ITS und höhere Entzündungswerte (C-reaktives Protein, CRP) während des ITS-Aufenthaltes mit einem erhöhten OR verbunden. In der Teilstichprobe mit Patienten, die eine QST durchliefen, waren signifikante Funktionsdefizite der kleinkalibrigen Nervenfasern ebenfalls mit einem erhöhten OR für CIAS verbunden.

Im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten zeigten Patienten mit CIAS zu 6 und 12 Monaten in den psychischen, aber vor allem in den physischen Domänen eine signifikant reduzierte HRQOL. Zusammenfassend kann in Bezugnahme auf Fragestellung 4 festgehalten werden, dass einige Prädiktoren für CIAS identifiziert werden konnten. Während Alter, Geschlecht sowie vorherbestehende Schmerzen primär prognostische Relevanz besitzen, könnten vor allem post-akute Schmerzen auf Normalstation und in der frühen Rehabilitationsphase gezielt reduziert werden. Ein frühzeitiges Screening bezüglich der Funktionsdefizite der kleinkalibrigen Nervenfasern könnte darüber hinaus geeignet sein Risikopatienten zu identifizieren. Bezüglich Fragestellung 5 konnte im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten ein spezifisches Defizit innerhalb der physischen und psychischen HRQOL bei Patienten mit CIAS nachgewiesen werden.

3.2 Einordnung der Befunde

3.2.1 Gesamtprävalenz chronischer ITS-assoziiertes Schmerzen

In der vorliegenden Untersuchung lag die Gesamtprävalenz von CIAS 6 Monate nach ITS-Entlassung bei 33,2 %. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten (16,3 %), lagen vor Aufnahme auf ITS keine chronischen Schmerzen vor. Bei der anderen Hälfte der Patienten (16,8 %) konnte ein Mischbild aus CIAS und vorbestehenden bzw. nicht-ITS-assoziierten chronischen Schmerzen verzeichnet werden. Mit einer Gesamtprävalenz von 28,9 % CIAS zum 12 Monate Follow-up ergaben sich keine grundsätzlichen Unterschiede in den Prävalenzraten zwischen beiden Zeitpunkten. Mit 18,9 % der Patienten ohne chronischen Schmerzen vor ITS-Aufnahme und 10,1% Patienten mit einem Mischbild aus chronischen Schmerzen lag der Prozentsatz der letztgenannten Kategorie etwas niedriger als zum 6 Monate Follow-up. Wie bereits im Einleitungsteil geschildert, bestehen in der Operationalisierung bzw. Definition von CIAS deutliche Unterschiede in den bisherigen Forschungsarbeiten. In einigen Arbeiten wurden CIAS als das Auftreten neuer, nicht vor ITS-Behandlung bestehender und mindestens 3 Monate andauernder Schmerzen definiert (Battle et al., 2013; Choiniere et al., 2014; Devine et al., 2019; Gjeilo et al., 2010). Hier lagen die Prävalenzraten 3 Monate nach Entlassung von ITS zwischen 40,1 % bis 66 % (Choiniere et al., 2014; Devine et al., 2019) und entsprechend zwischen 11 % bis 44 % zwischen 6 und 12 Monaten nach ITS-Entlassung (Battle et al., 2013; Gjeilo et al., 2010). Andere Studien wählten einen weniger konservativen Ansatz zur Operationalisierung CIAS, der nicht spezifisch auf neu aufgetretene Schmerzen fokussierte (Boyle et al., 2004a; Hayhurst et al., 2018; Langerud et al., 2018a). Entsprechend waren zumindest bei Hayhurst et al. (2018) die Prävalenzraten mit 77 % und 74 % jeweils zum 3 und 12 Monate Follow-up höher ausgeprägt. Bei Langerud et al. (2018) ergaben sich zu 3 und 6 Monaten mit 49,2 % und 38,2 % etwas niedrigere Prävalenzraten. In der Kohorte von Boyle et al. (2004) lag der Anteil der Patienten, die an mindestens der Hälfte der Tage über einen Zeitraum von 6 Monaten unter Schmerzen litten, bei 28 %. Allerdings berichteten 49 % aller Patienten zum Befragungszeitpunkt 6 Monate nach ITS-Entlassung aktuell unter moderaten bis starken Schmerzen zu leiden. In einer unveröffentlichten Arbeit, die bisher nur in Abstractform publiziert ist (Marx et al., 2006), lag etwa 2 Jahre nach einem Sepsis-bedingten ITS-Aufenthalt der Anteil der Patienten mit mehr als gelegentlichen Alltagsschmerzen bei 34 %.

Neben diesen unterschiedlichen Prävalenzraten ergaben sich auch bezüglich des zeitlichen Verlaufs in den Arbeiten mit longitudinale Design keine eindeutigen Ergebnisse. Während in den Daten von Choiniere et al. (2014) ein Rückgang in der Prävalenz von 40,1% zu 3 Monaten auf 16,5 % bzw. 9,5 % zu 12 bzw. 24 Monaten nach ITS-Entlassung zu verzeichnen war, ergaben sich mit

jeweils 11 % der Patienten zum 6 und 12 Monate Follow-up keine Unterschiede in der Studie von Gjeilo et al. (2010). Auch in den Arbeiten, die nicht auf kardiochirurgische Patienten beschränkt waren, können bezüglich des zeitlichen Verlaufs keine eindeutigen Schlüsse gezogen werden. Während in der Studienkohorte von Hayhurst et al. (2018) der Anteil der Patienten mit chronischen Schmerzen zwischen 3 und 12 Monaten nach ITS-Entlassung stabil blieb (77 % und 74 %), konnte in der Studie von Langerud et al. (2018) bereits zwischen 3 und 6 Monaten ein Rückgang von 49,2 % auf 38,2 % verzeichnet werden. Neben den Unterschieden bezüglich der Operationalisierung von CIAS erschweren noch weitere Faktoren die Vergleichbarkeit der Studien. Während der Großteil der Studien in einem gemischten ITS-Kollektiv, das heißt bei chirurgischen und konservativ behandelten Patienten, durchgeführt wurde, beschränkten sich andere Studien, wie bereits angedeutet, auf herzchirurgische Patienten (Choiniere et al., 2014; Gjeilo et al., 2010). Darüber hinaus besteht aber auch in den Studien mit gemischten Patientenkollektiven eine gewisse Heterogenität z. B. bezüglich der Krankheitsschwere, Einweisungsdiagnosen und ggf. national spezifischer Behandlungsabläufe. Ein erster Schritt, um die Vergleichbarkeit zwischen Studien zu erhöhen wäre die Einführung einer einheitlichen Definition CIAS. In Anlehnung an die vorliegende Arbeit, die zitierten Forschungsarbeiten und der Definition chronischer post-operativer Schmerzen (Macrae, 2001; Schug et al., 2019; Werner & Kongsgaard, 2014) schlägt der Autor folgende Kriterien vor: a) intermittierende oder kontinuierliche Schmerzen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten, b) es handelt sich dabei um neu auftretende Schmerzen und/oder eine signifikante Intensitätssteigerung oder qualitative Veränderung bereits bekannter Schmerzen, c) der Schmerz darf nicht eindeutig auf andere Ursachen zurückgehen bzw. ein Bezug zum ITS Aufenthalt muss bestehen. Inwieweit, entsprechend der IASP Definition chronischer Schmerzen (Treede et al., 2019), es der Aufnahme eines weiteren Kriteriums bezüglich der emotionalen Belastung und/oder signifikanten Funktionseinschränkungen bedarf, ist in Abhängigkeit der jeweiligen Fragestellung zu beurteilen. Zumindest sollte in wissenschaftlichen Arbeiten die physische und psychische Schmerzbeeinträchtigung sowie die HRQOL mit erhoben werden. Die Erfassung bereits vorbestehender, chronischer Schmerzen ist bei dieser Arbeitsdefinition obligat. Nach Ansicht des Autors reicht die Erfassung lediglich neuer Schmerzen nicht aus, wobei eine allgemeine Erhebung von Schmerzen nach ITS-Entlassung das Phänomen CIAS zu weit fasst. Im letzteren Fall sollte zumindest ein Abgleich mit national spezifischen Prävalenzraten chronischer Schmerzen diskutiert werden. So wurde in zwei deutschsprachigen Arbeiten die Gesamtprävalenz chronischer Schmerzen auf 24,9 % (Ohayon & Stingl, 2012) bzw. 32,9 % geschätzt (Hauser, Schmutzer, Hinz, Hilbert & Brahler, 2013). In der vorliegenden Studie lag der Gesamtanteil der Patienten mit chronischen Schmerzen zum 6 Monate Follow-up bei 50 %, was sich deutlich oberhalb dieser Werte bewegt. Zum anderen lag der Anteil von Patienten mit chronischen Schmerzen vor ITS-Aufnahme mit

37,1 % zwar auch etwas oberhalb dieser Werte, der Unterschied war jedoch geringer. Auch in Arbeiten bezüglich der HRQOL vor Aufnahme auf die ITS gibt es Hinweise, dass körperliche Schmerzen bereits vor ITS-Einweisung höher ausgeprägt sind als in der Gesamtpopulation (Cuthbertson, Scott, Strachan, Kilonzo & Vale, 2005; Gifford et al., 2010). Dies wirft die Frage auf, warum bei Patienten bereits vor der Aufnahme auf ITS eine allgemein reduzierte HRQOL und spezifisch eine erhöhte Prävalenz chronischer Schmerzen zu verzeichnen ist. Vor allem in diesem Setting scheint das Vorliegen von Komorbiditäten eine entscheidende Rolle zu spielen. So konnten Orwelius et al. (2013a) zeigen, dass bei ITS-Patienten signifikant häufiger vorbestehende Komorbiditäten vorliegen als bei Probanden einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe und das nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht sowie Vorliegen von Komorbiditäten bezüglich der Follow-up HRQOL keine wesentlichen Unterschiede zwischen ehemaligen ITS-Patienten und der Referenzgruppe zu verzeichnen sind. Zumindest ein Teil der vorbestehenden chronischen Schmerzen geht wahrscheinlich auf vorbestehende Komorbiditäten, z. B. eine Krebserkrankung oder Angina Pectoris als Symptom im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung, zurück. Eine abschließende Erklärung der erhöhten Prävalenz chronischer Schmerzen vor Aufnahme auf ITS kann anhand der vorliegenden Studienlage allerdings nicht erfolgen.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch kurz auf Befunde aus Studien eingegangen, die Instrumente der *EuroQoL* Gruppe nutzten (z. B. EQ-5D) und auf diesem Wege eine Abschätzung der Prävalenz von Schmerzen nach einem ITS-Aufenthalt vorgenommen haben. Wie in der Einleitung geschildert berichteten 36–60 % ehemaliger ITS-Patienten 6 Monate nach Entlassung unter moderaten bis extremen Schmerzen bzw. körperlichen Beschwerden zu leiden (Granja et al., 2004; Orwelius et al., 2013b). Zu 12 Monaten und darüber hinaus ergaben sich mit 40–63 % und 55–65 % etwa vergleichbare Zahlen (Lizana et al., 2003; Soliman et al., 2015; Vles et al., 2005; Ylipalosaari et al., 2007). Diese Zahlen bewegen sich zwar oberhalb der in der vorliegenden Studie gefundenen Prävalenzraten, liegen aber dennoch im Wertebereich der Studien mit spezifischer Schmerzmessung. Theoretisch sollten die Prävalenzraten höher liegen als bei Studien deren Definition von CIAS nur neu aufgetretene Schmerzen umfassen oder zumindest chronische vorbestehende sowie nicht mit der ITS-Behandlung assoziierte Schmerzen ausschließen. Allgemein bleibt allerdings ein Vergleich zwischen Daten, die zum einen mithilfe generischer HRQOL-Instrumente und zum anderen schmerzspezifischer Instrumente erhoben wurden, problematisch. Um den Anteil der Patienten mit chronischen (nicht-ITS-assoziierten) Schmerzen zu kontrollieren sollten bei der Verwendung von HRQOL Skalen zumindest länderspezifische Normdaten präsentiert werden. So liegt in der Normstichprobe des deutschen EQ-5D-3L der Anteil der Befragten mit einigen bzw. extremen Problemen mit Schmerzen bzw. körperlichen Beschwerden

bei 31,8 % bzw. 1,7 % (Hinz, Klaiberg, Brahler & König, 2006). Ungeachtet der Heterogenität zwischen den angeführten Studien kann dennoch zusammenfassend festgehalten werden, dass ein beachtlicher Teil ehemals intensivpflichtiger Patienten unter CIAS leidet.

3.2.2 Charakteristika der chronischen ITS-assoziierten Schmerzen

In den alters- und geschlechtsadjustierten Analysen war die durchschnittliche Schmerzstärke im Gesamtkollektiv der ehemaligen ITS-Patienten und insbesondere der Patienten mit CIAS zum 6 Monate Follow-up signifikant und klinisch relevant höher ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Nahezu die Hälfte der Patienten mit CIAS (45 %) berichtete zu diesem Zeitpunkt unter moderaten (NRS ≥ 4 und $< 7/10$, 36 %) bis starken (NRS $\geq 7/10$, 9 %) Schmerzen zu leiden. Bisher liegen nach Wissen des Autors noch keine Forschungsarbeiten vor, die einen direkten Vergleich der Schmerzintensität innerhalb der Gruppe von Patienten mit CIAS 6 Monate nach Entlassung von ITS zulassen. In der Studie von Gjeilo et al. (2010) wurde eine Kohorte herzchirurgischer Patienten über 12 Monate nach ITS-Entlassung beobachtet. Innerhalb der Subgruppe von Patienten mit CIAS bzw. postoperativen Schmerzen lag die Prävalenz moderater bzw. starker Schmerzen zum 12 Monate Follow-up bei 37 % bzw. 8,7 % und damit sehr nahe an den vorliegenden Ergebnissen. In der Arbeit von Langerud et al. (2018) berichteten die Patienten, die mehr als Alltagschmerzen verspürten, zum 3 bzw. 12 Monate Follow-up eine durchschnittliche Schmerzstärke von 3,4 (Standardabweichung, SD: 2,1) bzw. 3,3 (SD: 2,1). In der vorliegenden Arbeit lag die durchschnittliche Schmerzintensität innerhalb der Patientengruppe mit CIAS 6 Monate nach Entlassung von ITS ebenfalls bei 3,3 (95% KI: 2,83–3,81). In der Arbeit von Devine et al. (2019) lag die durchschnittlicher Schmerzstärke 12 Monate nach ITS Entlassung mit 4,6 (SD: 2,7) etwas höher als in der vorliegenden Stichprobe. Dieser Unterschied könnte zum einen in der Stichprobengröße ($n = 31$) bedingten Variabilität sowie Stichprobenzusammensetzung begründet sein und zum anderen auf die verwendete Definition von CIAS zurückgehen. So wurde das Vorhandensein von CIAS lediglich zu einem Zeitpunkt im Rahmen eines Rehabilitationsprogramms 6–20 Wochen nach Krankenhausentlassung erfasst. Zudem besteht die Möglichkeit, dass insbesondere Patienten mit stärker ausgeprägten körperlichen Schmerzen vermehrt zur Teilnahme an diesem Rehabilitationsprogramm bereit waren.

Neben der Schmerzintensität war auch die Schmerzbeeinträchtigung in den alters- und geschlechtsadjustierten Analysen bei Patienten mit CIAS im Vergleich zum Kontrollkollektiv zu 6 Monaten nach Entlassung von ITS statistisch signifikant und klinisch relevant erhöht. Damit einhergehend lag der Anteil der von CIAS betroffenen Patienten mit moderaten bis starken Beeinträchtigungssitems bei 58 %. Korrespondierend dazu wiesen Patienten mit CIAS zu 21 % bzw.

36 % eine von Korff Graduierung mit mittlerer (Grad 3) bzw. hoher schmerzbedingter Funktionseinschränkung (Grad 4) auf. In der bereits angeführten Arbeit von Gjeilo et al. (2010) lagen innerhalb der Patienten mit CIAS die Prozentzahlen für eine moderate bis starke Schmerzbeeinträchtigung zum 12 Monate Follow-up zwischen 23,4 % bis 32,3 % für die verschiedenen Schmerzbeeinträchtigungssitems. Diese niedrigeren Werte können auf verschiedene Ursachen zurückgehen. So könnten potentiell spontane aber auch therapeutisch induzierte Verbesserungen zwischen 6 und 12 Monaten nach ITS-Entlassung bei den betroffenen Patienten aufgetreten sein. Darüber hinaus umfasste die Definition von CIAS in dieser Studie lediglich Patienten mit neu aufgetretenen chronischen Schmerzen. Abschließend könnte auch die Stichprobe, die nur aus kardiochirurgischen Patienten bestand, eine Erklärung bieten. In der Studie von Langerud et al. (2018) bewegten sich die mittleren Beeinträchtigungsratings 1 Jahr nach ITS-Entlassung zwischen 2–4,3. In der vorliegenden Stichprobe ergab sich für den 6 Monate Follow-up eine mittlere Schmerzbeeinträchtigung von 4,5 (95% KI: 3,5–5,6). Aufgrund der unterschiedlichen Kennwerte für die zentrale Tendenz der verschiedenen Beeinträchtigungsratings (je nach Verteilungseigenschaft Median oder Mittelwert) in der Studie von Langerud et al. (2018), ist ein direkter Vergleich der Werte nicht möglich. Tendenziell scheint die Schmerzbeeinträchtigung in dieser Stichprobe allerdings etwas geringer ausgeprägt, was ebenfalls auf Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten zurückgehen könnte. Ein solcher Rückgang der Schmerzbeeinträchtigung zwischen einem früheren Zeitpunkt nach ITS-Entlassung (6–20 Wochen) und einem 1 Jahres Follow-up konnte in der Studie von Devine et al. (2019) beobachtet werden. Dennoch lag die mittlere Beeinträchtigung bei Patienten mit CIAS auch zum 12 Monate Follow-up bei 4,5 (SD: 2,5) und damit im Bereich der vorliegenden Studie.

Die Daten bezüglich der Lokalisation neu aufgetretener CIAS zum 6 Monate Follow-up sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Am häufigsten berichteten Patienten von neu aufgetretenen Schmerzen im Thoraxbereich (37,3 %). Darüber hinaus zählten zu den meist betroffenen Regionen die unteren Extremitäten (22,4 %) sowie die Rückenregion (16,4 %), die Schulter (14,9 %) und die oberen Extremitäten (11,9 %). Auch in anderen Arbeiten zählen die unteren Extremitäten zu den mit am häufigsten betroffenen Regionen (Battle et al., 2013; Devine et al., 2019; Langerud et al., 2018a), während thorakale Schmerzen meist eine untergeordnete Rolle spielten. Dies geht mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der relativ hohen Zahl von Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen in der vorliegenden Studie einher.

Tabelle 2. Lokalisation neu aufgetretener chronischen ITS-assoziierten Schmerzen (CIAS).

Region	n	% _{CIAS}	% _{total}
Abdomen	7	10,4	3,5
Beckenbereich	3	4,5	1,5
Extremitäten: obere	8	11,9	4,0
Extremitäten: untere	15	22,4	7,4
Kopf	4	6,0	2,0
Rücken	11	16,4	5,4
Schulter	10	14,9	5,0
Thorax	25	37,3	12,4
unspezifisch	1	1,5	0,5

%_{CIAS}: innerhalb der Patienten mit CIAS (n = 67)
 %_{total}: innerhalb aller Patienten (n = 202)

Im Gegensatz dazu wurden beispielsweise in die Studie von Battle et al. (2013) keine kardiochirurgischen Patienten eingeschlossen. Warum insbesondere die Schulterregion und die unteren Extremitäten (Battle et al., 2013; Devine et al., 2019; Langerud et al., 2018a) von CIAS betroffen sind, kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden. Battle et al. (2013), in deren Studie die Schulter das am häufigsten betroffene Areal darstellte, führen drei potentielle Ursachen an. Zum einen könnten Schmerzen durch die Immobilisierung der Schulter hervorgerufen werden, die entweder auf Unwille oder der Unfähigkeit das Schultergelenk zu bewegen basieren.

Hauptgründe dafür sehen die Autoren in medizinischen Maßnahmen, wie der Anlage zentraler Venenkatheter (insbesondere an der *vena subclavia*) oder Bewegungseinschränkungen durch Komponenten des Beatmungssystems. Zum anderen führe der mangelnde Muskeltonus während des ITS-Aufenthaltes zur Instabilität des Schultergelenks und erhöhe damit ebenfalls das Risiko einer Schmerzchronifizierung. Darüber hinaus könnten pflegerische Maßnahmen, wie die Lagerung, insbesondere in dieser instabilen Phase zu zusätzlichen Belastungen führen.

Insbesondere für die Schmerzen in den unteren Extremitäten kann die *ICU-Acquired Weakness* (ICUAW), einer im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung erworbenen Muskelschwäche, als weiterer Erklärungsmechanismus herangezogen werden. Diese kann im Wesentlichen auf eine *Critical Illness* Polyneuropathie (CIP), eine *Critical Illness* Myopathie (CIM) oder eine Mischform beider Entitäten zurückgeführt werden. Bei der CIP handelt es sich um eine sensomotorische, axonale Polyneuropathie. Klinisch ist die CIP sowie die CIM durch schlaffe, symmetrische Muskelschwäche der Extremitäten, respiratorisches Versagen bzw. Komplikationen bei der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung (*Weaning*), Muskelatrophien, den Verlust an Muskeleigenreflexen und Schluckstörungen charakterisiert (Zink, Kollmar & Schwab, 2009). Im Gegensatz zur CIM, die eine primär muskuläre Erkrankung darstellt aber wie bereits erwähnt klinisch kaum von der CIP zu differenzieren ist, können bei der CIP auch Defizite in den somatosensorischen Funktionen beobachtet werden (Grimm, Gunther, Witte & Axer, 2012). Die

Inzidenz der CIP bzw. der CIM ist stark abhängig von der untersuchten Patientenpopulation auf ITS und die Raten schwankten in einem Review von Stevens et al. (2007) zwischen 3 % bis 82 % für CIP, 12 bis 30 % für CIM sowie 7 bis 53 % für die ebenfalls häufig zu beobachtende Mischform von CIP und CIM (Stevens et al., 2007). Ein anderes Review (Zink et al., 2009) veranschlagt die Prävalenz von CIP oder CIM betroffener Patienten sogar auf 70–80 %. Insbesondere für Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen scheint ein deutlich erhöhtes Risiko zu bestehen. Die Folgen einer ICUAW sind teils noch Monate nach Entlassung von ITS zu beobachten und insbesondere die CIP ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Jolley, Bunnell & Hough, 2016; Koch et al., 2014). In einer Pilotstudie von Dos Santos et al. (2016) ging die Muskelschwäche im Langzeitverlauf auf heterogene Muskelpathologien, z. B. einer persistierenden Muskelatrophie, zurück und korrelierte entsprechend mit einer reduzierten Leistung in verschiedenen Funktionstests (Dos Santos et al., 2016). In diesem Zusammenhang konnten in der Übersichtsarbeit von Ohtake et al. (2018) eindeutige Hinweise auf reduzierte Muskelkraft der Atemmuskulatur sowie der unteren und oberen Extremitäten identifiziert werden. Diese Muskelinsuffizienz und die damit einhergehenden Funktionseinschränkungen können in der Folge zur Entwicklung akuter sowie chronischer Schmerzen führen. Darüber hinaus finden sich in der Literatur immer wieder Anhaltspunkte, dass im Langzeitverlauf zumindest teils im Zusammenhang mit einer CIP/CIM Symptome geschildert werden, die einem neuropathischen Schmerzgeschehen ähneln. So sind beispielsweise brennende Schmerzen (Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015) aber auch Taubheitsgefühle und Kribbelempfindungen (Angel, Bril, Shannon & Herridge, 2007) sowie sensorische Defizite (Latronico et al., 2013) und Hyperalgesien beschrieben (Zifko, 2000). Eine detailliertere Darstellung bezüglich somatosensorischer Veränderungen befindet sich in Abschnitt 3.2.4.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass CIAS in nahezu der Hälfte der Fälle mit moderaten (36 %) bis starken (7,9 %) Schmerzen einhergehen. Darüber hinaus berichten auch 6 Monate nach Entlassung von ITS über die Hälfte der betroffenen Patienten von mittleren (21 %) bis hohen (36 %) schmerzbedingten Funktionseinschränkungen. In den wenigen bisher publizierten Studien schwankten die Zahlen der betroffenen Körperareale. Dies lässt sich zum Großteil auf Unterschiede der Stichprobenszusammensetzung, z. B. dem Anteil kardiochirurgischer Patienten, zurückführen. Es zeichnet sich jedoch ab, dass meist mehrere Areale und die Schulterregion sowie die unteren Extremitäten gehäuft betroffen sind. Insbesondere Letzteres könnte im Zusammenhang mit der ICUAW stehen.

3.2.3 Sepsis-spezifischer Einfluss auf das Schmerzgeschehen nach einer intensivmedizinischen Behandlung

In der vorliegenden Arbeit konnten für das 6 Monate Follow-up nach ITS-Entlassung keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von CIAS zwischen Patienten mit oder ohne stattgehabter Sepsis identifiziert werden. Darüber hinaus konnten sowohl in den unadjustierten sowie auf Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere adjustierten Analysen keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung aufgewiesen werden.

Die Anzahl der Studien, die sich dieser Thematik gewidmet haben, ist relativ klein. In der Studie von Battle et al. (2013) konnte die Sepsis, operationalisiert nach den *Surviving Sepsis Campaign* Kriterien (Dellinger et al., 2013), als Hauptrisikofaktor für das Auftreten von CIAS herausgearbeitet werden. Sowohl in der univariaten (OR: 4,2, 95% KI: 2,0–8,7) sowie in der multivariaten Analyse (OR: 4,3, 95% KI: 2,04–9,23) war das OR CIAS zu entwickeln bei ehemals septischen Patienten deutlich erhöht. Innerhalb der nicht-septischen Subgruppe war der Anteil von CIAS betroffenen Patienten nahezu identisch (34 % in der vorliegenden Arbeit vs. 36 %), allerdings war der Anteil innerhalb der Subgruppe mit stattgehabter Sepsis deutlich erhöht (31 % in der vorliegenden Arbeit vs. 70 %). Worauf dieser deutliche Unterschied beruht, ist unklar. Eine mögliche Erklärung könnte der Unterschied im Untersuchungsdesign bieten. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten prospektiv eingeschlossen, wobei der Studie von Battle et al. (2013) ein retrospektives Untersuchungsdesign zugrunde lag. Zudem könnten Unterschiede in der Stichprobenzusammensetzung eine Rolle gespielt haben, insbesondere da keine kardiochirurgischen Patienten in die Studie von Battle et al. (2013) eingeschlossen wurden. Allgemein waren die Stichprobengröße, sowie der Anteil septischer Patienten, zwischen beiden Studien vergleichbar aber relativ gering, was zu Stichproben-spezifischen Effekten geführt haben kann. Allein über die Definition von CIAS können die Unterschiede nicht erklärt werden. Battle et al. (2013) fokussierten spezifisch auf Schmerzen, die seit der ITS-Entlassung bestanden und nicht vor ITS-Aufnahme bekannt waren. Diese Definition umfasst sowohl Patienten mit vorbestehenden chronischen Schmerzen sowie Patienten, die vor ITS-Aufnahme schmerzfrei waren. Der erweiterte zeitliche Rahmen (seit ITS-Entlassung vs. mindestens 3 Monate in der vorliegenden Studie) könnte ggf. noch zu einer unterschätzten Prävalenz von CIAS in der Studie von Battle et al. (2013) geführt haben. Ein potentieller Unterschied könnte in der post-stationären Versorgung von septischen Patienten bestehen. Der Großteil septischer Patienten in der vorliegenden Studie wurde direkt nach ITS-Entlassung einer stationären Rehabilitationsmaßnahme zugeführt, was ggf. einen positiven Einfluss auf die Langzeitfolgen und insbesondere das Schmerzgeschehen genommen haben könnte. Inwieweit dies der Fall in der Studie von Battle et al. (2013) war, muss an dieser Stelle offen

bleiben. Letztlich muss auch festgehalten werden, dass neuere Studien die Befunde von Battle et al. (2013) ebenfalls nicht replizieren konnten. In der Studie von Hayhurst et al. (2018) wurde primär der Einfluss der kumulativen Opioidexposition im Rahmen der ITS-Behandlung auf die mit dem *Brief Pain Inventory* erfasste Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung zu 3 und 12 Monaten nach ITS-Entlassung analysiert. In den adjustierten Analysen wurde zusätzlich die Dauer einer schweren Sepsis mit modelliert. In den Modellen zur Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung ergaben sich sowohl zum 3 sowie zum 12 Monate Follow-up keine signifikanten Zusammenhänge. Im Trend ($p < 0,1$) ergaben sich für 3 der 4 Modelle sogar $OR < 1$, was auf eine negative Assoziation zwischen Sepsis bzw. Sepsis-Dauer und Schmerzintensität sowie schmerzbedingter Beeinträchtigung verweist. In der Studie von Devine et al. (2019) konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CIAS und einer stattgehabten Sepsis identifiziert werden. Bei näherer Betrachtung war auch hier der Anteil von Patienten mit stattgehabter Sepsis innerhalb der Subgruppe mit CIAS (58 %) niedriger als in der Gruppe ohne CIAS (75 %, der p-Wert des Koeffizienten der logistischen Regression betrug 0,09). Weiter sei noch auf die Studie von Langerud et al. (2018) verwiesen. Hier wurde der prozentuale Anteil der Patienten mit infektionsbedingter ITS-Einweisungsdiagnose (inklusive Sepsis) zwischen Patienten mit (25,9 %) und ohne CIAS (21,7 %) zum 3 Monate Follow-up verglichen. Auch in dieser Studie ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Im Rahmen der *Health Retirement* Studie, einer großangelegten longitudinalen US-Studie, analysierten Iwashyna et al. (2012) unter anderem den Einfluss von Sepsis auf das Auftreten chronischer Schmerzen. Für den letzten Zeitpunkt vor Auftreten sowie den ersten Zeitpunkt nach der Sepsis ergab sich mit jeweils 12 % kein signifikanter Unterschied in der Auftretenswahrscheinlichkeit. Mit anderen Worten bestünde basierend auf diesem Ergebnis gar kein Zusammenhang zwischen einer Sepsis und CIAS. Einschränkend muss allerdings festgehalten werden, dass die Studie primär auf alte Patienten fokussierte (Mittelwert: 76,9 Jahre, SD: 8,8 Jahre), die Operationalisierung chronischer Schmerzen methodisch kritisch zu bewerten ist („often troubled with severe pain“) und darüber hinaus nur 43,2 % der Patienten auf ITS behandelt wurden.

Nach Wissen des Autors liegt bisher keine Studie vor, welche den Vergleich von Variablen der Schmerzintensität und schmerzbedingten Beeinträchtigung zwischen septischen und nicht-septischen Patienten zum Inhalt hatte. Der Vollständigkeit halber sei hier aber noch kurz auf Studien eingegangen, in denen zumindest Schmerzskaalen von validierten HRQOL Instrumenten zwischen Patienten mit und ohne stattgehabter Sepsis im Follow-up verglichen wurden. Basierend auf Angaben im EQ-5D ergaben sich in den Studien von Granja et al. (2004) sowie Orwelius et al. (2013b) 6 Monate nach ITS-Entlassung keine signifikanten Unterschiede in den prozentualen Anteilen von Patienten, die unter mäßigen bis extremen Schmerzen bzw. körperlichen Beschwerden

litten. In einer kürzlich publizierten Multicenter-Studie von Thompson et al. (2018) wurden septische (n = 806) und nicht-septische Patienten (n = 806) hinsichtlich einer ganzen Bandbreite möglicher Kovariaten, u.a. Krankheitsschwere sowie chirurgischer oder konservativer Einweisungsdiagnose, gematcht. Auch in dieser methodisch hochwertigen Studie unterschied sich zu 6 Monaten nach ITS-Entlassung der Anteil von Patienten mit mäßigen bis extremen Schmerzen bzw. körperlichen Beschwerden nicht zwischen Patienten mit (42,4 %) bzw. ohne (41,6 %) stattgehabter Sepsis. Bei all diesen Vergleichen muss allerdings beachtet werden, dass die Sepsis *per se* kein einheitliches Erkrankungsbild darstellt, sondern eine starke Heterogenität insbesondere bezüglich des Krankheitsverlaufs aufweist. So konnten beispielsweise kürzlich 4 verschiedene Sepsis-Phänotypen identifiziert werden, die sich u.a. in demographischen Aspekten, Formen der Organdysfunktionen, Zytokinausschüttung und vor allem bezüglich Outcomes bzw. spezifischer Behandlungseffekte unterschieden (Seymour et al., 2019). Inwieweit diese zusätzliche Variabilität Einfluss auf die bisher geschilderten Studienergebnisse genommen hat, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Abschließend müssen natürlich auch der Gesamtstichprobenumfang sowie der Anteil septischer Patienten Beachtung finden. In anderen Worten müssen die Repräsentativität der Stichprobe sowie die Schlussfolgerungen, insbesondere bezüglich des Einflusses von Sepsis, zumindest kritisch betrachtet werden (siehe auch Abschnitt 3.4). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit dass potentiell konfundierende Variablen nicht mit erhoben wurden. Aufgrund der Heterogenität der Befunde und dem meist monozentrischen Vorgehen innerhalb der bisherigen Studien, wäre eine erneute Untersuchung in einem multizentrischen Setting wünschenswert.

Es kann festgehalten werden, dass in der vorliegenden Studie und im Großteil der bisher publizierten Studien intensivpflichtige Patienten mit stattgehabter Sepsis im Vergleich zu intensivpflichtigen Patienten ohne Sepsis keine erhöhte Prävalenz von CIAS aufweisen. Inwieweit das inflammatorische Geschehen auf ITS, unabhängig von der Diagnose Sepsis, potentiell Einfluss auf die Entwicklung von CIAS nimmt, wird in Abschnitt 3.2.5.7 näher beleuchtet.

3.2.4 Veränderungen in den somatosensorischen Funktionen

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnten bei ehemaligen auf der Intensivstation behandelten Patienten 6 und 12 Monaten nach Entlassung von ITS signifikante Defizite in der Funktion der kleinkalibrigen, myelinisierten (A δ) und unmyelinisierten (C) Nervenfasern nachgewiesen werden. Dies zeigte sich zunächst im Vergleich des gesamten Patientenkollektivs mit einer Gruppe gesunder Probanden. In einer differenzierteren Analyse ergaben sich im Hinblick auf Normdaten des DFNS bei 45,2 % der Patienten signifikante Funktionsdefizite der kleinkalibrigen

Nervenfasern. Diese Gruppe zeichnete sich im Vergleich zur Kontrollgruppe definitionsgemäß durch signifikant reduzierte Thermodetektionsschwellen aus. In keiner der anderen QST Variablen, wie beispielsweise den thermischen und mechanischen Schmerzschwellen oder mechanischen Detektionsschwellen, ergaben sich signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Es scheint auf Gruppenebene also ein isoliertes Defizit der kleinkalibrigen Nervenfasern vorzuliegen. Dem Autor ist keine Studie bekannt, in der die somatosensorischen Funktionen systematisch und umfassend bei ehemals intensivpflichtigen Patienten untersucht wurde, was eine direkte Einordnung dieser Befunde deutlich erschwert. Eine erste Annäherung bietet die Arbeit von Angel et al. (2007). In dieser Arbeit wurden ehemals intensivpflichtige Patienten mit akutem Lungenversagen (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) zwischen 6–24 Monaten nach Entlassung von ITS einer Reihe neurophysiologischer und neurologischer Untersuchungen unterzogen. Dabei berichteten 9 (56,3 %) von 16 untersuchten Patienten sensorische Defizite. Allerdings wurden in dieser Studie nur einfache *Bedside-Tests* angewendet und darüber hinaus nicht differenzierter auf diese Auffälligkeiten eingegangen. Interessanterweise wurden auch sensorische Symptome erfragt, wobei 5 (31,3 %) der Patientenangaben, unter Schmerzen der Gliedmaßen zu leiden und 7 (43,8 %) Patienten von Taubheits- und Kribbelempfindungen berichteten. Die sensorischen Auffälligkeiten und Symptome gingen nur teilweise mit neurophysiologischen Veränderungen einher. In der Arbeit von Fletcher et al. (2003) wurde eine ähnliche Strategie verfolgt. Hier wurden 22 Patienten nach einem prolongierten Aufenthalt auf ITS zwischen 12–57 Monaten nach Entlassung untersucht. In dieser Studie erfolgte die Erfassung der thermischen Detektionsschwellen allerdings standardisiert mit dem *Somedic MSA Thermal Stimulator* an den Handinnenflächen und Fußsohlen. Bei 6 (27,3 %) von 22 Patienten wurden abnorme Werte bei der Wärme- (n = 4) und Kälteerkennung (n = 2) festgestellt. Aufgrund der stark variierenden Follow-up Intervalle und unterschiedlichen Untersuchungsmethoden bzw. Untersuchungsareale ist ein direkter Vergleich mit den vorliegenden Studienergebnissen nur eingeschränkt möglich.

Einen anderen Zugang zur Beurteilung der Funktion bzw. Morphologie der kleinkalibrigen Nervenfasern bieten Hautbiopsien und die damit verbundene Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (*intraepidermal nerve fiber density*, IENFD). Diese Methode wird, neben der QST, zur Diagnose von *Small-Fiber* Neuropathien eingesetzt (Devigili et al., 2008) und gilt in diesem Zusammenhang als Routinemethode (Sommer, 2018). Im Allgemeinen sind Befunde zur IENFD mit thermischen QST-Variablen korreliert (Backonja et al., 2013). So konnte in einer Studie von Scherens et al. (2009) bei 93 % der Patienten mit abnormen Thermodetektionsschwellen auch eine reduzierte IENFD nachgewiesen werden. In einer Validierungsstudie zu den Diagnosekriterien der *Small-Fiber* Neuropathie konnten für die Thermodetektionsschwellen und IENFD ebenfalls signifikante Korrelationen identifiziert werden (Devigili et al., 2008). Während die QST nur bei

Patienten mit adäquater Vigilanz und Kooperationsfähigkeit durchführbar ist, kann die Entnahme einer Hautbiopsie auch in anderen Patientenkollektiven erfolgen. Somit eignet sich diese Methode besonders im akuten und subakuten ITS-Setting, um den Status der kleinkalibrigen Nervenfasern zu beurteilen. In diesem Zusammenhang seien hier drei wegweisende Studien erwähnt. In der Studie von Latronico et al. (2013) wurde die IENFD bei 14 neurokritisch erkrankten Patienten (z. B. nach einem Schlaganfall) an Tag 22 (Median, Interquartilabstand: 18–24 Tage) auf Intensivstation bestimmt. Nahezu alle Patienten (13/14) entwickelten während des ITS-Aufenthaltes eine Sepsis. In der Analyse ergaben sich für alle Patienten deutlich reduzierte Werte der IENFD. Da diese Befunde sowohl am distalen Bein sowie am Oberschenkel beobachtet wurden, schlossen die Autoren auf längenunabhängige (*non-length dependent*), also auf nicht distal beschränkte bzw. von distal nach proximal fortschreitende, Veränderungen. Von den 7 Patienten, die zwischen 6 bis 13 Monaten für eine Follow-up Untersuchung zur Verfügung standen, berichteten 3 Patienten von Einschränkungen bzw. einem Verlust der Thermodetektion und Nozizeption in Verbindung mit brennenden Schmerzen. Demgegenüber waren die korrespondierenden Befunde in der Neurophysiologie unauffällig, was auf eine selektive Störung der kleinkalibrigen Nervenfasern verweist. Diese querschnittlich erhobenen Befunde bezüglich der IENFD werden durch eine Studie von Skorna et al. (2015) untermauert. In dieser Untersuchung erfolgte die Entnahme der Hautbiopsien zwischen dem ersten und dritten Tag nach Aufnahme auf die ITS sowie 10–14 Tage später. Auch bei diesem Kollektiv handelte es sich um neurokritisch Erkrankte, die in 73 % der Fälle Zeichen einer Sepsis aufwiesen. Bei den 11 Patienten mit zwei Untersuchungszeitpunkten konnte ein signifikanter Rückgang der IENFD verzeichnet werden. Während zum ersten Zeitpunkt 4 (36 %) Patienten abnormal reduzierte Werte der IEFND aufwiesen, erhöhte sich diese Anzahl zum zweiten Zeitpunkt auf 8 (73 %). Ungeachtet der vorbestehenden Defizite zeigte sich rein deskriptiv bei 8 (73 %) Patienten eine Reduktion der IEFND. In der Studie von Axer et al. (2016), die in einem Kollektiv septischer Patienten durchgeführt wurde, konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt an Tag 2–5 nach Sepsis-Beginn war die IENFD am Knöchel sowie am Oberschenkel im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert. Bei 11 (34 %) der 32 untersuchten Patienten konnten Werte unterhalb des Normbereichs festgestellt werden. Diese bereits früh auftretenden Unterschiede scheinen zunächst im Widerspruch mit den Ergebnissen von Skorna et al. (2015) zu stehen, sind jedoch am ehesten Unterschieden im Untersuchungsdesign geschuldet. Wobei Skorna et al. (2015) den frühestmöglichen Termin auf ITS für ihre Untersuchung gewählt haben, wurde bei Axer et al. (2016) der Sepsis-Beginn als Referenz gewählt. Auch wenn es der Publikation nicht direkt zu entnehmen ist, kann aufgrund des Ausschlusskriteriums ≥ 8 Tage ITS-Aufenthalt davon ausgegangen werden, dass zumindest ein Teil der Patienten bereits vor Sepsis-Beginn auf der ITS behandelt wurde und potentielle sepsis-

unspezifische degenerative Prozesse schon im Gange waren. Dennoch kann festgehalten werden, dass bereits zu einem relativ frühen Zeitpunkt einer intensivmedizinischen Behandlung eine deutliche Reduktion der IENFD zu beobachten war. Das Verhältnis zwischen IENFD-Werten am Knöchel und dem Oberschenkel unterschied sich am ersten Untersuchungszeitpunkt nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Ähnlich wie Latronico et al. (2013) schlossen die Autoren daraus, dass die deutlich reduzierte IENFD längenunabhängig zu sein scheint. Für den Untersuchungszeitpunkt 2 Wochen nach Sepsis-Beginn mit 19 Patienten ergaben sich äquivalente Resultate bezüglich der Vergleiche zur gesunden Kontrollgruppe. Zudem konnten zwischen dem ersten und zweiten Zeitpunkt keine wesentlichen Verschlechterungen in der IENFD identifiziert werden. Aufgrund der hohen Prävalenz von Diabetes mellitus im Patientenkollektiv (40,6 %) erfolgte für den ersten Untersuchungszeitpunkt eine Post-Hoc Analyse mit Patienten ohne potentielle Risikofaktoren für Neuropathien (n = 17). Auch in dieser Analyse unterschied sich die IENFD am Knöchel und am Oberschenkel signifikant von gesunden Probanden. Für das 4 Monate Follow-up standen nur 4 Patienten zur Verfügung. Bei diesen Patienten konnten nach Angaben der Autoren keine deutlichen Veränderungen zwischen Untersuchungszeitpunkt 2 und dem Follow-up verzeichnet werden. Dennoch konnten 4 Monate nach Sepsis-Beginn, hoch wahrscheinlich aufgrund mangelnder statistischer Power, keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollen identifiziert werden. Auch wenn all die zitierten Studien primär auf das Akutsetting beschränkt sind und in spezifischen Patientenkollektiven durchgeführt wurden, können einige Schlussfolgerungen für die vorliegende Arbeit gezogen werden. So scheinen die kleinkalibrigen Nervenfasern während des ITS-Aufenthaltes deutlichen degenerativen Prozessen unterworfen zu sein (Latronico et al., 2013), die potentiell bereits relativ früh im Verlauf einsetzen (Axer et al., 2016; Skorna et al., 2015) und längenunabhängig zu sein scheinen (Axer et al., 2016; Latronico et al., 2013). Die Zahlen der Patienten, die im Akutsetting Werte unterhalb des Normbereichs berichten, schwanken in den zitierten Studien zwischen 34 % (Axer et al., 2016) über 72,7 % (Skorna et al., 2015) bis 100 % (Latronico et al., 2013). Leider können in diesem Zusammenhang keine belastbaren Aussagen zum Langzeitverlauf dieser degenerativen Prozesse getroffen werden. Wenn man wie Axer et al. (2016) von langsamen regenerativen Prozessen ausgehen kann, sollten 6 Monate nach Entlassung von ITS die Konsequenzen dieser Veränderungen noch abbildbar sein. Dies wird von einer Untersuchung von Polydefkis et al. (2004) gestützt. Hier wurde die Regeneration epidermaler Nervenfasern mithilfe eines Capsaicin-Modells analysiert und die Re-Innervation bei gesunden Probanden auf 0,177 Fasern/mm/Tag geschätzt. Von größerer Bedeutung in diesem Kontext ist, dass auch nach 100 Tagen und teils weit darüber hinaus die regenerativen Prozesse noch nicht abgeschlossen waren und die meisten Probanden bis Studienende nicht die initiale Nervenfaserdichte erreichten. In der Studie von Latronico et al. (2013) berichteten in der Tat 3 der 7 innerhalb des ersten Jahres nach

ITS-Entlassung untersuchten Patienten von Einschränkungen bzw. dem Verlust der Thermozeption. Auch wenn es sich dabei um eine sehr kleine Stichprobe handelt und keine standardisierte Untersuchungsmethode zum Einsatz kam, bewegt sich dieser Anteil sehr nahe an der durch die QST identifizierte Zahl von Patienten mit abnormalen Werten innerhalb der Thermodetektion (45,2 %). Da in der vorliegenden Arbeit keine Bestimmung der IENFD durchgeführt wurde, ist der vermutete Zusammenhang zwischen degenerativen Prozessen und der aufgewiesenen reduzierten Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern zwar naheliegend, muss aber vorläufig hypothetischer Natur bleiben.

Darüber hinaus stellt sich die Frage nach pathophysiologischen Ursachen dieser selektiven Kleinfaserdefizite (*small fiber deficits*). In Manuskript 2 konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen klinischen Variablen und dem Vorhandensein signifikanter Kleinfaserdefizite identifiziert werden. Dennoch zeigten Patienten mit ausgeprägten Kleinfaserdefiziten im Gegensatz zu nicht Betroffenen tendenziell eine erhöhte Krankheitsschwere, operationalisiert über den *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II* (APACHE-II), und höhere Entzündungswerte (CRP) während des ITS-Aufenthaltes. Insbesondere Latronico et al. (2013) vermuten einen Zusammenhang zwischen proinflammatorischen Zytokinen, weiteren inflammatorischen Mediatoren sowie Endotoxinen und der Kleinfaserdegeneration. Darüber hinaus sieht diese Forschergruppe einen Zusammenhang zwischen septisch bedingten Pathomechanismen, insbesondere der gestörten Mikrozirkulation, und der axonalen Degeneration. Die Rolle inflammatorischer Prozesse, insbesondere einer Sepsis, können aber mit den geschilderten Studien nicht abschließend bewertet werden, da die Prävalenz von Sepsis in diesen Studien sehr hoch war (Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015) bzw. die Sepsis sogar als Einschlusskriterium galt (Axe et al., 2016). In der vorliegenden Studie war der Anteil septischer Patienten mit 28,6 % wesentlich geringer und es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Sepsis und ausgeprägten Kleinfaserdefiziten identifiziert werden.

Auch wenn die Pathomechanismen bei der CIP ebenfalls noch nicht umfassend aufgeklärt sind, bieten sie doch einige Hinweise auf potentielle Pathomechanismen, die zu einer Degeneration der kleinkalibrigen Nervenfasern führen könnten. Inflammatorische Prozesse scheinen direkt und indirekt neurotoxisch an den Nervenfasern zu wirken (Grimm et al., 2012). Zudem können hyperglykämische Zustände bzw. ein relativer Insulinmangel mit einer Funktionsbeeinträchtigung von Nervenzellen einhergehen (Grimm et al., 2012). In Kombination können inflammatorische Botenstoffe und Hyperglykämie darüber hinaus zu Mikrozirkulationsstörungen führen, die teils über Ödembildung vermittelt in letzter Konsequenz hypoxische Nervenläsionen bewirken (Grimm et al., 2012). Den größeren, strukturellen Veränderungen scheinen aber bereits relativ früh in der Erkrankungsphase funktionelle Pathologien vorauszugehen. So scheint die allgemeine

Membranerregbarkeit, vermittelt über Veränderungen der spannungsabhängigen Natriumkanäle, reduziert zu sein (Koch et al., 2016). Diese Kanaldysfunktionen stehen laut Koch et al. (2017) wiederum im Zusammenhang mit dem Einwirken bakterieller Endotoxine (Haeseler et al., 2008), oxidativen Stress (Kassmann et al., 2008) und einer erhöhten Insulinresistenz (Koch et al., 2015). Ein Teil dieser Prozesse ist sicher bis zu einem gewissen Grad bei allen intensivpflichtigen Patienten zu beobachten und könnte potentiell auch ohne das Auftreten einer CIP zu Veränderungen der kleinkalibrigen Nervenfasern führen. Entsprechend könnten die vorliegenden Beobachtungen auch im Sinne einer niederschweligen CIP interpretiert werden. In der vorliegenden Stichprobe war die Zahl der Patienten mit einer diagnostizierten CIP (3/84; 3,6 %) relativ gering und erlaubte keine nähere statistische Analyse. Interessanterweise konnten aber bei keinem der Patienten mit stattgehabter CIP signifikante Funktionsdefizite der kleinkalibrigen Nervenfasern gefunden werden.

Da mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit inflammatorische Prozesse an der Degeneration der kleinkalibrigen Nervenfasern beteiligt sind, könnten die Befunde aus der Studie von Griffith et al. (2016) eine weitere potentielle Erklärung für die protrahierten Kleinfaserdefizite bieten. In dieser Studie wurden bei 123 ehemaligen ITS-pflichtigen Patienten in einem 3 Monate Follow-up neben der physischen Funktion auch diverse Entzündungsbiomarker, u.a. das CRP, erhoben. Es konnte festgestellt werden, dass auch zu diesem späten Zeitpunkt bei vielen Patienten (59 % CRP > 3 mg/L und 28 % > 10 mg/L) erhöhte Entzündungswerte nachweisbar waren. Zudem ergaben sich, auch in den adjustierten Analysen, signifikante Zusammenhänge zwischen den erhöhten Entzündungswerten und physischen Einschränkungen. Die potentiell verlängerte Entzündungsreaktion könnte also entsprechend zur Aufrechterhaltung oder sogar Verschlechterung der kleinkalibrigen Nervenfaserfunktion beigetragen haben.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass die in der vorliegenden Studie identifizierte Negativsymptomatik, die zudem primär auf die kleinkalibrigen Nervenfasern beschränkt bleibt, im Kontrast zu den eingangs im Rahmen einer intensivtherapiestationären Behandlung vermuteten Sensibilisierungsprozessen steht. Im Falle peripherer Sensibilisierungsprozesse wären deutlich reduzierte Hitzeschmerzschwellen (LaMotte, Thalhammer, Torebjork & Robinson, 1982; Vollert et al., 2018) sowie reduzierte mechanische Schmerzschwellen (Vollert et al., 2018), also sogenannte Plussymptome, zu erwarten gewesen. Demgegenüber wäre im Falle zentraler Sensibilisierungsprozesse vor allem mit einer deutlichen *Pinprick*-Hyperalgesie aber auch mit Verlusten der Thermozeption zu rechnen gewesen (Vollert et al., 2018). Da die QST stets an der dorsalen Seite beider Hände durchgeführt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Sensibilisierungsprozesse ggf. nur in spezifischen Körperarealen stattgefunden haben. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Untersuchungen zur IENFD bei intensivpflichtigen

Patienten (Axe et al., 2016; Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015) legen ein generelles Kleinfaserdefizit nahe, wobei ein generalisierter hypersensitiver Zustand des nozizeptiven Systems eher unwahrscheinlich erscheint.

In Anbetracht von Erkenntnissen aus Humanstudien, bei denen experimentell eine systemische Infektion ausgelöst wurde, wären zumindest im Akutsetting Sensibilisierungsprozesse zu erwarten gewesen, da sowohl in der septischen als auch in der nicht-septischen Patientengruppe erhöhte Inflammationswerte vorlagen. So konnte in einer Reihe von Studien nachgewiesen werden, dass eine experimentell induzierte systemische Inflammation zu einer Reduktion von Schmerzschwellen führt (Benson et al., 2012; de Goeij et al., 2013; Wegner et al., 2014), eine Capsaicin-induzierte mechanische Hyperalgesie und Allodynie verstärkt (Hutchinson et al., 2013) sowie die Schmerztoleranz reduziert (de Goeij et al., 2013). Diese Veränderungen scheinen sich in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse nicht langfristig im nozizeptiven System zu manifestieren. Ein entscheidender Unterschied zu den experimentellen Studien liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit in der zeitlichen Dynamik des inflammatorischen Geschehens. Während in den experimentellen Studien nur eine einmalige Gabe von LPS erfolgte und die anfangs stark ausgeprägte proinflammatorische Reaktionen binnen weniger Stunden wieder abflachte (Benson et al., 2012; de Goeij et al., 2013; Hutchinson et al., 2013) ist während des ITS-Aufenthaltes bei einem großen Teil der Patienten, insbesondere im Rahmen einer Sepsis oder infolge von chirurgischen Eingriffen, von einer prolongierten Exposition mit proinflammatorischen Substanzen auszugehen. Ob bei intensivpflichtigen Patienten eine anfängliche, auf Sensibilisierungsprozessen basierende Hypersensitivität des nozizeptiven Systems besteht, wie deren Verlauf charakterisiert ist und ob ein mittel- bis langfristiger proinflammatorischer Zustand ggf. sogar zu einer Degeneration der kleinkalibrigen Nervenfasern führt, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die degenerativen Prozesse zum Teil oder gänzlich auf nicht-inflammatorisch bedingte Ursachen zurückgehen oder die experimentell gewonnenen Daten nicht auf den ITS-Kontext übertragbar sind. Allgemein besteht bezüglich der Pathomechanismen, die im Kontext einer ITS-Behandlung zur Degeneration der kleinkalibrigen Nervenfasern führt, noch deutlicher Forschungsbedarf.

Neben den pathophysiologischen Veränderungen ist auch die zeitliche Dynamik der Kleinfaserdefizite von Interesse. Dafür wurde in Post-hoc-Analysen das Kollektiv der Patienten betrachtet, bei denen zum 6 und 12 Monate Follow-up vollständige QST-Datensätze vorlagen (n = 51). Die Ergebnisse dieser Analyse sind in den Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammengefasst. Bei 18 von 24 Patienten (75 %) konnten sowohl zum 6 Monate als auch zum 12 Monate Follow-up signifikante Funktionsdefizite in der Thermozeption beobachtet werden (Tabelle 3). Bei zwei der

Patienten, die zum 6 Monate aber nicht zum 12 Monate Follow-up signifikante Defizite aufwiesen, waren die Werte in mindestens einer der QST-Variablen bezüglich der Thermozeption noch grenzwertig reduziert (z-Wert $< -1,5$). Bei den restlichen 4 (17 %) Patienten ergaben sich kaum oder keine Hinweise auf weiterhin bestehende Defizite der Thermozeption. Auf der anderen Seite konnten bei 6 der 7 (86 %) Patienten, die ausschließlich zum 12 Monate Follow-up signifikante Kleinfaserdefizite aufwiesen, bereits zum 6 Monate Follow-up grenzwertig reduzierte Werte (z-Wert $< -1,5$) in einer der entsprechenden QST-Variablen beobachtet werden.

Tabelle 3. Verteilung der Patienten mit signifikanten Kleinfaserdefiziten für die Zeitpunkte 6 (6M) und 12 (12M) Monate nach Entlassung von Intensivtherapiestation. In die Analyse wurden nur Patienten mit vollständigen Datensätzen für beide Zeitpunkte eingeschlossen. Der p-Wert des McNemar-Tests zur Testung potentieller Veränderungen betrug $p = 0,999$.

		Kleinfaserdefizite 12M	
		nein	ja
Kleinfaserdefizite 6M	Nein	20	7
	Ja	6	18

In den Mittelwertvergleichen (siehe Tabelle 4) ergaben sich für das oben umschriebene Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Zeitpunkten. In der Gruppe der Patienten mit signifikanten Kleinfaserdefiziten zum 6 Monate Follow-up konnte eine signifikante Verbesserung innerhalb der Kälte-detections- und thermischen Unterschiedsschwellen beobachtet werden. Die Mittelwerte der Wärmedetektionsschwellen unterschieden sich jedoch nicht signifikant zwischen beiden Zeitpunkten. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine selektive Regeneration der kleinkalibrigen, myelinisierten Fasern (A δ) stattgefunden hat, während die unmyelinisierten, kleinkalibrigen Nervenfasern (C-Fasern) nur langsam oder nicht regenerierten. Interessanterweise konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Beeinträchtigungen der großkalibrigen Nervenfasern identifiziert werden. Dies steht im Kontrast zu einzelnen Befunden aus Follow-up Studien in denen neurophysiologische Verfahren bei ehemals intensivpflichtigen Patienten zur Anwendung gebracht wurden und teils abnormale Veränderungen verzeichnet werden konnten (Angel et al., 2007; Fletcher et al., 2003; Semmler, Okulla, Kaiser, Seifert & Heneka, 2013a; Zifko, 2000). Die unterschiedlichen Patientenkollektive, variierenden Follow-up-Intervalle und ebenfalls deutlich variierenden Befunde sowie der methodische Zugang zur Evaluation der großkalibrigen Nervenfasernfunktion lassen allerdings keinen direkten Vergleich zu.

Tabelle 4. Randmittel (MW) und korrespondierende 95 % Konfidenzintervalle der auf verallgemeinerten Schätzgleichungen basierten Modelle für die thermischen Schwellen der Quantitativen Sensorischen Testung. In die Analyse wurden Patienten mit vollständigen Datensätzen für die Zeitpunkte 6 (6M) und 12 (12M) Monate nach Entlassung von Intensivtherapiestation eingeschlossen (Gesamtstichprobe). In einer Subgruppenanalyse wurden Patienten betrachtet, die zu 6M signifikante Kleinfaserdefizite aufwiesen. P-Werte (p) für die Vergleiche zwischen beiden Zeitpunkten < 0,05 sind fett gedruckt.

		Gesamtstichprobe (n = 51)			p	Kleinfaserdefizite zu 6M (n = 24)			p
		MW	95% KI			MW	95% KI		
CDT	6M	-0,57	-0,90	-0,24		-1,31	-1,78	-0,84	
	12M	-0,41	-0,70	-0,13	,245	-0,90	-1,30	-0,50	,023
WDT	6M	-1,04	-1,34	-0,73		-1,84	-2,24	-1,43	
	12M	-1,17	-1,42	-0,91	,367	-1,67	-1,98	-1,35	,347
TSL	6M	-1,24	-1,54	-0,94		-2,00	-2,37	-1,63	
	12M	-1,12	-1,39	-0,85	,461	-1,61	-1,89	-1,33	,045

CDT: Kälteerkennungsschwelle | **WDT:** Wärmedetektionsschwelle | **TSL:** Thermische Unterschiedsschwelle
 Zeitpunkt (6/12 Monate Follow-up) und Testareal (linke vs. rechte Hand) wurden als Messwiederholungsfaktor modelliert.
 Als Arbeitskorrelationsmatrix wurde der Typ *unstrukturiert* gewählt und es wurde eine lineare Linkfunktion verwendet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ehemals intensivpflichtige Patienten 6 Monate nach Entlassung von ITS im Vergleich zu gesunden Probanden deutliche Defizite in der Thermozeption aufweisen. Dieser Befund verweist eindeutig auf einen signifikanten Funktionsverlust der kleinkalibrigen Nervenfasern, der bei 45,2 % der Patienten nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit Studien aus dem akuten ITS-Setting, in dem mehrfach eine Reduktion der IENFD gezeigt wurde. Im Langzeitverlauf scheinen diese Veränderungen zumindest teils reversibel. Die pathophysiologischen Prozesse, die zur Degeneration der Nervenfasern führen bzw. den Funktionsverlust bedingen, sind jedoch noch nicht vollumfänglich geklärt, wobei insbesondere Studien aus dem Bereich der CIP und CIM mögliche Erklärungsansätze bieten können. Im Zusammenhang mit den Befunden aus Manuskript 3, in dem das Vorhandensein von Kleinfaserdefiziten mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS assoziiert war, scheint eine neuropathische Komponente bei eben diesen Schmerzen naheliegend. Auf diese Befunde sowie die Assoziationen zwischen Kleinfaserdefiziten und dem erhöhten Schmerzerleben bzw. der reduzierten HRQOL wird ausführlicher in Abschnitt 3.2.5.8 eingegangen.

3.2.5 Prädiktoren chronischer ITS-assoziiertes Schmerzen

In diesem Kapitel soll auf die in Manuskript 3 identifizierten Prädiktoren für das Auftreten CIAS zum 6 und 12 Monate Follow-up eingegangen werden. Es erfolgt jeweils eine Einordnung in die Befunde anderer Studien, die auf der einen Seite CIAS und auf der anderen Seite chronische postoperative Schmerzen (*chronic post-surgical pain*, CPSP) zum Gegenstand hatten.

3.2.5.1 Einfluss des Zeitpunkts

In den uni- sowie multivariaten Modellen ergab sich im Trend (OR: 1,38, 95% KI: 0,96–2,00, $p = 0,079$) ein erhöhtes OR bezüglich CIAS für das 6 (33 % mit CIAS) im Vergleich zum 12 Monate Follow-up (29 % mit CIAS). Bisher liegen keine Studien mit longitudinalen Daten bezüglich des Auftretens von CIAS vor. In der Studie von Hayhurst et al. (2018) ergab sich zwischen dem 3 Monate und 12 Monate Follow-up ebenfalls nur eine marginale Reduktion der Zahl von Patienten mit Schmerzen (3 Monate: 77 %, 12 Monate: 74 %). Darüber hinaus stieg der Anteil von Patienten mit moderaten bis starken Schmerzen zwischen diesen Zeitpunkten von 31 % auf 35 %. Auch die Zahl der Patienten mit schmerzbedingter Beeinträchtigung war kaum Änderungen unterworfen (3 Monate: 59 %, 12 Monate: 62 %). In Bezug auf den Anteil von Patienten mit moderater bis starker schmerzbedingter Beeinträchtigung wurden ebenfalls nur minimale Änderungen beobachtet (3 Monate: 24 %, 12 Monate: 22 %). Da sich diese Prozentzahlen auf das Gesamtkollektiv beziehen, kann kein direkter Rückschluss auf Veränderungen innerhalb der Gruppe von Patienten mit CIAS gezogen werden. In der Studie von Langerud et al. (2018) konnte zwischen dem 3 Monate (49,2 %) und 12 Monate Follow-up (38,2 %) ebenfalls eine Reduktion des Anteils der Patienten mit mehr als Alltagsschmerzen beobachtet werden. In dieser Studie ergaben sich aber bezüglich der Schmerzintensität und -beeinträchtigung keine wesentlichen Unterschiede innerhalb der von mehr als Alltagsschmerz betroffenen Patienten. Da auch in dieser Studie keine klare Abgrenzung von CIAS und chronischen nicht-ITS-assoziierten Schmerzen erfolgte, können keine klaren Aussagen über den Verlauf von CIAS getroffen werden. So lag der Anteil von Patienten mit vorbestehenden chronischen Schmerzen in dieser Studie zwar relativ niedrig (7,5 %), allerdings verweisen die Autoren darauf, dass zu den häufigsten zum Messzeitpunkt bestehenden Komorbiditäten Rücken- bzw. Nackenschmerzen (25 %) und Kopfschmerzen (17 %) zählten. In der Studie von Devine et al. (2019) wird der Anteil von Patienten mit neuen, mindestens 12 Wochen bestehenden und seit ITS-Behandlung auftretenden Schmerzen berichtet. Im Rahmen eines Rehabilitationsprogramms (6–12 Wochen nach ITS-Entlassung) lag die Prävalenz dieser Schmerzen bei 66 %. Leider ist der Publikation nicht zu entnehmen wie hoch der Anteil zum 12 Monate Follow-up war. Die Autoren berichten allerdings, dass innerhalb dieser Subgruppe eine signifikante Reduktion der Schmerzbeeinträchtigung zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten zu beobachten war (Mittelwert: 6,5 und 4,5, SD: jeweils 2,5) wobei sich für die Schmerzintensität kein signifikanter Unterschied ergab.

In der groß angelegten Studie ($n = 1247$) von Choiniere et al. (2014), konnte im Gesamtkollektiv kardiochirurgischer Patienten, ein eindeutiger Rückgang chronischer (postoperativer) Schmerzen von 40,1 % (3 Monate) über 22,1 % (6 Monate) und 16,5 % (12 Monate) auf 3,6 % zum 24 Monate

Follow-up beobachtet werden. Auch wenn in der vorliegenden Studie nur im Trend ein Rückgang des Gesamtanteils von Patienten mit CIAS zu beobachten war, bietet die Subgruppenanalyse innerhalb der Patienten mit Daten zum 6 und 12 Monate Follow-up einen interessanten Einblick in den langfristigen Verlauf von CIAS (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Verteilung der Patienten mit chronischen ITS-assoziierten Schmerzen (CIAS) für die Zeitpunkte 6 (6M) und 12 (12M) Monate nach Entlassung von Intensivtherapiestation. In die Analyse wurden nur Patienten mit vollständigen Datensätzen für beide Zeitpunkte (n = 152) eingeschlossen. Der p-Wert des McNemar-Tests zur Testung des Einflusses des Untersuchungszeitpunkts betrug $p = 0,076$. Die prozentualen Angaben beziehen sich jeweils auf den Anteil der Patienten innerhalb der Subgruppe mit bzw. ohne CIAS zum 6 Monate Follow-Up.

		CIAS 12M		
		nein	ja	gesamt
CIAS 6M	nein	91 (92 %)	8 (8 %)	99
	ja	18 (34 %)	35 (66 %)	53

So berichteten innerhalb dieser Subgruppenanalyse 66 % der Patienten, die zum 6 Monate Follow-up unter CIAS litten, auch zum 12 Monate Follow-up unter CIAS zu leiden. Dies heißt im Gegenzug, dass bei einem Drittel der zum 6 Monate Follow-up betroffenen Patienten eine signifikante Linderung von CIAS zu beobachten war. Nur ein kleiner Teil von Patienten (n = 8, 5,3 %) berichtete von einem späten Einsetzen von CIAS. Inwieweit dies tatsächlichen Verschlechterungen des Schmerzgeschehens oder der Befragungsmethode geschuldet ist, kann nicht klar beantwortet werden.

Allgemein lässt sich eine sinkende Prävalenz von CIAS im zeitlichen Verlauf über mehrere Faktoren erklären. So ist bei einem Großteil der ehemaligen intensivpflichtigen Patienten zumindest von einer teilweisen Restitution des Gesundheitszustandes auszugehen. Dies kann auf natürliche Heilungsprozesse sowie einem progressiven Wiederaufbau der Muskelkraft und allgemeinen Konstitution zurückgehen. Zum anderen kann auch davon ausgegangen werden, dass zumindest ein Teil der von CIAS betroffenen Patienten gezielt Behandlungsoptionen, wie etwa Physiotherapie oder schmerztherapeutische Unterstützung, in Anspruch genommen haben. So beobachteten zum Beispiel Devine et al. (2019) einen deutlichen Anstieg bei der Einnahme analgetischer Substanzen von 43 % vor Aufnahme auf ITS im Vergleich zu auf 81 % bei Antritt eines Rehabilitationsprogramms einige Wochen nach Entlassung von ITS. Auch in der Stichprobe von Langerud et al. (2018) nahmen etwa 50 bzw. 60 % der von CIAS betroffenen Patienten gezielt eine Schmerzbehandlung zum 3 bzw. 12 Monate Follow-up in Anspruch, wobei 20 % der Patienten zum letzteren Zeitpunkt berichteten eine relevante Schmerzlinderung durch die Maßnahmen zu erfahren. Darüber hinaus stieg der Anteil von CIAS betroffenen Patienten mit Schmerzmitteleinnahme von

25 % auf 33 % über diesen Zeitraum. Aus Studien zu (chronischen) postoperativen Schmerzen ist bekannt, dass offensichtlich verschiedene Verlaufstypen bezüglich der Schmerzintensität und des damit einhergehenden Risikos einer Chronifizierung existieren. So konnten Pagé et al. (2015) unter anderem eine Gruppe von Patienten identifizieren, die im Verlauf eines Jahres konstant unter moderaten bis starken Schmerzen litten. Demgegenüber standen Patientengruppen deren Schmerzen innerhalb der ersten 3 Monate nahezu völlig verschwanden und eine Gruppe bei der diese Linderung erst nach 12 Monaten zu beobachten war. Eine ähnliche Klassifizierung sowie die Untersuchung klinischer Variablen, die mit dieser assoziiert sind, würden in kommenden Studienvorhaben ggf. zu einem besseren Verständnis der Entstehungsmechanismen von CIAS führen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit spielt auch die individuelle Ätiologie des jeweiligen Schmerzgeschehens, z. B. eine klare postoperative Schmerzkomponente oder eine primär auf Muskelschwäche bzw. Bewegungseinschränkungen beruhende Schmerzätiologie, eine Rolle beim Langzeitverlauf.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass tendenziell ein Rückgang der Prävalenz von CIAS im Verlauf eines Jahres zu beobachten ist. Eine Subgruppenanalyse legt nahe, dass potentiell bei etwa einem Drittel der Patienten zwischen 6 und 12 Monaten eine klinisch relevante Reduktion der Schmerzen zu erwarten ist. Dies könnte unter anderem auf natürliche Heilungsprozesse oder Wiedererstarren des Muskelapparates aber auch auf die gezielte Inanspruchnahme von Behandlungsmaßnahmen zurückzuführen sein.

3.2.5.2 Alter

Sowohl in den uni- sowie in den multivariaten Analysen war ein geringeres Patientenalter mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS verbunden. Im Großteil der bisherigen Studien konnte keine Assoziation zwischen Alter und dem Auftreten von CIAS (Boyle et al., 2004a; Devine et al., 2019; Langerud et al., 2018a) bzw. der Schmerzintensität und -beeinträchtigung gefunden werden (Hayhurst et al., 2018). In der Studie von Battle et al. (2013) wurde demgegenüber ein erhöhtes Risiko bei älteren Patienten identifiziert. Als Erklärung führen die Autoren physiologische Alterungsprozesse, insbesondere des muskuloskelettalen Apparates, eine erhöhte Zahl von Komorbiditäten sowie die polypharmazeutische Versorgung bei älteren Patienten an. Vor allem Unterschiede bei der Erfassung bzw. Definition von CIAS sowie Unterschiede in der Stichprobenszusammensetzung haben mit hoher Wahrscheinlichkeit zu dieser inkonsistenten Befundlage geführt, so wurden beispielsweise in die Studie von Battle et al. (2013) keine kardiochirurgischen Patienten eingeschlossen.

Im Bereich CPSP scheint jüngeres Alter einen relativ konstanten Risikofaktor darzustellen (Kehlet, Jensen & Woolf, 2006; Macrae, 2008; Schug & Bruce, 2017), auch wenn in einigen großangelegten

Studien kein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte (Fletcher et al., 2015; Johansen, Romundstad, Nielsen, Schirmer & Stubhaug, 2012).

Eine Erklärung für das höhere Auftreten von CPSP, und ggf. auch CIAS, bei jüngeren Patienten könnte das erhöhte Risiko dieser Patientenklientel für erhöhte akute post-operative Schmerzen darstellen (Gerbershagen et al., 2014; Ip, Abrishami, Peng, Wong & Chung, 2009). Insbesondere Gerbershagen et al. (2014) führen in diesem Zusammenhang unter anderem altersspezifische Reaktionen des Immunsystems und den höheren Opioidbedarf bei jüngeren Patienten an. Zudem könnte der höhere Beschäftigungsstatus sowie das ggf. höhere allgemeine Aktivitätsniveau jüngerer Patienten und den damit als höher empfundenen schmerzbedingten Beeinträchtigungen eine Rolle bei der Bewertung von Schmerzen nach ITS-Entlassung gespielt haben. Darüber hinaus könnten vor allem ältere Patienten ggf. ihre Schmerzen häufiger als Alltagsschmerz im Rahmen von Alterserscheinungen und damit als nicht mit der ITS-Behandlung assoziiert gewertet haben. Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS für jüngere Patienten identifiziert werden. Aus Übersichtsarbeiten zu CPSP geht ein ähnlicher Trend hervor. Die aktuelle CIAS-spezifische Studienlage muss als inkonsistent betrachtet werden. Die Ursachen für diesen Zusammenhang sind weitgehend noch unverstanden.

3.2.5.3 *Geschlecht*

Vor allem in der multivariaten Analyse ergab sich eine positive Assoziation zwischen CIAS und weiblichen Geschlecht (OR: 2,70, 95% KI: 1,04–6,97, $p = 0,09$). In weiteren Studien bzgl. CIAS ergaben sich keine solchen signifikanten Zusammenhänge (Battle et al., 2013; Boyle et al., 2004a; Langerud et al., 2018a), wenn auch bei Devine et al. (2019) ein ähnlicher Trend zu beobachten war. Die Studienlage bezüglich CPSP ist ebenfalls relativ inkonsistent (Fletcher et al., 2015; Johansen et al., 2012; Katz & Seltzer, 2009), auch wenn in Übersichtsarbeiten zumindest ein Trend für erhöhtes Auftreten von CPSP bei Frauen diskutiert wird (Katz & Seltzer, 2009; Schug & Bruce, 2017; VanDenKerkhof, Peters & Bruce, 2013). Bezüglich akuter postoperativer Schmerzen konnten, ähnlich zu den bereits erwähnten Alterseffekten, zum Teil bei Frauen höhere Schmerzwerte beobachtet werden, diese Effekte sind jedoch ebenfalls relativ inkonsistent (Gerbershagen et al., 2014). Allgemein scheinen Frauen allerdings ein höheres Risiko bzgl. chronischer Schmerzen zu haben und eine erhöhte Schmerzsensitivität in experimentellen Studien aufzuweisen (Bartley & Fillingim, 2013). Inwieweit diese Faktoren sowie potentielle immunologische, hormonelle oder psycho-soziale Geschlechtsunterschiede eine Rolle bei der Entwicklung von CIAS spielen muss künftig noch untersucht werden.

Zusammengefasst ergab sich in der vorliegenden Studie eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS für Frauen. Insbesondere in Studien zu CIAS aber auch im Bereich CPSP ergeben sich

keine konsistenten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Künftige Forschungsarbeiten sollten zumindest das Geschlecht als potentielle Kovariate beachten und ggf. Ursachen für das potentiell geschlechterspezifische Auftreten von CIAS untersuchen.

3.2.5.4 Vorbestehender Schmerz

Primär in den univariaten (OR: 2,19, 95% KI: 1,26–3,83, $p = 0,006$) aber auch in den multivariaten Analysen (siehe auch Abschnitt 3.2.5.5) waren vorbestehende chronische Schmerzen mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS assoziiert. In anderen Studien bzgl. CIAS konnte dieser Zusammenhang nicht identifiziert werden (Battle et al., 2013; Langerud et al., 2018a) bzw. wurde nicht direkt untersucht (Hayhurst et al., 2018). Interessanterweise ergab sich in der Studie von Hayhurst et al. (2018) allerdings ein eindeutig positiver Zusammenhang zwischen der Opioidaufnahme vor der ITS-bedingten Krankenhauseinweisung, als Indikator für chronische Schmerzen, und der Schmerzintensität sowie schmerzbedingten Beeinträchtigung zu 3 und 12 Monaten nach ITS-Entlassung. Für CPSP konnten vorbestehende chronische Schmerzen relativ konsistent als Prädiktor identifiziert werden (Choiniere et al., 2014; Fletcher et al., 2015; Ip et al., 2009; Katz & Seltzer, 2009; Schug & Bruce, 2017).

Auch dieser Zusammenhang ist noch nicht vollumfänglich verstanden. Potentielle Erklärungsansätze könnten zum Beispiel eine allgemein, ggf. auch genetisch, erhöhte Vulnerabilität bzgl. chronischer Schmerzen bei diesen Patienten sein. Darüber hinaus könnte auch die vorbestehende Schmerzmittel- bzw. Opioidaufnahme (z. B. Hayhurst et al., 2018) und dem damit potentiell erhöhten Bedarf während und nach Behandlung auf ITS eine Rolle spielen. Auch wenn Hayhurst et al. (2018) keine signifikante Assoziation zwischen der kumulativen Opioidaufnahme auf ITS und dem späteren Schmerzgeschehen identifizieren konnten, war dennoch ein Trend bezüglich einer positiven Assoziation zur Schmerzintensität zu 3 Monaten (OR: 2,12, 95% KI: 0,92–4,93) und 12 Monaten (OR: 2,58, 95% KI: 1,26–5,29) erkennbar. Dies könnte im Sinne einer opioidinduzierten Hyperalgesie gedeutet werden, die bei einem erhöhten Bedarf infolge vorbestehender Opioidaufnahme potentiell noch häufiger auftreten könnte. Ferner könnten all jene potentiellen schmerzauslösenden Einflussfaktoren einer ITS-Behandlung im bereits veränderten nozizeptiven System chronischer Schmerzpatienten ggf. anders verarbeitet bzw. zusätzlich verstärkt werden. Auch bereits bestehendes maladaptives Schmerzverhalten bzw. Coping-Strategien, schmerzbedingte psychische Belastungen sowie Schmerzkatastrophisierung (siehe auch Abschnitt 3.2.5.5) könnten potentiell durch den ITS-Aufenthalt und die Folgezeit noch verstärkt werden.

Zusammenfassend stellten in der vorliegenden Studie vorbestehende chronische Schmerzen vor Aufnahme auf ITS einen signifikanten Risikofaktor für das spätere Auftreten von CIAS dar. Auch

wenn dieser Zusammenhang in anderen CIAS-spezifischen Studien nicht identifiziert werden konnte, sind vorbestehende Schmerzen in Studien zu CPSP relativ konsistent mit einer späteren Schmerzchronifizierung assoziiert. Inwieweit eine allgemein erhöhte Vulnerabilität dieser Patienten, eine vorbestehende Einnahme von Schmerzmedikamenten und dem damit verbundenen höheren Bedarf im ITS-Setting, eine veränderte nozizeptive Verarbeitung und andere Faktoren eine Rolle spielen ist noch nicht abschließend geklärt.

3.2.5.5 *Angst- und Depressionswerte*

In der univariaten Analyse waren vor ITS-Aufnahme klinisch relevant erhöhte Angstwerte mit einem gesteigerten Auftreten von CIAS assoziiert (OR: 1,79, 95% KI: 1,03–3,13, $p = 0,039$). In der multivariaten Analyse war vor allem die Kombination aus erhöhten Angstwerten vor ITS-Aufnahme und vorbestehenden chronischen Schmerzen prädiktiv (OR: 3,22, 95% KI: 1,57–6,60). In der bisherigen Literatur bzgl. CIAS wurde dieser Zusammenhang noch nicht untersucht. Lediglich in der Arbeit von Langerud et al. (2018c) konnte gezeigt werden, dass CIAS 3 sowie 12 Monate nach Entlassung von ITS zumindest mit zeitgleich erhobener Angst- und Depressionssymptomatik, Schlafproblemen, *Fatigue* sowie Symptomen einer Posttraumatischen Belastungsstörung hochgradig assoziiert ist. In der Übersichtsarbeit von Theunissen et al. (2012) konnte gezeigt werden, dass präoperative schmerzbezogene Angst mit der Entwicklung von CPSP assoziiert ist, wobei Schmerzkatastrophisierung tendenziell einen höheren prädiktiven Wert besitzt. In einer longitudinalen Studie konnten Pagé et al. (2017) zeigen, dass unter Beachtung des präoperativen Angstniveaus verschiedene Verläufe innerhalb zweier Jahre zu beobachten sind. Insbesondere die Gruppe von Patienten mit hohen Ausgangswerten und persistierender Angstsymptomatik hatten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten und eine stärkere Ausprägung von CPSP (Page, Watt-Watson & Choiniere, 2017). Warum Angst- und ggf. Depressionswerte (Hinrichs-Rocker et al., 2009; Sobol-Kwapinska, Babel, Plotek & Stelcer, 2016) konkret Einfluss auf die Entwicklung von CPSP, und potentiell CIAS, nehmen und allgemein eine hohe Komorbidität von chronischen Schmerzen und Angst- sowie Depressionserkrankungen besteht (Burke, Mathias & Denson, 2015; Tunks, Crook & Weir, 2008), ist noch nicht vollständig verstanden (Goesling, Clauw & Hassett, 2013; Sheng, Liu, Wang, Cui & Zhang, 2017; Woo, 2010). So werden beispielsweise gemeinsame kognitive (z. B. selektive Aufmerksamkeitslenkung) und behaviorale Prozesse (z. B. soziale Isolation), unter anderem im Rahmen des *Shared Vulnerability* Modells, (Asmundson & Katz, 2009), sowie gemeinsame neurobiologische Korrelate (Goesling et al., 2013; Sheng et al., 2017) diskutiert. Allgemein ist im Sinne des biopsychosozialen Modells weniger von einer unidirektionalen, sondern eher von einer gegenseitigen Beeinflussung auszugehen. An dieser Stelle ist noch festzuhalten, dass vor allem die Interaktion aus erhöhten

Angstwerten und vorbestehenden chronischen Schmerzen prädiktiv für das Auftreten von CIAS war bzw. zumindest die Interaktion in einen besseren Modell-Fit resultierte als beide Haupteffekte für sich genommen. Im Gegensatz zu erhöhten Angstwerten waren vorbestehende, klinisch relevante Depressionswerte nicht mit einer erhöhten Auftrittswahrscheinlichkeit von CIAS verbunden. Dieser Befund könnte darauf hinweisen, dass Angst potentiell ein besserer Prädiktor für das Auftreten von CIAS ist. Dies sollte aber aufgrund des monozentrischen Designs und der moderaten Stichprobengröße der vorliegenden Studie nicht überinterpretiert bzw. in größer angelegten Studien erneut untersucht werden.

Zusammenfassend erscheinen klinisch relevant erhöhte Angstwerte vor Aufnahme auf ITS, insbesondere in Kombination mit vorbestehenden chronischen Schmerzen, prädiktiv für das Auftreten von CIAS. Auch wenn die aktuelle Literatur bezüglich CIAS diesen Aspekt bisher außer Acht gelassen hat, scheint dieser Zusammenhang in Studien zur Chronifizierung postoperativer Schmerzen relativ konsistent. Inwieweit eine persistierende Angstsymptomatik zusätzlich Einfluss auf CIAS nimmt, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden, ist aber insofern interessant, da dies potentiell einen Ansatz für gezielte Interventionsstrategien bieten könnte.

3.2.5.6 Durchschnittliche Schmerzintensität nach ITS-Entlassung

Die durchschnittliche Schmerzintensität in den ersten Wochen nach Entlassung von ITS stellte den Prädiktor mit der größten Effektstärke dar. So betrug das OR nach 6 und/oder 12 Monaten unter CIAS zu leiden bei den Patienten mit mindestens moderaten durchschnittlichen Schmerzen ($NRS \geq 4/10$) im Vergleich zu Patienten mit geringeren Schmerzintensitäten 6,25 (95% KI: 2,57–15,17, $p < 0,001$). Dieser Zusammenhang wurde in bisherigen Studien zu CIAS nicht untersucht. Im Bereich CPSP erwies sich postoperativer Akutschmerz aber als konsistenter Prädiktor für eine spätere Chronifizierung (Katz & Seltzer, 2009; Kehlet et al., 2006; Schug & Bruce, 2017; VanDenKerkhof et al., 2013). Fletcher et al. (2015) konnten in einer großangelegten Studie mit Daten aus mehreren europäischen Zentren zeigen, dass der Maximalschmerz am ersten postoperativen Tag prädiktiv für das Auftreten von CPSP zu 6 und 12 Monaten war. In den multivariaten Analysen erwies sich allerdings der Zeitanteil in dem die Patienten unter starken Schmerzen litten als besserer Prädiktor bzw. unter Kontrolle dieser Variable erklärte der Maximalschmerz keine signifikanten Varianzanteil mehr (Fletcher et al., 2015). Einen weiteren interessanten Einblick bieten die Ergebnisse aus der Untersuchung von Althaus et al. (2014). Hier wurde der prädiktive Wert des Verlaufs akuter postoperativer Schmerzen zwischen Tag 1 und 5 analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass zum einen die Höhe früher postoperativer Schmerzen, operationalisiert über den Achsenabschnitt (*intercept*), aber auch der Verlauf, operationalisiert über den Steigungskoeffizienten (*slope*), prädiktiv für die Intensität von CPSP 6 Monate nach der

Operation war (Althaus et al., 2014). Darüber hinaus konnten in derselben Stichprobe 3 Subgruppen bezüglich des Verlaufs akuter postoperativer Schmerzen identifiziert werden. Korrespondierend zu den oben aufgeführten Befunden berichteten vor allem Patienten aus der Gruppe mit initial hohen und persistierenden postoperativen Akutschmerzen (Tag 1 bis 5), im Vergleich zu Patienten mit einer schnellen Schmerzlinderung oder initial geringen Akutschmerzen, eine höhere Intensität CPSP 6 Monate nach der Operation (Althaus et al., 2018). Inwieweit eine schmerzmedikamentöse Unterversorgung oder ein erhöhter Anteil von *Non-Respondern* innerhalb dieser Subgruppe ursächlich für die mangelnde Schmerzlinderung war bleibt unklar (Althaus et al., 2018). Auch die Mechanismen, die letztlich zur Chronifizierung führen, sind noch nicht vollumfänglich verstanden. So könnten insbesondere für die Intensität der Schmerzen, wie bereits geschildert, genetische Prädispositionen (Belfer et al., 2015), psycho-soziale Variablen (siehe auch Abschnitt 3.2.5.5) aber auch der grundsätzliche Ausgangszustand des nozizeptiven Systems, inklusive der inhibitorischen Kontrolle (Yarnitsky, 2010), eine Rolle spielen (Fletcher et al., 2015). Die verlängerte Dauer starker Schmerzzustände wiederum könnte potentiell zentrale Sensibilisierungsprozesse angestoßen haben (siehe auch Abschnitt 1.3.2). Allgemein können diese Befunde allerdings nur eingeschränkt auf das Ergebnis der vorliegenden Studie übertragen werden, da der Zeitraum der beobachteten Schmerzen deutlich enger gefasst war (wenige Tage nach der Operation vs. mehrere Wochen nach Entlassung von ITS). Dennoch sind die Mechanismen, die zu einer Chronifizierung postoperativer Schmerzen bzw. ITS-assoziiertes Schmerzen führen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit verwandt bzw. sogar teils identisch. Insbesondere der massive Einstrom von Informationen in das nozizeptive System ist, vor allem bei inadäquater Versorgung, während eines ITS-Aufenthaltes und ggf. auch in der Zeit danach gegeben und potentiell sogar deutlich länger dauernd als beispielsweise bei kleineren chirurgischen Eingriffen. Abschließend geben Schug et al. (2017) noch zu bedenken, dass ein früher und stark ausgeprägter (postoperativer) Schmerz ebenso auch schon als eine frühe Ausdrucksform von CPSP interpretiert werden könnte.

Zusammengefasst ergibt sich wahrscheinlich für Patienten mit einer erhöhten Schmerzstärke in der post-akuten Phase der ITS-Behandlung ein erhöhtes Risiko CIAS zu entwickeln. Dazu liegen bisher keine Studien im Bereich von CIAS vor, jedoch ergeben sich für CPSP konsistente Befunde bezüglich des Zusammenhangs akuter postoperativer Schmerzen und einer späteren Chronifizierung. Die Ursachen dieser initial hohen Schmerzen (z. B. eine medikamentöse Unterversorgung) sowie die Mechanismen, die den Übergang zu CPSP bzw. CIAS vermitteln (z. B. zentrale Sensibilisierungsprozesse) sind noch nicht vollumfänglich verstanden. Es bleibt aber festzuhalten, dass diesem Prädiktor potentiell eine bedeutsame Rolle bei der Prävention von CIAS zukommt. Eine adäquate und präventive Schmerztherapie im ITS-Setting und in der postakuten Phase könnte entscheidend für die Reduktion der Inzidenz von CIAS sein.

3.2.5.7 *Inflammation: C-reaktives Protein*

Das CRP ist ein allgemeiner Entzündungsmarker, der auch im ITS-Setting hohe Aussagekraft besitzt (Povoa et al., 2005). Zudem sind erhöhte CRP-Level während des ITS-Aufenthaltes mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Organdysfunktionen (Lobo et al., 2003; Povoa, Teixeira-Pinto, Carneiro & Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group, 2011) und damit einhergehend mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Povoa et al., 2011). In der vorliegenden Studie gingen höhere Maximalwerte des CRPs während des ITS-Aufenthaltes mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS einher (OR: 1,45, 95% KI: 1,06–1,98, $p = 0,021$). Auf die potentiellen Mechanismen wurde bereits in Abschnitt 1.3.3 eingegangen. Zusammenfassend sei an dieser Stelle erwähnt, dass (pro-) inflammatorische Substanzen sowie die Anregung des Immunsystems pro-nozizeptiv wirksam sind und besonders im Rahmen der peripheren Sensibilisierung zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung führen. In der CIAS-spezifischen Literatur wurde dieser Zusammenhang bisher nicht untersucht. Wie in der vorliegenden Studie wurde allerdings der Zusammenhang zwischen einer Sepsis, als massive und generalisierte Infektionserkrankung, und dem Auftreten von CIAS untersucht. In 3 der 4 Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang identifiziert werden (Langerud et al., 2018a) bzw. zeichnete sich tendenziell ein reduziertes Risiko für CIAS nach einem septischen Geschehen ab (Devine et al., 2019; Hayhurst et al., 2018). Nur in der Studie von Battle et al. (2013) war eine stattgehabte Sepsis stark prädiktiv für das Auftreten von CIAS. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 erwähnt handelt es sich bei der Sepsis keineswegs um ein einheitliches Erkrankungsbild. Angesichts der relativ kleinen Stichprobegrößen könnten Unterschiede in der Sepsis-Definition und insbesondere unterschiedliche Verteilungsmuster der Sepsis-Phänotypen (Seymour et al., 2019), die unter anderem durch unterschiedliche Immunantworten charakterisiert sind, zu diesen inkonsistenten Befunden geführt haben. Darüber hinaus hat ein dichotomer Prädiktor, wie das Vorliegen einer Sepsis, einen geringeren Informationsgehalt als eine quantitative Größe wie etwa die Serumkonzentration von CRP. In diesem Zusammenhang könnte die Gesamtexposition über den ITS-Aufenthalt potentiell eine noch höhere Vorhersagekraft besitzen. Zudem schließt die Abwesenheit von Sepsis keinesfalls das Vorliegen einer Infektion aus. Allgemein sind nosokomiale Infektionen, z. B. beatmungsassoziierte Pneumonien oder Katheter-assoziierte Harnwegsinfekte, eine relativ häufige Komplikation während des ITS-Aufenthaltes, die nicht zwangsweise zur Entwicklung einer Sepsis führen müssen. Ferner konnte gezeigt werden, dass nach größeren Operationen auch unabhängig von einer vorbestehenden und neu auftretenden Infektion ein frühzeitiger Anstieg der CRP-Werte beobachtet werden kann (Santonocito et al., 2014).

Interessanterweise konnte in der bereits in Abschnitt 3.2.4 erwähnten Studie von Griffiths et al. (2016) gezeigt werden, dass auch 3 Monate nach Entlassung von ITS 59 % der Patienten erhöhte CRP-Werte aufweisen. Darüber hinaus waren erhöhte CRP-Werte mit stärkeren physischen Einschränkungen assoziiert. Inwieweit diese Beeinträchtigungen auf Schmerzen zurückgingen oder ggf. zu Schmerzen führten kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit im Rahmen einer entzündungsbedingten peripheren Sensibilisierung kann zumindest hypothetisch angenommen werden. Inwieweit diese langdauernden Entzündungsprozesse auch in der vorliegenden Stichprobe vorhanden waren und potentiell zusätzlich zur Aufrechterhaltung peripherer Sensibilisierungsprozesse im Post-Akut-Zeitraum oder mit der reduzierten Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern assoziiert waren (siehe Abschnitt 3.2.4), die wiederum mit erhöhten Schmerzerleben und dem Auftreten von CIAS korrelierten, kann nicht abschließend beantwortet werden.

Auch in der Literatur zu CPSP finden sich lediglich Hinweise bzgl. des Zusammenhangs akuter Inflammation und einer späteren Schmerzchronifizierung. In der multizentrischen Studie von Theunissen et al. (2016) bei Patientinnen mit Hysterektomie konnte ein Zusammenhang zwischen eingriffsbedingten Infektionen und CPSP identifiziert werden. Allerdings fokussierte die Erfassung dieser Infektionen insbesondere auf den post-stationären Bereich (bis zu 12 Monate). In einer kleinen Studie bei Patientinnen mit Mastektomie waren CRP-Werte am ersten postoperativen Tage teils mit Ruhe- und Bewegungsschmerz im 3 und 12 Monate Follow-up assoziiert (Hashimoto et al., 2018). Indirekt verweist die Studie von Choi et al. (2019) auf einen potentiellen Zusammenhang von CRP und CPSP. In dieser großangelegten retrospektiven Studie bei Patienten mit laparoskopisch durchgeführter, majorer Bauchoperation (n = 4653) waren sowohl das CRP-Level sowie der CRP-Anstieg im akuten postoperativen Verlauf signifikant mit der Intensität akuter postoperativer Schmerzen innerhalb der ersten drei Tage assoziiert, womit auch ein erhöhter Opioidbedarf einherging. Wie bereits in Abschnitt 3.2.5.6 geschildert scheinen erhöhte (postoperative) Akutschmerzen ein relativ konsistenter Prädiktor für CPSP und zumindest in der vorliegenden Stichprobe auch für CIAS zu sein. Einen weiteren Hinweis bietet die gute Wirksamkeit nichtsteroidaler Antirheumatika (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) als einen wesentlichen Bestandteil der multimodalen perioperativen Schmerzbehandlung (Moore, Derry, Aldington & Wiffen, 2015; Pogatzki-Zahn, Chandrasena & Schug, 2014). Diese wirken je nach Substanz vermittelt über eine non-selektive oder selektive Minderung von Cyclooxygenase 1 und 2 hemmend auf die Bildung von Prostaglandinen, die wiederum entscheidende Schmerz- und Entzündungsmediatoren darstellen. Diese entzündungshemmende und anti-nozizeptive Wirkung nimmt primär inhibitorischen Einfluss auf die periphere Sensibilisierung (Pogatzki-Zahn, Segelcke & Schug, 2017). Für die präventive Wirkung anderer immunsupprimierender bzw.

entzündungshemmender Substanzen, wie etwa Dexamethason als Glucocorticoidvertreter, bzgl. CPSP besteht nach derzeitigen Erkenntnisstand allerdings keine Evidenz (Chaparro, Smith, Moore, Wiffen & Gilron, 2013; Richebe, Capdevila & Rivat, 2018). Der Zusammenhang einer Dexamethasongabe und postoperativen Wundinfektionen mit der Entwicklung von CPSP wird derzeit in einer randomisierten Studie untersucht (Corcoran et al., 2019).

Es kann zusammenfassend festgehalten werden, dass zumindest in der vorliegenden Studie erhöhte CRP-Werte, als Hinweis auf ein erhöhtes Entzündungsgeschehen, mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS assoziiert war. Auch wenn aufgrund des engen Zusammenspiels von Inflammation und Nozizeption dieser Zusammenhang relativ naheliegend erscheint, liegen aktuell kaum Forschungsarbeiten im Bereich CIAS und CPSP vor. Inwieweit dieser Befund in kommenden Studien erhärtet werden kann und ggf. gezielt antiinflammatorische Behandlungsmaßnahmen zur Prävention von CIAS beitragen können, muss an dieser Stelle offen bleiben.

3.2.5.8 *Small Fiber Deficits*

Auf die Befunde der Quantitativen Sensorischen Testung wurde bereits ausführlich in Abschnitt 3.2.4 eingegangen. In Manuskript 2 konnte herausgearbeitet werden, dass das Vorliegen signifikanter Kleinfaserdefizite mit einer signifikant erhöhten Schmerzintensität und schmerzbedingten Beeinträchtigung zum 6 Monate Follow-up einherging. Darüber hinaus konnte in Manuskript 3 gezeigt werden, dass ebendiese signifikanten Kleinfaserdefizite zum 6 sowie 12 Monate Follow-up mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS assoziiert waren. Im Zusammenhang mit CIAS wurden bisher keine Studien publiziert in denen eine ausführliche Charakterisierung somatosensorischer Funktionen vorgenommen wurde. Lediglich in den bereits in Abschnitt 3.2.4 erwähnten Studien (Axer et al., 2016; Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015) war die IENFD im akuten ITS-Setting Untersuchungsgegenstand. In diesen Studien erfolgte aber keine gezielte Untersuchung von CIAS und zudem waren die Stichprobengrößen der Follow-up Untersuchungen sehr klein. Dennoch finden sich zumindest Einzelbefunde, die auf neuropathische Veränderungen nach einer intensivmedizinischen Behandlung schließen lassen. So werden beispielsweise brennende Schmerzen (Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015), Taubheitsgefühle und Kribbelempfindungen (Angel et al., 2007) sowie sensorische Defizite (Latronico et al., 2013) und Hyperalgesien beschrieben (Zifko, 2000).

In einer populationsbasierten norwegischen Studie (Johansen et al., 2012) ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen subjektiv geschilderten sensorischen Symptomen und dem Auftreten von CPSP. In weiteren Analysen zeigten die Patienten mit CPSP im Vergleich zu Patienten ohne CPSP eine signifikant reduzierte Kälteschmerztoleranz. Für die Druckschmerz- sowie

Hitzeschmerzschwellen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Nach Kontrolle komorbider Schmerzstörungen erwies sich allerdings der Zusammenhang zwischen CPSP und reduzierter Kälteschmerztoleranz als nicht mehr signifikant. In einer Anschlussstudie dieser Forschungsgruppe wurde in einer kleineren Stichprobe eine QST durchgeführt (Johansen, Schirmer, Nielsen & Stubhaug, 2016). Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Variablen der QST zwischen Patienten mit und ohne CPSP. Allerdings ergab sich ein Zusammenhang zwischen subjektiv berichteten sensorischen Abnormitäten im operierten Areal und QST-Variablen (erhöhte Wärme- und taktile Schmerzdetectionsschwellen).

Da im vorliegenden Kollektiv keine Werte bezüglich potentiell vorbestehender Kleinfaserdefizite sowie Angaben direkt nach Entlassung von ITS vorliegen, kann keine Aussage über kausale Zusammenhänge getroffen werden. Eine Charakterisierung des somatosensorischen Systems vor ITS-Aufnahme ist aufgrund der häufig notfallmäßigen Einweisungen nicht möglich. Auch der Verlauf über den ITS-Aufenthalt und in der postakuten Phase lässt sich mithilfe der QST kaum verfolgen, da für dieses psychophysische Verfahren ein adäquates Vigilanzniveau sowie ein ausreichendes Reaktionsvermögen vonnöten sind. Zumindest diese Einschränkungen bestehen bei der Entnahme von Hautbiopsien und der Bestimmung der IENFD nicht. Aufgrund der Invasivität bedarf es allerdings einer Abwägung bzgl. der Durchführung, und nach Angaben von Axer et al. (2016) war der invasive Charakter dieser Untersuchung ein häufiger Ablehnungsgrund für die Studienteilnahme. So scheint es zwar in Zusammenschau der Befunde zur IENFD, insbesondere von Skorna et al. (2015), naheliegend, dass die in der vorliegenden Studie aufgewiesenen Kleinfaserdefizite während des ITS-Aufenthaltes entstanden sind, jedoch können vorbestehende Veränderungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zudem könnten die Kleinfaserdefizite ebenfalls nicht nur Ursache sondern auch die Folge veränderten, ggf. sogar schon vorbestehenden Schmerzerlebens sein. Zumindest konnte in einer post-hoc Analyse unter Ausschluss aller Patienten mit vorbestehenden chronischen Schmerzen ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang von Kleinfaserdefiziten und CIAS aufgewiesen werden.

Auf welche Mechanismen der Zusammenhang zwischen Kleinfaserdefiziten und dem erhöhtem Auftreten von CIAS bzw. erhöhten Schmerzerleben (Manuskript 2) zurückgeht, kann nur hypothetisch betrachtet werden. So könnte zum Beispiel ektopische Aktivität in den teils beschädigten Afferenzen eine Ursache sein (Colloca et al., 2017). Insbesondere bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen konnte ein erhöhtes Maß an Spontanaktivität in C-Nozizeptoren beobachtet werden (Kleggetveit et al., 2012; Serra et al., 2012). Inwieweit überhaupt Mechanismen, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen, wie etwa Veränderungen an Ionenkanälen primärer Afferenzen, beteiligt sind (Colloca et al., 2017) kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Interessant scheinen in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer

Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus (Galosi et al., 2018). Hier waren regenerative Nervenendigungen (*Sprouts*) deutlich mit brennenden Schmerzen im Sinne einer diabetischen Neuropathie assoziiert. Da auch in der vorliegenden Studie potentiell von einer Regeneration der kleinen Nervenfasern ausgegangen werden kann, könnten diese Ergebnisse auf einen Erklärungsmechanismus hindeuten. Im Rahmen der QST konnte in der vorliegenden Studie kein Trend bezüglich typischer Positivzeichen (z. B. thermische oder mechanische Hyperalgesie) identifiziert werden. Zudem schien selektiv die Funktion der kleinen Nervenfasern beeinträchtigt. Inwieweit die beobachteten Befunde ggf. mit einer *Small-Fiber* Neuropathie (Cazzato & Lauria, 2017) in Verbindung stehen muss durch zukünftige Studien geklärt werden. Einschränkend sei noch erwähnt, dass die QST bei allen Studienteilnehmern an den Händen durchgeführt wurde. Es muss also offen bleiben, ob ggf. auch andere Körperregionen von Kleinfaserdefiziten betroffen waren. Somit bleibt die Frage, ob infolge einer intensivmedizinischen Behandlung potentiell von einer generalisierten oder fokussierten Funktionsbeeinträchtigung der kleinen Nervenfasern ausgegangen werden muss. Darüber hinaus waren Kleinfaserdefizite lediglich mit dem Auftreten von CIAS assoziiert, und bei einem gewissen Anteil von Patienten konnten auch ohne das Auftreten von CIAS Kleinfaserdefiziten beobachtet werden. Im Rahmen des multifaktoriellen Geschehens, das zur Entstehung von CIAS führt, könnten Kleinfaserdefizite damit Ursache, Ausdruck oder Begleiterscheinung einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber anderen Einflussfaktoren sein.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Kleinfaserdefizite mit einer erhöhten Schmerzintensität sowie schmerzbedingten Beeinträchtigung 6 Monate nach ITS-Entlassung assoziiert waren und vermehrt mit CIAS einhergingen. Sollten sich diese Befunde erhärten, könnte die QST oder die Bestimmung der IENFD gezielt zur Risikostratifizierung für CIAS genutzt werden. Darüber hinaus sollte in diesem Fall auch gezielt an der Entwicklung präventiver bzw. neuroprotektiver Maßnahmen geforscht werden.

3.2.5.9 *Andere potentielle Risikofaktoren*

In der vorliegenden Studie und anderen Studien zu CIAS wurden noch weitere Prädiktoren analysiert, auf die im Folgenden kurz Bezug genommen werden soll.

Ein chirurgischer Eingriff kurz vor oder während des ITS-Aufenthaltes war *per se* nicht mit dem Auftreten von CIAS assoziiert. In der CIAS-spezifischen Literatur konnte ebenfalls kein Zusammenhang (Boyle et al., 2004a; Langerud et al., 2018a) gefunden bzw. tendenziell sogar ein negativer Zusammenhang (Battle et al., 2013; Hayhurst et al., 2018) identifiziert werden.

Interessanterweise ergab sich in der vorliegenden Arbeit allerdings ein erhöhtes Risiko für Patienten mit mehr als 2 Zuweisungen in den Operationsaal (vs. weniger und keine Einweisung, OR: 2.40,

95% KI: 1,03–5,59, $p = 0.042$). Inwieweit dieser Befund auf die multiplen Operationen und dem damit potentiell erhöhten Risiko für Gewebsschaden und CPSP *per se* oder die Ursachen der wiederholten Operationen, z. B. Wundinfektionen bzw. allgemein komplikative Verläufe, zurückgeht kann an dieser Stelle noch nicht beantwortet werden.

Bezüglich des *Body Mass Index* (BMI) ergab sich in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang mit CIAS. Dies wurde in anderen CIAS-spezifischen Studien nicht untersucht bzw. ergab sich ein Trend für höhere Beeinträchtigungswerte zum 12 Monate Follow-up nach Entlassung (Hayhurst et al., 2018). Da in der letztgenannten Studie nicht das Auftreten von CIAS als abhängige Variable diente, kann kein direkter Vergleich angestellt werden. Rein hypothetisch könnte ein hoher BMI sich negativ auf Rehabilitationsmaßnahmen auswirken oder mit bereits vorbestehenden muskuloskelettalen Erkrankungen in Verbindung stehen, die durch den ITS-Aufenthalt zusätzlich negativ beeinflusst werden. Im Bereich der CPSP sind die Befunde allerdings diesbezüglich eher inkonsistent (Schug & Bruce, 2017; VanDenKerkhof et al., 2013).

In der vorliegenden sowie in den meisten CIAS-spezifischen Studien ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Liegedauer auf ITS oder der Gesamthospitalisationsdauer (Battle et al., 2013; Devine et al., 2019; Langerud et al., 2018a), wenn auch bei Langerud et al. (2018) eine erhöhte Zahl von Beatmungstagen auf ITS tendenziell mit dem Auftreten von CIAS assoziiert war (OR: 2,31, 95% KI: 0,88–6,05, $p = 0,09$). Zumindest in der univariaten Analyse war die Dauer des ITS-Aufenthaltes auch in der vorliegenden Studie mit dem Auftreten von CIAS assoziiert (OR: 1,16, 95% KI: 0,98–1,38, $p = 0,079$). In der Studie von Boyle et al. (2004a) war das Auftreten chronischer Schmerzen nach ITS-Aufenthalt mit der Dauer künstlicher Beatmung (OR: 1,094, 95% KI: 1,007–1189) und der Gesamthospitalisationsdauer (OR: 1,272, 95% KI: 1,004–1,61) assoziiert. Ein erhöhter Muskelabbau durch die längere Immobilisation auf ITS und ein allgemein komplikativer Verlauf inklusive einer prolongierten Exposition mit potentiellen CIAS-begünstigenden Faktoren bei diesen Patienten könnten eine potentielle Erklärung für diesen Befund bieten.

Die Gesamtbelastung durch vorbestehende Komorbiditäten, die über den *Charlson Comorbidity Index* (Charlson, Pompei, Ales & MacKenzie, 1987) erfasst wurde, war in der vorliegenden Studie nicht mit CIAS assoziiert. In anderen Studien bzgl. CIAS wurde dieser Prädiktor nicht explizit untersucht, allerdings ergab sich in der Studie von Hayhurst et al. (2018) ein tendenzieller Zusammenhang von Baseline-Werten in einem Gebrechlichkeitsscore (*frailty*) und der Schmerzbeeinträchtigung 12 Monate nach Entlassung von ITS. In der Literatur zu CPSP finden sich einige Hinweise, dass spezifische Komorbiditäten sowie die Anzahl vorbestehender Komorbiditäten prädiktiv für CPSP sind (VanDenKerkhof et al., 2013). Es kann vermutet werden, dass nicht zwangsweise die Gesamtlast, sondern eher spezifische vorbestehende Komorbiditäten, wie zum

Beispiel chronische Schmerzen oder psychische Erkrankungen, mit einem höheren Risiko für CIAS assoziiert sind. Insgesamt könnte vor allem das vorbestehende Funktionsniveau (Iwashyna et al., 2010; Orwelius et al., 2010) sowie der post-akute Verlauf des Funktionsniveaus (Herridge et al., 2016) des Patienten eine wichtige Rolle spielen.

Die Krankheitsschwere während des ITS-Aufenthaltes, die über den APACHE II operationalisiert wurde, wies nur in der Subgruppe der Patienten mit einer QST eine negative Assoziation bzgl. des Auftretens von CIAS auf (OR: 0,90, 95% KI: 0,81–1,00). Andere CIAS-spezifische Studien konnten, ähnlich zu den Ergebnissen im Gesamtkollektiv, keinen signifikanten Zusammenhang von Krankheitsschwere und CIAS identifizieren (Battle et al., 2013; Devine et al., 2019). In der Studie von Langerud et al. (2018) ergab sich ein Trend für eine positive Assoziation zwischen Krankheitsschwere, in diesem Fall unter anderem über den SOFA Score (engl. *sepsis-related organ failure assessment score*) definiert, und dem Auftreten von CIAS. Interessanterweise zeigte sich auch in der Studie von Hayhurst et al. (2019), ähnlich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, tendenziell ein negativer Zusammenhang von erhöhter Krankheitsschwere (SOFA Score) und Schmerzintensität sowie schmerzbedingter Beeinträchtigung. Dieser Zusammenhang ist schwer zu erklären, zumal vor allem eine erhöhte Krankheitsschwere mit Komplikationen einhergeht, die potentiell mit dem Auftreten von CIAS assoziiert sind. Beispielfhaft sei hier auf die in Abschnitt 3.2.2 und 3.2.4 geschilderte ICUAW verwiesen, deren Auftretenswahrscheinlichkeit deutlich mit der Krankheitsschwere bzw. Multiorganversagen assoziiert ist. Da die Befunde allerdings in der Zusammenschau relativ inkonsistent erscheinen, sollte der gefundene Zusammenhang nur mit Vorsicht interpretiert und in kommenden Studienvorhaben näher analysiert werden.

Abschließend soll in Kürze auf weitere Befunde aus Studien bzgl. CIAS eingegangen werden. Auch wenn Hayhurst et al. (2018) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der kumulativen Opioidaufnahme während des ITS-Aufenthaltes und dem späteren Schmerzgeschehen identifizieren konnten, ergab sich zumindest tendenziell ein positiver Zusammenhang mit der Schmerzintensität nach 3 (OR: 2,12, 95% KI: 0,92–4,93, $p = 0,18$) und 12 Monaten (OR: 2,58, 95% KI: 1,26–5,29, $p = 0,04^2$). Leider betrachteten die Autoren nicht direkt den Zusammenhang zwischen der Opioidaufnahme und dem Auftreten von CIAS. Erwähnt sei hier, dass in einer Zwischenanalyse der vorliegenden Studiendaten ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang der kumulativen Opioidaufnahme auf ITS und dem Auftreten von CIAS gefunden werden konnte.

Ein weiterer interessanter Befund aus der Studie von Hayhurst et al. (2018) verweist auf einen signifikanten positiven Zusammenhang der Dauer eines Delirs während des ITS-Aufenthaltes und der Schmerzintensität sowie schmerzbedingten Beeinträchtigung 12 Monate nach ITS-Entlassung.

² Das globale Signifikanzniveau lag aufgrund multiplen Testens bei 0,01.

Auch wenn wahrscheinlich kein direkter Zusammenhang zwischen Delir und Schmerz besteht, sondern eher mediierende Variablen eine Rolle spielen, sollte dieser Befund in künftigen Studien näher beleuchtet werden. Vielleicht ist das Delir in diesem Zusammenhang das kognitive Korrelat allgemeiner neurologischer Schädigung während des ITS-Aufenthaltes (siehe auch Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5.8).

Weiter analysierte potentielle Prädiktoren waren das Vorliegen von Wunden und potentiell schmerzauslösenden Drainagen während des ITS-Aufenthaltes (Battle et al., 2013). Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten von CIAS identifiziert werden. Die Vermutung, dass größere und vor allem schlecht heilende Wunden sowie hochgradig invasive intensivmedizinische Maßnahmen mit CIAS assoziiert sind ist naheliegend. Eventuell hat die künstliche Dichotomisierung der Variable bei Battle et al. (2013) einen zu großen Informationsverlust bewirkt. Eine detaillierte Aufschlüsselung prozeduraler Schmerzen wie in der Europain® Studie (Puntillo et al., 2014), eine quantitative Erfassung der durchgeführten Prozeduren sowie die Erfassung von CIAS könnte diesen Zusammenhang näher beleuchten. Der Einfluss des Bildungsniveaus sowie des Familienstandes auf CIAS wurde nur von Langerud et al. (2018) betrachtet, wobei sich keine signifikanten Assoziationen ergaben. Auch im Bereich CPSP sind die Befunde bzgl. dieser Variablen nicht konsistent (Schug & Bruce, 2017; VanDenKerkhof et al., 2013). Ein elaborierteres Krankheits- und Behandlungsverständnis sowie familiäre Unterstützung während der Krankheitsphase könnten zumindest potentielle Schutzfaktoren darstellen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass noch großer Forschungsbedarf bezüglich der Prädiktoren von CIAS besteht. Detaillierte Analysen bezüglich des Zusammenhangs operativer Eingriffe, intensivmedizinischer Prozeduren sowie dem Einfluss potentieller Unter- und Überversorgung der Patienten mit Schmerzmedikamenten (insbesondere Opioiden) während des ITS-Aufenthaltes und dem Auftreten von CIAS stehen weitgehend noch aus. Dies ist sicher auch dem potentiell aufwendigen Design bzw. den komplexen Untersuchungsmethoden solcher Studienvorhaben geschuldet.

3.2.6 Einfluss chronischer ITS-assoziiertes Schmerzen auf die Lebensqualität

In der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit, im Vergleich zu Patienten ohne CIAS, sowohl zum 6 als auch zum 12 Monate Follow-up in den beiden Summenscores sowie in den meisten Subdomänen des SF-36 signifikant reduzierte Werte auf. Dieser Befund zeigte sich ebenfalls in den alters-, geschlechts- und auf Baselinewerte (vor ITS-Aufenthalt) adjustierten Analysen. Nach bestem Wissen des Autors liegen bisher nur 2 Arbeiten vor, die diesen Zusammenhang explizit

untersucht haben. In der Studie von Boyle et al. (2004a) wurden das Vorliegen chronischer Schmerzen 1 und 6 Monate nach Entlassung von ITS sowie die HRQOL mithilfe des SF-36 erfasst. Auch in dieser relativ kleinen Stichprobe (47 Patienten) berichteten die Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne chronische Schmerzen 6 Monate nach Entlassung von ITS signifikant geringere Werte in 4 der 8 Subdomänen. Einen anderen statistischen Zugang suchten Langerud et al. (2018b). In dieser Studie wurden unter anderem der SF-12, einer Kurzversion des SF-36, sowie das *Brief Pain Inventory* (BPI) 3 und 12 Monate nach Entlassung von ITS von den Studienpatienten beantwortet. Im nächsten Schritt wurde mithilfe einer linearen Regression versucht Prädiktoren für die physischen und mentalen Summenscores des SF-12 für jeweils einen der Zeitpunkte zu identifizieren. Hierbei erwiesen sich für den physischen Summenscore unter anderem die schmerzbedingte Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten sowie bei Arbeitstätigkeiten (2 Subskalen des BPI) als prädiktiv. Leider kann zum einen das exakte statistische Vorgehen der Publikation nicht entnommen werden und zum anderen liegt eine Korrelation zwischen schmerzbedingter Beeinträchtigung und allgemeiner körperlicher Beeinträchtigung sehr nahe. Leider erfolgte überdies keine Stratifizierung der HRQOL bezüglich des Vorliegens von CIAS, obwohl diese explizit erfragt wurden (Langerud et al., 2018a). Wie bereits in Abschnitt 1.2.2 geschildert scheint die HRQOL bei ehemaligen ITS-Patienten bis zu einem Jahr aber teils auch weit darüber hinaus deutlich eingeschränkt (Dowdy et al., 2005; Gerth et al., 2019; Oeyen et al., 2010). Auch wenn im Langzeitverlauf durchaus Verbesserungen der HRQOL zu erkennen sind (Gerth et al., 2019; Oeyen et al., 2010), stellen die Werte teils selbst nach Jahren nur eine Annäherung an adjustierte Normwerte dar (Hofhuis et al., 2015). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verweisen klar auf einen deutlich negativen Einfluss von CIAS auf die Ausprägung der HRQOL. Ein allgemeiner Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und der Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes (Mantyselka, Turunen, Ahonen & Kumpusalo, 2003) sowie der Lebensqualität konnte mehrfach in populationsbasierten Studien nachgewiesen werden. Auch wenn dieser Zusammenhang auf den ersten Blick als trivial erscheinen mag so verdeutlichen diese Studien doch die Bandbreite der Konsequenzen für die betroffenen Patienten. So sind in der Regel nicht einzelne Domänen der HRQOL sondern alle physischen und psychischen Bereiche betroffen. Bereits in der Publikation zur Übersetzung des SF-36 in die deutsche Sprache konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischen Rückenschmerzen oder Migräne deutlich reduzierte Werte in den Subdomänen des SF-36 aufweisen (Bullinger, 1995). Im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 wurde darüber hinaus ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der aktuell erlebten Schmerzintensität und allen Subdomänen des SF-36 nachgewiesen (Bellach et al., 2000). In einer deutschlandspezifischen Übersichtsarbeit wird auch klar auf einen negativen Einfluss chronischer Schmerzen auf die HRQOL verwiesen (Wolff, Clar, Lerch & Kleijnen, 2011).

In populationsbasierten Studien aus Frankreich war das Vorliegen chronischer Rückenschmerzen sowie anderer chronischer Schmerzsyndrome (Attal, Lanteri-Minet, Laurent, Fermanian & Bouhassira, 2011; Husky, Ferdous Farin, Compagnone, Fermanian & Kovess-Masfety, 2018) ebenfalls mit reduzierten Werten innerhalb der HRQOL assoziiert. Vergleichbare Befunde ergaben sich auch in einer populationsbasierten Studie in Dänemark (Eriksen, Jensen, Sjogren, Ekholm & Rasmussen, 2003). Zudem scheinen spezifische chronische Schmerzsyndrome wie etwa Kopf- oder Kreuzschmerzen (Gerbershagen et al., 2002) differentiellen Einfluss auf die HRQOL zu nehmen. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass neuropathische Schmerzen mit einer reduzierten HRQOL einhergehen (Doth, Hansson, Jensen & Taylor, 2010). Zum anderen ergab sich in der Studie von Attal et al. (2011) nach Kontrolle der Schmerzlokalisierung und -dauer sowie anderer Kovariaten ein zusätzlich negativer Einfluss neuropathischer Schmerzen auf die HRQOL innerhalb der Gruppe von Patienten mit chronischen Schmerzen. Auch wenn das Vorliegen von Charakteristika neuropathischer Schmerzen in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurde, lassen die in Manuskript 2 und 3 dargestellten Befunde zumindest eine neuropathische Komponente von CIAS vermuten. Die Assoziation deutlich ausgeprägter Kleinfaserdefizite mit einer signifikanten und teils spezifisch reduzierten HRQOL, weist ebenfalls in diese Richtung.

Über welche Faktoren der Zusammenhang zwischen CIAS sowie Schmerzen im Allgemeinen und einer reduzierten HRQOL vermittelt wird kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden und ist mit hoher Wahrscheinlichkeit abhängig vom individuellen Gesundheits- und Krankheitsmodell des betroffenen Patienten sowie seiner Lebensumstände. Wie bereits in Abschnitt 3.2.5.5 angedeutet sind chronische Schmerzen zudem häufig mit psychischer Komorbidität assoziiert (Breivik et al., 2006; Ohayon & Stingl, 2012), was von Langerud et al. (2018) auch für CIAS gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Einklang mit einer Vielzahl von Studien die HRQOL bei ehemals intensivmedizinisch behandelten Patienten in der vorliegenden Studie zu 6 und 12 Monaten nach Entlassung deutlich reduziert war. Das Vorliegen von CIAS war dabei mit einer spezifischen Reduktion der HRQOL in nahezu allen Domänen assoziiert. Dies verweist neben den in Manuskript 1 und Abschnitt 3.2.2 geschilderten schmerzbedingten Beeinträchtigungen nochmals eindrücklich auf die Bandbreite der Auswirkungen von CIAS für betroffene Patienten. Damit sollten CIAS als Bestandteil des *Post-Intensive-Care-Syndroms* gewertet werden und im Zuge dessen noch mehr Beachtung finden. Eine nähere Diskussion der Implikationen erfolgt unter Abschnitt 3.5.

3.3 Klassifikation chronisch ITS-assoziiierter Schmerzen und Entwicklung eines vorläufigen Rahmenmodells

3.3.1 Klassifikation und Einordnung chronisch ITS-assoziiierter Schmerzen anhand bestehender Konzepte

Chronische Schmerzen werden weitgehend darüber definiert, dass sie zeitlich über den normalen Heilungsprozess hinaus andauern (Bonica, 1953). Da dies relativ vage formuliert ist, wird in den meisten Definitionen ein Zeitraum zwischen 3 bis 6 Monaten gewählt (Merskey & Bogduk, 1994). Ein Hauptmerkmal chronischer Schmerzen wird darin gesehen, dass die akuten Schmerzen inhärente Warnfunktion nicht mehr gegeben ist (Treede, 2013a). In der ab 2022 in Kraft tretenden Ausgabe der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-11) werden chronische Schmerzen als Schmerzen definiert, die mindestens 3 Monate bestehen, mit signifikanten emotionalen und/oder funktionalen Beeinträchtigungen einhergehen und nicht durch andere Diagnosen erklärbar sind (Nicholas et al., 2019). Diese Definition bezieht sich vor allem auf Diagnosen, bei denen Schmerz die primäre Krankheitsentität darstellt (z. B. Migräne). Darüber hinaus werden sekundäre chronische Schmerzen über den Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung definiert, bei der Schmerzen zunächst zumindest über einen gewissen Zeitraum als ein Symptom zu betrachten sind (Treede et al., 2019). So wird etwa sekundärer chronischer muskuloskelettaler Schmerz über nozizeptive Schmerzen in Knochen, Gelenken, Muskeln oder Weichteilgewebe definiert, die z. B. auf inflammatorische Prozesse (rheumatoide Arthritis) oder strukturelle Veränderungen in eben diesen Regionen zurückgehen (z. B. Arthrose). Hierunter fallen ebenfalls chronische Schmerzen, die auch nach erfolgreicher Behandlung der Grunderkrankung weiter bestehen und damit eigenständigen Krankheitswert besitzen. Aber auch neuropathische Schmerzen und CPSP bzw. posttraumatische Schmerzen sind im Bereich sekundärer Schmerzen angesiedelt. Basierend auf diesen Überlegungen könnten CIAS ebenfalls an dieser Stelle einzuordnen sein, wenn die Schmerzen etwa auf massiver Muskelatrophie bzw. einer durch den ITS-Aufenthalt verursachten Störung des muskuloskelettalen Systems oder langanhaltenden Entzündungsprozessen basieren. Zudem ist bei chirurgisch behandelten Patienten stets auch eine CPSP-Komponente wahrscheinlich. Der ITS-Aufenthalt könnte aber auch das Risiko für primäre chronische Schmerzsyndrome erhöhen. So wären beispielsweise die von Battle et al. (2013) sowie Gustafson et al. (2018) beschriebenen Schmerzen in der Schulterregion als primäre chronische Schmerzen des muskuloskelettalen Systems zu werten.

Von noch höherer Bedeutung ist in diesem Kontext wahrscheinlich die Unterscheidung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen. Erstere entstehen bei vorliegender oder drohender Gewebsschädigung und der damit verbundenen Erregung der Nozizeptoren (IASP, 2020). Entscheidend ist, dass dies über ein intaktes somatosensorisches System vermittelt wird. Demgegenüber stehen neuropathische Schmerzen, deren Ursache Läsionen und Erkrankungen des somatosensorischen Systems sind (Treede et al., 2008). Als dritte Kategorie wurde kürzlich der Begriff noziplastischer Schmerz eingeführt. Laut Definition handelt es sich dabei um Schmerzen, die auf veränderter Nozizeption basieren und weder auf nozizeptive noch auf neuropathische Schmerzen zurückgehen, auch wenn nozizeptive und noziplastische Schmerzen parallel auftreten können (IASP, 2020). Hauptaugenmerk liegt hier auf der veränderten Nozizeption. So ist allgemein bei chronischen Schmerzpatienten beispielsweise eine veränderte Kommunikation von an der Nozizeption beteiligten Hirnregionen (Cottam, Iwabuchi, Drabek, Reckziegel & Auer, 2018) aber auch zumindest bei Gesunden nicht an der Nozizeption beteiligten Hirnstrukturen (Baliki, Mansour, Baria & Apkarian, 2014) nachweisbar. Prinzipiell scheinen chronische Schmerzen zu umfassenden Reorganisationsprozessen im Hirn zu führen (Mansour et al., 2016). Darüber hinaus kann die funktionelle Konnektivität zwischen spezifischen Strukturen, wie etwa dem *nucleus accumbens* und dem medialen präfrontalen Kortex, prädiktiv für eine Schmerzchronifizierung sein (Apkarian, Baliki & Farmer, 2013; Baliki et al., 2012). Dies könnte auch im Zusammenhang mit veränderten Neurotransmitterkonzentrationen in diesen Strukturen zu stehen (Cleve et al., 2015; Gussew et al., 2010; Janetzki et al., 2016; Kaplan et al., 2019). Abschließend sei hier noch auf das „*mixed pain*“-Konzept verwiesen, das schon relativ lang Einzug in die Literatur gefunden hat, aber erst kürzlich in einer internationalen Arbeitsgruppe definiert wurde (Freynhagen et al., 2019). Per Definition handelt es sich dabei um Schmerzen, die auf eine komplexe Überlappung bekannter Schmerzarten, also nozizeptiver, neuropathischer oder noziplastischer Schmerzen, zurückgehen. Dabei sind jegliche Kombinationen sowie das simultane und/oder konkurrierende Auftreten dieser Mechanismen möglich. Auch die klinische Dominanz eines dieser Mechanismen kann zeitlich variieren. Bisher ist allerdings unklar, ob diese Schmerzform lediglich auf diese parallel existierende Mechanismen zurückgeht oder durch diese Mischung von einer qualitativ eigenständigen Entität auszugehen ist (Freynhagen et al., 2019).

Für die Erklärung von CIAS kommen prinzipiell alle der vorgestellten Mechanismen infrage. So könnte eine nozizeptive Komponente von CIAS primär von einer auf der ITS-erworbenen Muskelschwäche sowie Bewegungseinschränkungen herrühren. In diesem Zusammenhang könnte auch inflammatorischer Schmerz (Kidd & Urban, 2001; Vardeh, Mannion & Woolf, 2016) im Rahmen über den ITS-Aufenthalt andauernder erhöhter Entzündungswerte (Griffith et al., 2016) eine Rolle spielen. Die beobachteten Kleinfaserverluste sowie potentielle Nervenverletzungen

während des ITS-Aufenthaltes könnten zudem im Sinne einer neuropathischen Komponente gedeutet werden. Auch eine nozioplastische Komponente kann zurzeit nicht ausgeschlossen werden. Zumindest verweisen neuropsychologische Untersuchungen (Wilcox et al., 2013; Wolters et al., 2013) auch im Zusammenhang mit bildgebenden Verfahren (Hopkins et al., 2016) auf kognitive Defizite bei ehemaligen ITS-Patienten. Diese Befunde wurden von Hopkins et al. (2016) unter dem Begriff „*Critical illness acquired brain injury*“ summiert. Es konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass die Delirdauer mit Verlusten der weißen Substanz und diese wiederum mit reduzierter kognitiver Leistung assoziiert ist (Morandi et al., 2012). In derselben Stichprobe ergab sich ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Delirdauer, Gesamthirnvolumina sowie Volumina einzelner Strukturen und neuropsychologischer Testleistung im Langzeitverlauf (Gunther et al., 2012). Man kann zumindest vermuten, dass im Zuge dieser Veränderungen auch Strukturen der zentralen Schmerzverarbeitung betroffen sein könnten. In diesem Zusammenhang scheint auch die von Hayhurst et al. (2018) gefundene Assoziation von Delirdauer während des ITS-Aufenthaltes und der Schmerzintensität sowie schmerzbedingten Beeinträchtigung 12 Monate nach ITS-Entlassung interessant.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass CIAS auf verschiedene Mechanismen zurückgehen können. Auch wenn isoliert nozizeptive, neuropathische oder nozioplastische Mechanismen theoretisch ursächlich für CIAS sein können, sind wahrscheinlich im Sinne des „*mixed-pain*“-Konzepts mehrere Komponenten an der Entstehung und Aufrechterhaltung beteiligt. Sehr wahrscheinlich ist der Einfluss der verschiedenen Komponenten auch einer zeitlichen Dynamik unterworfen. So könnte beispielsweise infolge fortschreitender Genesung bzw. des körperlichen Wiedererstarkens die nozizeptive Komponente in den Hintergrund treten.

3.3.2 Vorstellung eines Rahmenmodells

Aus den bisherigen Schilderungen ist eindeutig hervorgegangen, dass CIAS als äußerst komplexes und multifaktoriell bedingtes Phänomen zu verstehen sind. Bei der Entstehung, Aufrechterhaltung und Behandlung müssen ganz im Sinne des biopsychosozialen Modells viele Ebenen und Einflussgrößen Beachtung finden. Im folgenden Abschnitt soll daher in Kürze ein vorläufiges Rahmenmodell vorgestellt werden (siehe Abbildung 2). Dieses beruht auf den Erkenntnissen der aktuellen Arbeit sowie der Zusammenschau der bereits diskutierten Befunde aus anderen Forschungsarbeiten. Das Modell unterscheidet zunächst verschiedene, zeitlich aufeinanderfolgende Phasen, die bei der Entstehung sowie Aufrechterhaltung akuter und chronischer ITS-assoziiertes Schmerzen von Relevanz sind. Namentlich wird hier zwischen der Baseline-, Akut-, Postakutphase und dem späteren Verlauf unterschieden. Darüber hinaus werden individuelle Variablen (z. B.

Alter), behandlungsspezifischen Variablen (z. B. chirurgische Eingriffe oder Komplikationen) sowie institutionelle Variablen (z. B. das Vorliegen und die Umsetzung von Behandlungsrichtlinien) betrachtet. Darüber hinaus ist von einer Interaktion zwischen den einzelnen Phasen sowie den einzelnen Variablen auszugehen. Im Folgenden erfolgt eine kurze Erläuterung des Modells.

Insbesondere aus den Betrachtungen der Prädiktoren für CIAS und CPSP ist hervorgegangen, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit auch die Umstände vor ITS-Aufnahme eine gewisse Rolle bei der Entwicklung von CIAS spielen. So erwiesen sich neben Alter und Geschlecht, als demographische Variablen, bereits auch spezifische Komorbiditäten, wie psychische Vorbelastung und vorbestehende chronische Schmerzen, als prädiktiv für CIAS. Daneben nimmt mit gewisser Wahrscheinlichkeit auch die Grundkonstitution des Patienten einen Einfluss. So scheinen bereits geschwächte bzw. gebrechliche Patienten nicht nur bezüglich der Mortalität schlechtere ITS-Outcomes aufzuweisen (Muscedere et al., 2017). Damit einhergehend nehmen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch die vorangegangene Patientenhistorie sowie der Behandlungsverlauf direkt vor ITS-Einweisung, wie etwa elektiv durchgeführte Operationen oder die Dauer des Krankenhausaufenthaltes vor der ITS-Aufnahme, eine Rolle. Daneben sind genetische Aspekte, die zum einen den Krankheitsverlauf *per se* beeinflussen oder zum anderen für die Entwicklung chronischer Schmerzen prädisponieren denkbar. Auf institutioneller Ebene sind wahrscheinlich nationale und internationale Unterschiede in der Gesamtversorgungssituation und der damit verbundenen Erreichbarkeit medizinischer Hilfe, z. B. infolge von Unfällen, sowie die Qualität der Behandlung und Expertise der Behandelnden, z. B. bei der Früherkennung von Sepsis, von Bedeutung bei der Betrachtung von CIAS. Darüber hinaus können auch nationale und internationale Krisensituationen, wie die aktuelle COVID-19 Pandemie (engl. *coronavirus disease 2019*), einen Einfluss auf die Ressourcenallokation und damit indirekt auf CIAS nehmen.

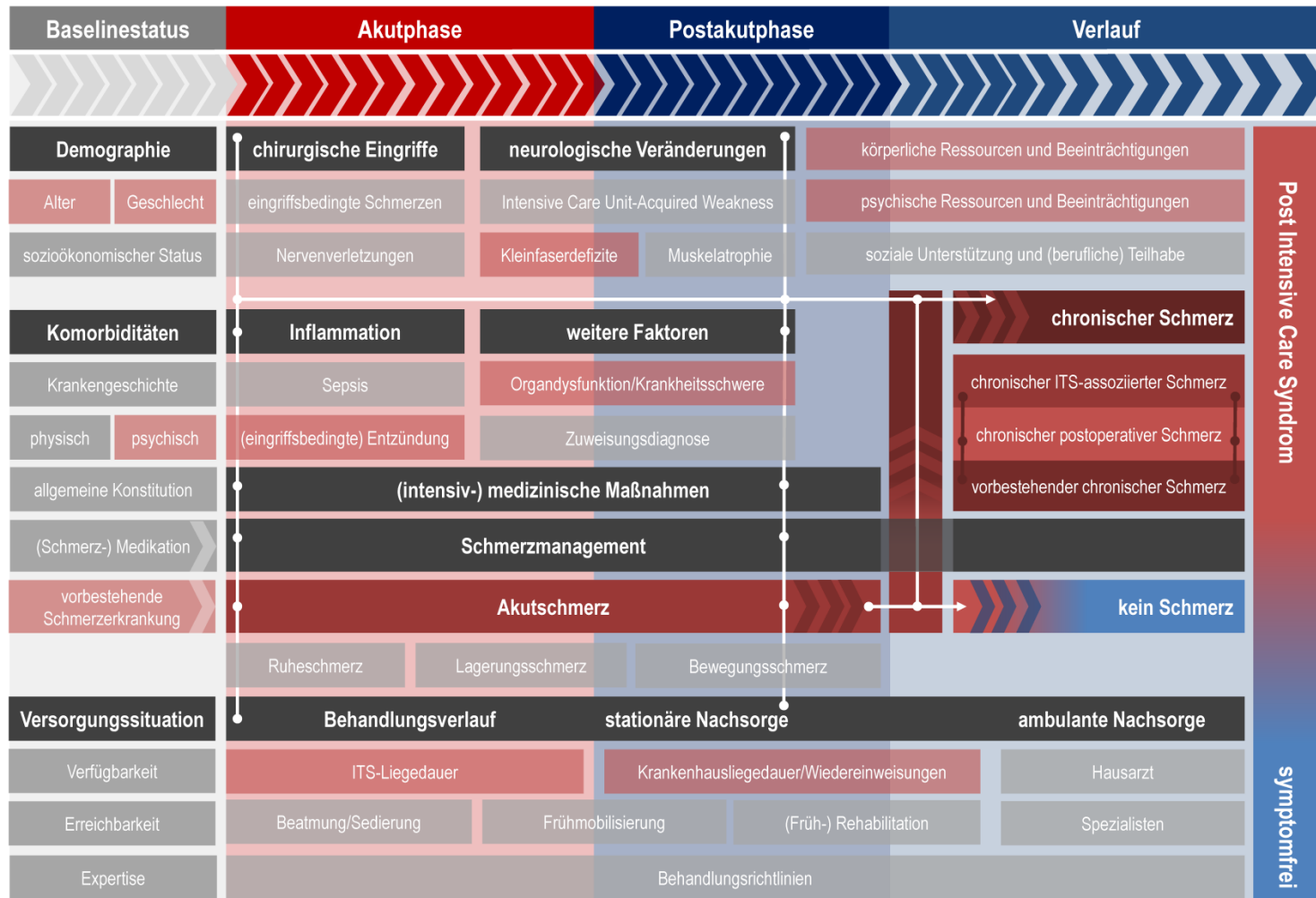


Abbildung 2. Vorschlag eines Rahmenmodells zur Einordnung und Analyse chronischer ITS-assoziiertes Schmerzen (CIAS). Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Variablen sind hellrot markiert. Darüber hinaus sind Prädiktoren aus anderen Studien sowie theoretisch hergeleitete Variablen in das Modell aufgenommen. Die Linien mit den einzelnen Knotenpunkten verdeutlichen die Interdependenz der Hauptvariablen und verweisen auf die potentielle Einflussnahme einzelner Variablen auf den Chronifizierungs- bzw. Heilungsprozess der Schmerzen während der Postakut- und Verlaufsphase.

In der Akutphase auf der ITS ergibt sich ein komplexes und dynamisches Netzwerk aus zum Großteil interagierenden Variablen. Zentral für die spätere Entwicklung von CIAS sind hier mit hoher Wahrscheinlichkeit akute Schmerzen. Diese treten je nach Patient in unterschiedlichem Maße als Ruhe-, Bewegungs- und Lagerungsschmerz auf, die auch in direkten Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen und intensivmedizinischen Maßnahmen stehen können. Weiter ist aus den bisherigen Abschnitten bereits hervorgegangen, dass chirurgische Eingriffe *per se* mit einem erhöhten Risiko chronischer Schmerzen einhergehen (CPSP). Hier scheinen unter anderem vor allem eingriffsbedingte (Post-) Akutschmerzen und damit verbundene Sensibilisierungsprozesse sowie Nervenverletzungen von hoher Relevanz. Auch das Auftreten postoperativer Komplikationen könnte direkt z. B. im Rahmen einer Infektion oder schlechten Wundheilung und indirekt über einen verlängerten ITS-Aufenthalt Einfluss auf die Entwicklung von CIAS nehmen. Allgemein könnte ein komplikativer Behandlungsverlauf auf ITS z. B. im Rahmen multipler Revisionen, einer prolongierten Beatmungsdauer oder eines Delirs mit CIAS assoziiert sein. Auch die in den vorigen Abschnitten geschilderten neurologischen bzw. neuromuskulären Veränderungen wie z. B. im Rahmen der ICUAW sind vermutlich von Relevanz. Die Interdependenz all dieser Variablen innerhalb einer Behandlungsphase wird auch im Hinblick auf potentielle Organdysfunktionen verdeutlicht. So kann zum Beispiel die Einschränkung der Lungenfunktion eine künstliche Beatmung des Patienten erforderlich machen. Diese wiederum kann im Rahmen eines Multiorganversagens, welches wiederum hochgradig mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer ICUAW assoziiert ist, zu einer deutlichen Verlängerung des ITS-Aufenthalts führen und weitere Komplikationen nach sich ziehen. Ein weiterer entscheidender Faktor ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die Zuweisungsdiagnose für den ITS-Aufenthalt. So ist das Risiko von CIAS infolge eines schweren Verkehrsunfalls mit multiplen Traumata potentiell höher als nach Zuweisung nach einem elektiven Eingriff oder dem Vorliegen einer konservativ behandelten Pneumonie.

Von weiterer zentraler Bedeutung ist in diesem Zusammenhang das multimodale Schmerzmanagement während der Intensivbehandlung. Auf institutioneller Ebene können hierfür gegebenenfalls Richtlinien, wie etwa die deutsche „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ Richtlinie (S3-Leitliniengruppe, 2015), vorliegen. Deren Umsetzung und die konkrete Anwendung einzelner Maßnahmen hängen darüber hinaus vom Behandlungsteam sowie den individuellen Patientenbedürfnissen ab. In diesem Kontext sei auf ein Beispiel der Interaktion zwischen den einzelnen Behandlungsphasen verwiesen. So ist bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Schmerzen und langfristiger Behandlung mit Opioiden mit einer erhöhten Opioidtoleranz in der Akutphase zu rechnen. Dies wiederum kann zu einer schlechteren Akutschmerzversorgung beitragen, da beispielsweise in Anbetracht der kritischen Erkrankung die

Opioiddosis nur in eingeschränktem Maße adjustiert werden kann (Karamchandani, Carr, Bonavia & Tung, 2018). Auf der anderen Seite kann der prolongierte Einsatz von Opioiden während des ITS-Aufenthaltes *per se* zu einer Toleranzentwicklung (Martyn, Mao & Bittner, 2019) und einer Opioid-induzierten Hyperalgesie führen (Martyn et al., 2019), was potentiell Einfluss auf die Entwicklung von CIAS nehmen könnte. Der von Hayhurst et al. (2018) aufgewiesene Trend, dass die kumulative Opioidgabe während des ITS-Aufenthaltes mit der zum 12 Monate Follow-up erfassten Schmerzstärke assoziiert ist, weist ebenfalls in diese Richtung. Darüber hinaus könnte der massive Einsatz von Opioiden potentiell mit einem erhöhten Bedarf an Opioiden im späteren Verlauf (Karamchandani et al., 2019; Wang et al., 2018) bis hin zu einer ITS-assoziierten Opioid-Abhängigkeit assoziiert sein (Stamenkovic et al., 2019). Insbesondere die letzten beiden Aspekte könnten nicht nur die Entwicklung von CIAS fördern, sondern auch durch CIAS bedingt sein. Allgemein kann festgehalten werden, dass sowohl eine Unterversorgung als auch eine Übertherapie der Schmerzen während der Akut- und Postakutphase den Weg für CIAS bahnen können. Ein Grundbaustein des multimodalen Schmerzmanagements ist die Erfassung von Schmerzen, welche Hinweise für die adäquate Behandlungsintensität bietet. Diese sollte möglichst kontinuierlich erfolgen und nach Entlassung von ITS fortgeführt werden, um auch in der Postakutphase gezielt Schmerzen zu reduzieren. Ein weiterer Baustein eines multimodalen Schmerzmanagements sind nicht-medikamentöse Therapien. Insbesondere physiotherapeutische Behandlungskonzepte („*early mobilization*“) im akuten Setting scheinen unter anderem mit einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit der ICUAW und einer kürzeren Liegedauer assoziiert zu sein (Zhang et al., 2019). Allerdings wurde die Evidenzlage dieser noch im ITS-Kontext stattfindenden Maßnahmen bezüglich physischer Funktion, Muskelkraft und HRQOL in einem aktuellen *Cochrane* Review als insuffizient bezeichnet (Doiron, Hoffmann & Beller, 2018). Auch wenn ein anderes *Cochrane* Review (Connolly et al., 2015) bezüglich auf körperliche Aktivierung abzielender Programme im post-ITS-Setting zu einem ähnlichen Schluss kommt, ist die Rolle interdisziplinärer Rehabilitationsprogramme und der damit verbundenen körperlichen Reaktivierung und Stärkung sowie ggf. psychologischen Betreuung nach Ansicht des Autors keinesfalls zu unterschätzen.

Der Übergang der Postakut- in die Verlaufsphase ist meist mit einem Aufenthalt auf Normal- oder einer *Intermediate-Care* Station sowie in einer Rehabilitationsklinik verbunden. Wie bereits erwähnt scheint nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eine kontinuierliche Erfassung und Behandlung von Schmerzen in dieser Phase von hoher Bedeutung. Hervorzuheben ist an dieser Stelle darüber hinaus, dass nahezu alle Patienten in der vorliegenden Studie an einem mehrwöchigen Rehabilitationsprogramm teilgenommen haben. In vielen der Patientengespräche

während der Studiendurchführung wurden diese Maßnahmen als äußerst hilfreich für den Genesungsprozess beschrieben. Leider liegt, ähnlich wie im Falle der beiden *Cochrane* Reviews bezüglich physischer Aktivierung im Akut- und Postakutsetting, nur eine verschwindend kleine Anzahl von Studien vor, sodass kaum evidenzbasierte Aussagen getroffen werden können. Ähnlich wie in der Akutphase spielt darüber hinaus in dieser Phase die Expertise des behandelnden Personals eine wichtige Rolle. Insbesondere das Wissen von Hausärzten und Spezialisten über die Konsequenzen einer ITS-Behandlung im Allgemeinen und speziell der potentiellen Entwicklung von CIAS könnte zum einen bei der Prävention und zum anderen bei der Unterstützung betroffener Patienten von hohem Wert sein.

Ähnlich wie das bereits angeführte vorbestehende Funktionsniveau der Patienten sind auch die nach ITS-Aufenthalt bestehenden körperlichen und psychischen Ressourcen sowie Beeinträchtigungen von hoher Bedeutung. Insbesondere im Rahmen des PICS ist bei einem großen Teil der Patienten von multiplen Einschränkungen der physischen und psychischen Gesundheit auszugehen (Altman, Knauert & Pisani, 2017; Choi et al., 2014; Langerud et al., 2018c; Marra et al., 2018). So konnten etwa Langerud et al. (2018) zeigen, dass Schmerzen, Schlafprobleme, Angst- und Depressionssymptomatik sowie *Fatigue* und Symptome einer Posttraumatischen Belastungsstörung in hohem Maße miteinander assoziiert sind. Inwieweit sich diese multiplen Komorbiditäten gegenseitig beeinflussen und sich beispielsweise negativ auf die Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen bzw. den allgemeinen Genesungsprozess auswirken kann nur vermutet werden. In diesem Zusammenhang stehen auch die soziale Unterstützung sowie die soziale und berufliche Teilhabe des Patienten. So konnte gezeigt werden, dass das Arbeitsunfähigkeitsniveau bzw. der Verlust des Arbeitsplatzes nach Aufenthalt auf ITS relativ hoch ist (Norman et al., 2016; Ohtake et al., 2018). Dies könnte zum einen Folge von PICS und insbesondere CIAS sein aber andererseits vermittelt über den Aktivitätsverlust sowie der psychischen Belastung, unter anderem im Rahmen von Existenzangst, auch ein Risikofaktor für CIAS darstellen. All die aufgezählten Befunde sind im Rahmen des PICS mit einer reduzierten HRQOL assoziiert, wie aus einer Vielzahl von Publikationen hervorgeht. In der vorliegenden Arbeit konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass CIAS mit einer spezifischen und klinisch relevanten Reduktion der HRQOL assoziiert ist.

Im Übergangsbereich von der stationären zur ambulanten Nachsorge, also mit der Rückkehr in die häusliche Umgebung oder eine Pflegeeinrichtung, lässt sich zunehmend die potentielle Chronifizierung der Schmerzen herausarbeiten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass in etwa die Hälfte der ehemaligen ITS- Patienten nach 6 Monaten keine klinisch relevante Schmerzsymptomatik berichtet. Demgegenüber berichteten etwa ein Drittel der Patienten

unter CIAS zu leiden. Wie im Modell dargestellt ist nach bisherigem Forschungsstand noch keine klare Trennung zwischen CIAS, CPSP, und vorbestehenden chronischen Schmerzen möglich. Darüber hinaus ist noch wenig über die Mechanismen bekannt, welche direkt oder indirekt zur Chronifizierung führen. Wie im Modell dargestellt könnten beispielsweise die Variablen aus der Akutphase einen indirekten Einfluss auf CIAS nehmen, indem sie den Akutschmerz auf ITS fördern. Hierzu zählen zum Beispiel intensivmedizinische Maßnahmen, wie etwa die Lagerung des Patienten. Es ist aber auch denkbar, dass einige der Variablen indirekten und direkten Einfluss auf die Chronifizierung nehmen, wie etwa das Vorliegen von Kleinfaserdefiziten oder eine deutliche Muskelatrophie deren Auswirkungen erst mit Verlassen der ITS bzw. Normalstation spürbar werden. Inwiefern und warum spezifische Variablen aus der Baselinephase ebenfalls prädiktiv für das Auftreten von CIAS sind und ob deren Effekte gegebenenfalls über andere Variablen vermittelt werden muss ebenfalls in künftigen Forschungsvorhaben näher beleuchtet werden

Zusammenfassend verdeutlicht das Modell, dass bei der Untersuchung von CIAS eine Vielzahl von Faktoren Beachtung finden muss. Um der Komplexität gerecht zu werden bedarf es neben der Auswahl einer ganzen Bandbreite von Untersuchungsmethoden vor allem großer und bestenfalls multizentrischer Studienkollektive, um valide Aussagen treffen zu können. Für spezifische Fragestellungen sollte zumindest eine Auswahl von Kovariaten, wie etwa vorbestehende Schmerzen oder der Operationsstatus des Patienten, erhoben werden, um die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen. Darüber hinaus bietet das Modell gewisse Ansatzpunkte für die Entwicklung spezifischer Präventions- und Behandlungsansätze für CIAS (siehe Abschnitt 3.5).

3.4 Stärken und Limitationen

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist das prospektive Design der Untersuchung. So wurde der primäre Endpunkt der Hauptuntersuchung, also der Unterschied im Schmerzgeschehen im 6 und 12 Monate Follow-up zwischen ehemals septischen und nicht-septischen Patienten, zu Beginn des Studienvorhabens festgelegt. In bisherigen Studien bezüglich CIAS wurde Sepsis stets nur post-hoc als potentieller Risikofaktor betrachtet (z. B. Battle et al., 2013). Aus der Betrachtung dieser beiden Subkohorten ergibt sich eine weitere Stärke. So bleibt eine große Zahl von Studien bezüglich der Folgen einer intensivmedizinischen Behandlung auf spezifische Patientenkollektive, z. B. nur septische Patienten (z. B. Axer et al., 2016) oder neurokritische Patienten (z. B. Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015), beschränkt. Insbesondere die Aufnahme einer gesunden Kontrollgruppe stellt eine weitere Stärke der Untersuchung dar. Während für die HRQOL und QST zwar Normwerte existieren stehen diese für Schmerzskaalen aus. Die Angaben der gesunden Kontrollen

erlaubten damit auch eine normative Einordnung der an ehemals intensivpflichtigen Patienten erhobenen Befunde. Der Einsatz des Deutschen Schmerzfragebogens ist als weitere Stärke zu werten. Dieses multidimensionale Instrument erlaubte eine umfassende Schmerzcharakterisierung und die Beurteilung der HRQOL. Insbesondere die zusätzliche Verwendung einer retrospektiven Version zur Erfassung des vor ITS-Aufnahme bestehenden Schmerzgeschehens war von außerordentlicher Bedeutung für die Analysen und Aussagekraft der Resultate. In einem großen Teil publizierter Studien bzgl. CIAS wurde das vorbestehende Schmerzgeschehen nicht abgebildet (Archer, Abraham, Song & Obremskey, 2012a; Boyle et al., 2004a; Devine et al., 2019; Gjeilo et al., 2010; Marx et al., 2006). In anderen Studien wiederum wurde lediglich auf Surrogatparameter, wie etwa eine vorbestehende Opioidaufnahme (Hayhurst et al., 2018) oder die Erfassung mit Schmerzen assoziierter Nebenerkrankungen (Battle et al., 2013), zurückgegriffen. Lediglich 2 Studien erfassten direkt das Vorhandensein chronischer Schmerzen vor ITS-Aufnahme (Choiniere et al., 2014; Langerud et al., 2018a).

Eine weitere Stärke der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der somatosensorischen Funktionen im Rahmen einer standardisierten QST (Rolke et al., 2006a) bei einer Subgruppe des Patientenkollektivs. Bisherige Studien fokussierten primär auf den Akutzeitraum (Axe et al., 2016; Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015) und Aussagen über den Langzeitverlauf konnten aufgrund deutlich reduzierter Stichprobengrößen nicht getroffen werden (Axe et al., 2016). Darüber hinaus erlaubte das Zusammenführen der komplexen Fragebogendaten und klinischen Variablen sowie der Befunde der QST die Analyse potentieller Assoziationen. So konnten beispielsweise Kleinfaserdefizite als potentieller Prädiktor für CIAS identifiziert werden. Dieser Zusammenhang wurde bisher in der Literatur nur vermutet.

Dennoch sind an dieser Stelle auch einige Limitationen der Untersuchung zu erwähnen. Auch wenn es sich um ein prospektives Studiendesign handelte, wurden insbesondere die Angaben vor ITS-Aufnahme retrospektiv erfasst. Aufgrund der zumeist notfallmäßigen Einweisung von Patienten auf die ITS bleibt dies allerdings ein kaum lösbares methodisches Problem. Insbesondere im Bereich der HRQOL wird ebenfalls auf retrospektive Untersuchungsmethoden zurückgegriffen oder es erfolgt eine Befragung naher Angehöriger. Wilson et al. (2012) kommen zu dem Schluss, dass eine retrospektive Erhebung der HRQOL zumindest exakter erscheint als die Nutzung von Populationsmittelwerten. In diesem Zusammenhang sei nochmals erwähnt, dass insbesondere im Fall von Schmerzskalen ein Rückgriff auf Normwerte zudem nicht möglich ist. Die Exaktheit der retrospektiven Angaben (*recall bias*, Erinnerungseffekt) könnte an dieser Stelle zumindest hinterfragt werden. Allgemein scheinen retrospektive Angaben und zu einem früheren Zeitpunkt angegebene Angaben bezüglich Schmerzen relativ gut übereinzustimmen (Brauer, Thomsen, Loft & Mikkelsen, 2003; Rasmussen, Holtermann & Jorgensen, 2018), wenn auch eine große intra- und

interindividuelle Variabilität zu bestehen scheint (Rasmussen et al., 2018). Zudem könnte auch der aktuell vorliegende Schmerz einen Einfluss auf die retrospektive Einschätzung nehmen (Giske, Sandvik & Roe, 2010). Inwieweit in der vorliegenden Arbeit die retrospektive Beurteilung des vorbestehenden Schmerzgeschehens durch aktuelle Schmerzen beeinflusst wurde kann an dieser Stelle nicht abschließend geklärt werden. Einen anderen Zugang zu diesen Informationen könnten Auskünfte durch nahe Angehörige bieten. In Studien hinsichtlich der Übereinstimmung von Selbstauskünften bzw. Angaben durch Angehörige bezüglich der HRQOL vor ITS-Aufnahme konnten meist ausreichende bis gute Zusammenhänge (u.a. Cohens Kappa) aufgewiesen werden (Dinglas, Gifford, Husain, Colantuoni & Needham, 2013; Gifford et al., 2010). Auch wenn sich teils signifikante Unterschiede zwischen den Eigen- und Fremdbeurteilungen ergaben (Dinglas et al., 2013; Hofhuis, Hautvast, Schrijvers & Bakker, 2003; Rogers, Ridley, Chrispin, Scotton & Lloyd, 1997), war die klinische Relevanz dieser Unterschiede relativ gering (Dinglas et al., 2013; Hofhuis et al., 2003). Bezüglich der Schmerzdimension des EQ-5D ergaben sich gemischte Ergebnisse. Während sich in der Studie von Badia et al. (1996) gute Übereinstimmungen ergaben, konnten Dinglas et al. (2013) nur schwache Übereinstimmungen identifizieren. Inwieweit im ITS-Setting die Einschätzungen von Angehörigen herangezogen werden können, um spezifisch das Schmerzgeschehen vor ITS-Einweisung zu beurteilen ist noch nicht untersucht. Implizit lassen sich Informationen über das Vorliegen einer chronischen Schmerzerkrankung über die Medikamentenanamnese und ggf. eine Beurteilung des Hausarztes einholen. Eine genauere Einschätzung über die Schmerzintensität und schmerzbedingte Beeinträchtigung wird über diesen Weg allerdings nur in einer eingeschränkten Menge von Patienten möglich sein. Im Forschungskontext entscheidet sicher auch die individuelle Fragestellung über den Umfang der einzuholenden Informationen. In der alltäglichen Praxis werden anamnestische Angaben durch den Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ausreichen. Bei spezifischen Patientengruppen, die auch langfristig nicht auskunftsfähig bzw. kognitiv zu stark eingeschränkt sind (z. B. bei schwerer Demenz), sind Fremdauskünfte über den Vorabstatus jedoch unumgänglich. Ein Blick in die Literatur verweist aber darauf, dass Aussagen von nahen Angehörigen oder Behandelnden nur bedingt mit Angaben von Patienten übereinstimmen (Cohen, Vowles & Eccleston, 2010; Mantyselka, Kumpusalo, Ahonen & Takala, 2001; van Herk et al., 2009). Es bleibt also fraglich, ob eine detailliertere Erhebung über das Vorliegen einer chronischen Schmerzerkrankung hinaus aussagekräftig ist. Eine noch größere Erschwernis ergibt sich für die Erfassung akuter Schmerzen im ITS-Kontext. Zwar liegen einige Instrumente, wie etwa das *Critical-Care Pain Observation Tool* (Kiesewetter, Bartels, Bauer, Schneider & Pilge, 2019) oder die *Behavioral Pain Scale*, vor, um Schmerzen bei nicht auskunftsfähigen Patienten zu erfassen, allerdings muss deren Verwertbarkeit für wissenschaftliche Fragestellungen bezüglich CIAS noch untersucht werden. Es bleibt also

festzuhalten, dass die retrospektive Erfassung des Schmerzgeschehens bei auskunftsfähigen Patienten eine vertretbare Methode darstellt, aber stets kritisch betrachtet werden sollte. Dies gilt besonders bei Patienten, die im Rahmen von Komorbiditäten oder Post Intensive Care Syndroms zusätzlich kognitive Beeinträchtigungen aufweisen. Eine ergänzende Erhebung von Vorbefunden und die Befragung von Angehörigen und Hausärzten, insbesondere bei nicht auskunftsfähigen Patienten, sollte stets auch in Betracht gezogen werden.

Zwei weiter zu diskutierende Punkte sind der erzielte Stichprobenumfang und das monozentrische Vorgehen. In Relation zu anderen Forschungsarbeiten bezüglich CIAS (Einschlusszahlen: Median: $n = 118$, Minimum: $n = 47$, Maximum: $n = 253$) konnte mit insgesamt 240 Patienten eine relativ große Stichprobe gewonnen werden (Archer et al., 2012a; Battle et al., 2013; Boyle et al., 2004a; Devine et al., 2019; Hayhurst et al., 2018; Langerud et al., 2018a; Marx et al., 2006). Die Studien, die primär im Bereich post-operativer Schmerzen angesiedelt waren, erreichten mit 534 (Gjeilo et al., 2010) und 1054 Patienten (Choiniere et al., 2014) jedoch weitaus höhere Zahlen. Es sei noch erwähnt, dass während der Studienlaufzeit formal weitere Studienzentren akquiriert wurden, jedoch konnten bis Studienende keine Patienten aus diesen Kliniken gewonnen werden. In Bezug auf die Beteiligungsrate, also dem Anteil tatsächlich an der Studie teilnehmender Patienten an der Gesamtzahl kontaktierter Patienten, ergab sich mit 20 % (Teilnahme = 240, kontaktiert = 1195) ein geringer Wert (Median: 46 %, Minimum: 20 %, Maximum: 78 %; Archer et al., 2012a; Battle et al., 2013; Boyle et al., 2004a; Devine et al., 2019; Hayhurst et al., 2018; Langerud et al., 2018a; Marx et al., 2006). Dies erklärt sich primär über die unterschiedlichen Befragungsstrategien. In der Zusammenschau haben vor allem Studien, die primär Fragebögen zum Einsatz brachten niedrige Beteiligungsraten (Boyle et al., 2004a; Langerud et al., 2018a; Marx et al., 2006). Studien mit Vor-Ort-Terminen lagen mit etwa 50 % im Mittelfeld (Devine et al., 2019; Hayhurst et al., 2018) und Studien mit Telefoninterviews erzielten mit 60–78 % die höchsten Beteiligungsraten (Archer et al., 2012a; Battle et al., 2013). Die relativ niedrige Studienbeteiligung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auch dem komplexen Fragebogenmaterial geschuldet. Mit dem 30 Seiten umfassenden Fragebogen und dem zusätzlichen Patienteninformations- und Aufklärungsschreiben könnte ein großer Teil der Patienten, insbesondere ältere und kognitiv beeinträchtigte Patienten, überfordert gewesen sein. In kommenden Untersuchungen sollte zumindest für Fragebogenuntersuchungen eine engere Auswahl an Fragen erfolgen. In Anbetracht dieser relativ niedrigen Beteiligung kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden: Es kann also kein Rückschluss gezogen werden, ob gegebenenfalls gehäuft Patienten mit einer bestehenden Schmerzproblematik an der Untersuchung teilgenommen haben, was zu einer Überschätzung der Prävalenz von CIAS geführt haben könnte. Kommende Forschungsvorhaben bzgl. der Prävalenz und Prädiktoren CIAS sollten also neben der Verwendung eines selektiveren Fragenkatalogs und dem Rückgriff auf eine direkte Befragungsmethode (z. B.

Telefoninterviews) bestenfalls multizentrisch durchgeführt werden, um höhere Beteiligungsraten und potentiell eine höhere Generalisierbarkeit zu erreichen. Ein vielversprechendes Studienkollektiv, wenn auch nur auf Sepsis-Patienten beschränkt, stellt in diesem Zusammenhang die mitteldeutsche Sepsiskohorte dar (Scherag et al., 2017). In dieser großangelegten Multicenter-Studie erfolgen zunächst 3, 6 und 12 Monate und danach jährlich bis zu 5 Jahren nach Entlassung von ITS Nachbefragungen bezüglich einer ganzen Bandbreite von Langzeitfolgen. Unter anderem wird auch das Schmerzgeschehen mithilfe der *Graded Chronic Pain Scale* (Von Korff, Ormel, Keefe & Dworkin, 1992) erfasst.

Ein weiterer zu diskutierender Punkt ist die primär auf subjektiven Angaben beruhende Definition von CIAS in der vorliegenden Arbeit. Zwar wurden die Patienten nach dem direkten Bezug ihrer Schmerzen auf den ITS-Aufenthalt befragt, allerdings könnten diese Angaben weniger valide sein als eine gründliche Anamnese durch einen Mediziner. Selbiges könnte für die Angaben vor ITS-Aufnahme gelten. Kommende Forschungsvorhaben sollten Patientenangaben gegebenenfalls durch vorbestehende und aktuelle Diagnosen ergänzen. Auch die Inanspruchnahme medizinischer Versorgungsmaßnahmen und die Einnahme schmerzspezifischer Medikamente sind in diesem Kontext von hohem Interesse. Zwar wurden diese mithilfe des Deutschen Schmerzfragebogens erfasst, flossen aber nicht in die vorliegende Arbeit ein. Eine ergänzende Auswertung bezüglich dieser Variablen bzw. die Aufnahme dieser in kommende Forschungsvorhaben könnten die subjektiven Angaben durch die Patienten noch zusätzlich objektivieren. Auch die Verwendung von Krankenkassendaten bezüglich schmerzrelevanter Erkrankungen und Behandlungsmaßnahmen vor und nach Aufenthalt auf ITS könnte einen weiteren Zugang zur Erfassung von CIAS bieten.

Weiterhin sollen noch einige Punkte bezüglich der QST kritisch betrachtet werden. Wie bereits geschildert handelt es sich dabei um ein psychophysisches Verfahren, welches von subjektiven Angaben und dem Reaktionsvermögen des Probanden abhängig ist. Insbesondere für die Früherkennung von potentiellen Kleinfaserdefiziten ist diese Methode nur bedingt einsatzfähig. So zeigten einige Versuchsmessungen innerhalb der vorliegenden Studie, dass direkt nach Entlassung der Patienten von ITS eine deutliche Reduktion des Reaktionsvermögens und teils der kognitiven Leistungsfähigkeit vorlagen. Eine zuverlässige Bestimmung der Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen war in diesem Kontext nicht gegeben. In diesem Zeitfenster und besonders für den Akutzeitraum auf ITS muss daher in künftigen Studien auf andere Untersuchungsmethoden, wie etwa die Bestimmung der IENFD im Rahmen einer Hautbiopsie, zurückgegriffen werden. Allgemein wäre eine Bestimmung der somatosensorischen Funktionen im Vorfeld der ITS-Aufnahme, z. B. bei Hochrisikopatienten von hohem Interesse. Um zuverlässige Aussagen über den Vorstatus bei einer breiteren Patientenklientel treffen zu können, müssten

allerdings Untersuchungen bestenfalls bei ITS-Aufnahme durchgeführt werden. Dies stößt aber aufgrund des invasiven Charakters von Hautbiopsien an ethische Grenzen bzw. scheint mit einer hohen Ablehnungsrate in klinischen Studien verbunden zu sein (Axer et al., 2016). Da in der vorliegenden Studie keine Aussage über potentiell vorbestehende somatosensorische Defizite getroffen werden können, auch wenn Patienten mit potentiellen Vorerkrankungen ausgeschlossen wurden, und keine Daten zum Akutzeitpunkt vorliegen, kann die Assoziation zwischen Kleinfaserdefiziten und CIAS kritisch betrachtet werden. Insbesondere die Kausalität dieses Zusammenhangs, also ob Kleinfaserdefizite gegebenenfalls CIAS befördern oder Folge von CIAS sind, kann mit dem vorliegenden Design nicht abschließend geklärt werden.

Neben diesen Überlegungen kann auch die Interpretation der QST-Befunde kritisch betrachtet werden. Auch wenn basierend auf Vorstudien (Axer et al., 2016; Latronico et al., 2013; Skorna et al., 2015) der Verlust der kleinkalibrigen Nervenfasern naheliegt, kann nicht ohne weiteres auf den exakten Mechanismus, welcher sich hinter den in der QST identifizierten funktionalen Kleinfaserdefiziten verbirgt, rückgeschlossen werden. So könnte neben dem Verlust auch eine Dysfunktion der kleinkalibrigen Nervenfasern vorliegen oder eine veränderte zentrale Verarbeitung potentiell ursächlich für die Befunde gewesen sein. Ergänzende morphologische Untersuchungsmethoden, wie etwa Hautbiopsien oder die konfokale korneale Mikroskopie, könnten hier in künftigen Studien zu einem besseren Verständnis der Mechanismen führen.

Insgesamt wird das Konzept der Mechanismen-basierten Diagnostik im Rahmen von QST-Befunden rege diskutiert (Hansson, Backonja & Bouhassira, 2007), da spezifische klinische Zeichen nicht immer eindeutig einem bestimmten Mechanismus zugeordnet werden können oder ein spezifischer Mechanismus mit mehreren klinischen Zeichen assoziiert sein kann. In aktuellen Publikationen häuft sich die Evidenz, dass bei unter Neuropathie leidenden Patienten spezifische Phänotypen identifizierbar sind (Baron et al., 2017) und eine entsprechende automatisierte Klassifikation möglich ist (Vollert et al., 2017). Basierend auf diesen Erkenntnissen gelang Vollert et al. (2018) auf der Basis von QST-Befunden bei klar definierten experimentellen Surrogatmodellen für Nervenblockaden (z. B. Lidocain), primärer Hyperalgesie als Ausdruck peripherer Sensibilisierung (topisches Capsaicin) sowie sekundärer Hyperalgesie als Ausdruck zentraler Sensibilisierung (z. B. intradermales Capsaicin) eine relativ genaue Zuweisung zu diesen a-priori angenommenen Mechanismen (Vollert et al., 2018). Darüber hinaus bestand wiederum eine hohe Überlappung zwischen den zunächst heuristisch identifizierten Clustern (Patienten mit thermischer Hyperalgesie vs. mechanischer Hyperalgesie vs. sensorischen Verlust) und den auf den Surrogatmodellen basierten mechanistischen Klassifikationsalgorithmen (Baron et al., 2017). In weiterer zu diskutierender Punkt im Zusammenhang mit den QST-Untersuchungen ist die Wahl des Untersuchungsareals. Die Interpretation der Befunde muss streng genommen zunächst auf das

Handareal beschränkt bleiben. Zwar liegt, auch in Anbetracht der Befunde aus vorangegangenen Studien, eine generalisierte, periphere Abnahme der Kleinfaserfunktion nahe, allerdings kann zumindest in der vorliegenden Studie eine selektive Betroffenheit der Hände nicht ausgeschlossen werden. Auf der anderen Seite kann in diesem Zusammenhang auch das Ausbleiben deutlicher Positivsymptomatik, wie sie im Rahmen von Sensibilisierungsprozessen zu erwarten gewesen wäre, betrachtet werden. Mit den vorliegenden Resultaten kann nicht ausgeschlossen werden, dass gegebenenfalls in anderen Körperarealen, insbesondere den von CIAS betroffenen Arealen, Sensibilisierungsprozesse und damit Positivzeichen zu beobachten gewesen wären. Im Anbetracht der QST-Befunde ergibt sich eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit. Zwar wurde mithilfe des Deutschen Schmerzfragebogens eine intensive Schmerzcharakterisierung vorgenommen, allerdings erfolgte keine direkte Erfassung von Charakteristika neuropathischer Schmerzen, wie sie zum Beispiel mit dem *PainDetect* (Freynhagen, Baron, Gockel & Tolle, 2006) oder *DN4* (Bouhassira et al., 2005) möglich wäre. Wie auch in Abschnitt 3.3.1 verdeutlicht wurde könnten neuropathische Prozesse an der Entwicklung von CIAS beteiligt sein. Um eine neuropathische Komponente zumindest mit zu erfassen, sollten künftige Forschungsarbeiten gegebenenfalls solche Screeninginstrumente zum Einsatz bringen.

Im Zusammenhang mit dem bereits diskutierten Stichprobenumfang und dem monozentrischen Vorgehen steht auch die Repräsentativität der Stichprobe und damit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse, insbesondere im Hinblick auf die identifizierten Risikofaktoren. Wie bereits geschildert treten bezüglich der Stichprobenzusammensetzung, z. B. dem Anteil chirurgischer oder neurokritischer Patienten bzw. der Liegedauer, deutliche Unterschiede zwischen bisherigen (CIAS-spezifischen) Studien zutage. Diese nimmt mit gewisser Wahrscheinlichkeit *per se* Einfluss auf das Auftreten von CIAS. So wäre beispielsweise bei einem hohen Anteil von Traumapatienten oder bei Patienten mit einer deutlich prolongierten Liegedauer mit einer höheren Inzidenz von CIAS zu rechnen. Großangelegte, multizentrische Studien könnten solche Subgruppenanalysen bzw. eine tiefergehende Risikostratifizierung ermöglichen.

Zusammenfassend sind das prospektive Design, die Aufnahme einer nicht von Sepsis betroffenen Gruppe intensivpflichtiger Patienten sowie der Einschluss gesunder Kontrollen klare Stärken der Studie. Auch die standardisierte und detaillierte Erhebung des Schmerzgeschehens, insbesondere auch für die Zeit vor ITS-Aufnahme, ist besonders hervorzuheben. Darüber hinaus erlaubte die Erfassung der somatosensorischen Funktionen mithilfe der QST einen tieferen Einblick bzgl. neurologischer Veränderungen und des bis dahin nur vermuteten Zusammenhangs zu CIAS. Als Hauptlimitationen sind der Stichprobenumfang und das monozentrische Design sowie die damit verbundene potentiell eingeschränkte Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu betrachten. Dennoch

verweisen die Ergebnisse eindeutig darauf, dass CIAS ein nicht zu vernachlässigender Faktor im Rahmen des PICS ist. Die explorativ identifizierten Prädiktoren für CIAS weisen zumindest die Richtung für potentielle Präventions- und Interventionsstrategien und sind von prognostischer Relevanz. Insbesondere für künftige Forschungsvorhaben konnten wertvolle Erkenntnisse und Ansatzpunkte aufgezeigt werden.

3.5 Implikationen und Perspektive

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verweisen eindrücklich auf die klinische und gesellschaftliche Relevanz von CIAS. Laut statistischem Bundesamt (Bundesamt, 2004–2017) gibt es in Deutschland pro Jahr 2 Millionen intensivmedizinische Behandlungsfälle. Nach Abzug von Wieder- und Kurzeinweisungen könnte man konservativ geschätzt von 1–1.5 Millionen individuellen Behandlungsfällen ausgehen. Basierend auf einer medianen Langzeitüberlebensrate von 75 % (Brinkman et al., 2013) und einer Gesamtinzidenz CIAS von 33 % wäre in diesem Szenario jährlich mit 250.000 bis 370.000 betroffenen Patienten zu rechnen. Selbst wenn man nur die Zahlen für neu auftretende CIAS (16 %), also ohne Beteiligung vorbestehender Schmerzerkrankungen, zugrunde legt, ergeben sich mit 120.000 bis 180.000 erhebliche Zahlen von betroffenen Menschen. Die Zahl der Patienten mit deutlichen Funktionseinschränkungen (ca. 60 % der CIAS Betroffenen) würde sich folglich mindestens auf 60.000 bis 90.000 belaufen. Diese, zugegebenermaßen grob vereinfachte Hochrechnung verdeutlicht dennoch die Größenordnung der potentiell von CIAS betroffenen Patienten. Diese eher abstrakten Zahlen müssen auch im Hinblick auf die individuellen Konsequenzen von CIAS betrachtet werden. So scheinen etwa zwei Drittel der von CIAS betroffenen Patienten unter deutlichen schmerzbedingten Beeinträchtigungen zu leiden. In diesem Zusammenhang berichteten Battle et al. (2013), dass etwa ein Drittel der von CIAS betroffenen Patienten gezielt medizinische Hilfe in Anspruch genommen haben. Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten auch Devine et al. (2019). Zudem stieg in dieser Studie der Anteil von Patienten mit Schmerzmedikamenteneinnahme im Vergleich zum Zeitraum vor ITS-Aufnahme von 43 % (n = 23) auf 81 % (n = 38). Damit einhergehend stieg auch der Anteil der Patienten mit Einnahme hochpotenter Opioide von 2 % auf 11 % (n = 1 vs. n = 5). Es scheint also zumindest bei einem Teil der Patienten ein hoher Behandlungsbedarf zu bestehen, der zum jetzigen Zeitpunkt kaum untersucht ist. Einige Implikationen lassen sich darüber hinaus aus der Literatur zu chronischen Schmerzen im Allgemeinen ableiten. In Deutschland leiden nach verschiedenen Studien 17–32.9 % der Bevölkerung unter chronischen Schmerzen (Breivik et al., 2006; Hauser et al., 2013; Ohayon & Stingl, 2012; Wolff et al., 2011). Die Zahl der Patienten mit chronischen beeinträchtigenden Schmerzen wird in etwa auf 5,4–7,4 % geschätzt (Hauser, Schmutzer,

Henningsen & Brahler, 2014; Hauser et al., 2013) und nach dem Barmer GEK Arztreport 2016 lag die Prävalenz einer chronischen Schmerzdiagnose schätzungsweise bei etwa 4 % (Grobe, Steinmann & Szecsenyi, 2016). Aus den genannten Studien geht hervor, dass die Inanspruchnahme schmerzspezifischer Behandlungsmaßnahmen sehr hoch ist. So gaben in der Studie von Breivik et al. (2006) 60 % der Patienten an, innerhalb der letzten 6 Monate mehr als zweimal einen Arzt aufgrund ihrer Schmerzen konsultiert zu haben. In der Studie von Häuser et al. (2014) gaben ebenfalls 69,2 % und 89,6 % der Patienten mit chronischen und chronischen beeinträchtigenden Schmerzen an, sich aktuell aufgrund ihrer Beschwerden behandeln zu lassen. Demgegenüber befanden sich aber nur 17,6 % und 31,9 % dieser Patienten in schmerztherapeutischer, also einer spezialisierten, Behandlung. Zudem gaben 23,3 % bzw. 27,6 % der befragten Patienten an mit den aktuellen Behandlungsmaßnahmen unzufrieden zu sein. Auch in der Studie von Breivik et al. (2006) wurde der Großteil der Schmerzpatienten vom Hausarzt behandelt und nur 2 % bzw. 23 % wurden aktuell bzw. jemals durch einen Schmerzspezialisten behandelt. Korrespondierend waren 40 % der Patienten nicht mit der Effektivität ihrer aktuellen Behandlung zufrieden. All diese Befunde verweisen auf eine Unterversorgung bei einem großen Teil der chronischen Schmerzpatienten. Dies erscheint auch in Anbetracht der hohen schmerzassoziierten Alltags- und Arbeitsbeeinträchtigung von hoher Relevanz. In der Studie von Ohayon und Stingl (2012) gaben 15,1 % bzw. 5,2 % der chronischen Schmerzpatienten mit bzw. ohne neuropathische Schmerzen an im letzten Jahr schmerzbedingt bettlägerig gewesen zu sein (Median: 3 bzw. 9 Tage). Darüber hinaus berichteten 15,2 % bzw. 5,0 % der Patienten schmerzbedingt krankgeschrieben gewesen zu sein (Median: 20 bzw. 6 Tage). Ferner berichteten in der Studie von Breivik et al. (2005) 19 % der Patienten schmerzbedingt ihre Arbeitsstelle verloren zu haben. Weiter gaben 16 % bzw. 13 % der Patienten an, ihren Tätigkeitsbereich bzw. Beruf schmerzbedingt gewechselt zu haben. Wie bereits geschildert ist auch das Maß an psychischer Komorbidität bei chronischen Schmerzpatienten deutlich erhöht (Breivik et al., 2006; Ohayon & Stingl, 2012). Ein Großteil der erwähnten Befunde bleibt natürlich nicht auf Deutschland beschränkt, sondern kann, wenn auch mit einer gewissen Variabilität, international beobachtet werden (Breivik et al., 2006). Allgemein ist diese hohe psychosoziale Belastung zumindest auch bei einem Teil der von CIAS betroffenen Patienten zu erwarten. In Abschnitt 1.2 wurde bereits ausführlich auf das PICS (Elliott et al., 2014; Needham et al., 2012), also der ganzen Bandbreite physischer, psychischer und kognitiver Beeinträchtigungen nach einer Behandlung auf ITS, eingegangen. In diesem Zusammenhang kann potentiell von einer zusätzlichen Belastung bei von CIAS betroffenen Patienten ausgegangen werden.

An dieser Stelle sei ergänzend auch auf die ökonomische Relevanz des PICS und chronischer Schmerzen eingegangen. Eine aktuelle, populationsbasierte schottische Studie (Lone et al., 2016) verweist darauf, dass die Krankenhauskosten bei ehemals intensivpflichtigen Patienten im

Vergleich zu gematchten Patienten mit Krankenhausaufenthalt ohne ITS-Behandlung über einen Zeitraum von 5 Jahren 51 % höher liegen (25.608 \$ vs. 16.913 \$). Verbindliche Aussagen, insbesondere über Ländergrenzen hinweg, lassen sich aktuell allerdings noch nicht treffen (Lone et al., 2013). In diesem Zusammenhang könnten auch vorbestehende Erkrankungen und die damit potentiell schon vor ITS-Aufnahme erhöhte Inanspruchnahme des Gesundheitswesens eine Rolle spielen. In der populationsbasierten Studie von Jouan et al. (2019) konnte allerdings eindrücklich gezeigt werden, dass Patienten, die vor der ITS-Behandlung kaum oder gar keine Gesundheitsleistungen in Anspruch nahmen (83 % der Gesamtpopulation), über einen Zeitraum von 2 Jahren nach ITS-Entlassung eine regelmäßige und erhöhte Inanspruchnahme des Gesundheitssystems zeigten. Neben diesen gesteigerten direkten Krankheitskosten ist aber auch mit erhöhten indirekten Kosten zu rechnen. Diese entstehen durch kurz- oder langfristigen Produktivitätsverlust bei Betroffenen, aber auch mitunter bei nahen Angehörigen, zum Beispiel im Rahmen zu leistender informeller Pflege. Inwieweit CIAS eine Rolle bei den direkten Kosten sowie bei dem zu verzeichnenden erhöhten Risiko für Arbeitsunfähigkeit bzw. Arbeitsplatzverlust nach einer ITS-Behandlung spielen (Norman et al., 2016; Ohtake et al., 2018) muss allerdings noch genauer untersucht werden. An dieser Stelle sei nur darauf verwiesen das chronische Schmerzen generell mit hohen individuellen und gesamtgesellschaftlichen Kosten verbunden sind (Mayer et al., 2019; Wolff et al., 2011).

Es bleibt also zunächst festzuhalten, dass in Anbetracht der hohen und wahrscheinlich steigenden Behandlungszahlen auf ITS künftig ein erheblicher Teil von Patienten von CIAS betroffen sein wird, die wiederum teils mit deutlichen schmerzbedingten Beeinträchtigungen, psychosozialen Belastungen und Einbußen der HRQOL einhergehen. Aus bisherigen Studien geht hervor, dass die Versorgung chronischer Schmerzen deutschlandweit, aber auch international teils noch defizitär ist. Da zudem bei von CIAS betroffenen Patienten potentiell mit zusätzlichen Komorbiditäten im Rahmen des PICS zu rechnen ist, stellt sich die Frage, ob eine Chronifizierung verhindert, wie eine adäquate Behandlung gestaltet und inwieweit und in welchem Setting diese geleistet werden könnte. Zumindest in der Literatur liegen nach Wissen des Autors derzeit keine Studien bezüglich gezielter Interventions- oder Präventionsstrategien für CIAS vor.

Bevor gezielte Maßnahmen getroffen werden können, muss natürlich eine geeignete Diagnostik erfolgen. Aus den bisherigen Schilderungen (siehe Abschnitt 1.3 und 3.2.1) geht hervor das CIAS bisher auf verschiedenste Weise operationalisiert wurden. Derzeit bestehen internationale Bestrebungen ein geeignetes Core-Outcome-Set für das PICS zu schaffen (Dinglas, Faraone & Needham, 2018; Turnbull et al., 2017). Deutlich positiv ist hervorzuheben, dass CIAS bzw. Schmerz als eine der Hauptdomänen innerhalb der Fokusgruppen und mehrstufigen Delphiprozesse herausgearbeitet wurden und somit näher in das Bewusstsein der wissenschaftlichen und klinischen

Community gerückt sind. Einschränkend muss aber festgehalten werden, dass als diagnostisches Verfahren die EQ-5D Domäne „Schmerzen und körperliche Beschwerden“ vorgeschlagen wurde. Dies kann im Anbetracht der Komplexität chronischer Schmerzen lediglich als minimales Screeningverfahren gewertet werden. Für eine gezieltere Charakterisierung sollte zumindest ein schmerzspezifischer Fragebogen, wie die *Graded Chronic Pain Scale* oder ähnliche Instrumente zum Einsatz kommen. Auch die Verwendung von Screeninginstrumenten bezüglich einer neuropathischen Komponente, wie etwa den *DN4* oder *PainDetect* sollte erfolgen. Der Einsatz schmerzspezifischer Beeinträchtigungsskalen, wie etwa der *Pain Disability Index*, erlauben gegebenenfalls eine bessere Abgrenzung von PICS- und schmerzbedingten Beeinträchtigungen. Allgemein muss der Blick der Nachbehandelnden, nach Beendigung der Rehabilitationsmaßnahmen betrifft dies wahrscheinlich zumeist die Hausärzte, für Symptome des PICS und auch bezüglich CIAS geschärft werden. Dies ermöglicht eine zügige Behandlung und gegebenenfalls eine schnellere Überweisung an Spezialisten. Insbesondere das Vorliegen weiterer Komorbiditäten im Rahmen des PICS, wie etwa erhöhte Angst- und Depressionssymptomatik (Nikayin et al., 2016; Rabiee et al., 2016) oder Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung (Parker et al., 2015) könnten die Behandlung von CIAS verkomplizieren oder aber durch CIAS zusätzlich verstärkt werden. In diesem Zusammenhang konnten Marra et al. (2018) beobachten, dass bei etwa 25 % ehemaliger intensivpflichtiger Patienten Symptome aus mehreren PICS-Domänen vorliegen. Weiterer Forschung bedarf es auch bezüglich spezifischer Patientengruppen, wie etwa bei kognitiv beeinträchtigten oder pädiatrischen Patienten. Aus einigen der identifizierten Risikofaktoren leiten sich auch Implikationen für die Diagnostik ab. Zum einen könnte eine frühe Charakterisierung der Kleinfaserfunktion, mithilfe der QST oder Hautbiopsien, eine Risikostratifizierung bzw. gegebenenfalls die Steuerung gezielter Behandlungsmaßnahmen erlauben. Zum anderen erwies sich der durchschnittliche Schmerz in den ersten Wochen nach Entlassung von ITS als hochgradig prädiktiv für das Auftreten von CIAS. Dies impliziert, dass mindestens in diesem Zeitraum ein engmaschiges Schmerzscreening und eine gezielte Reduktion moderater bzw. starker Schmerzen erfolgen sollten. Inwieweit Schmerzen im akuten ITS-Setting eine Rolle bei der Entwicklung CIAS spielen, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Ein potentieller Zusammenhang liegt allerdings nahe. Dies scheint auch von Bedeutung, da Kemp et al. (2017) in ihrer multizentrischen Studien ein deutliches Unterassessment von Schmerzen berichteten. Auch in einer großangelegten Multicenter-Studie aus Frankreich konnten zwar in vielen Bereichen der „*Discomfort*“ der Patienten, wie etwa Schlafdeprivation, Hunger oder Durst, reduziert werden, allerdings konnten keine schmerzspezifischen Effekte erzielt werden (Kalfon et al., 2019). Dies steht mit gewisser Wahrscheinlichkeit auch mit der erschwerten Erfassung akuter Schmerzen bei nicht bewusstseinsklaren Patienten in Zusammenhang. Der geschulte Einsatz non-verbaler Instrumente,

wie etwa des *Critical Care Pain Observation Tool*, und die gezielte multimodale Schmerzbehandlung im Akutsetting könnten gegebenenfalls zu einer Verbesserung führen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine gezielte Anwendung solcher non-verbalen Tools, z. B. der *Behavioral Pain Scale*, zu einer Verringerung der Inzidenz starker Schmerzen führen kann (Chanques et al., 2006). Dies könnte darüber hinaus einen indirekten Effekt auf die Entwicklung von CIAS haben, da durch solche Maßnahmen auch geringere Beatmungszeiten und reduzierte ITS-Liegezeiten erzielt werden konnten (Payen et al., 2009), auch wenn diese Befunde nicht konsistent sind (Chanques et al., 2006). Auch Kontextfaktoren auf ITS scheinen hier eine Rolle zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass ein geringeres Verhältnis von Patienten pro Pflegekraft auf ITS die Zahl der Patienten mit adäquatem Schmerzmanagement erhöht (Roos-Blom et al., 2019). Die anderen Risikofaktoren für CIAS, wie etwa jüngeres Alter oder weibliches Geschlecht, scheinen in diesem Zusammenhang eher von prognostischer Relevanz. Auch die Befunde bezüglich des CRPs, und damit inflammatorischen Geschehens, haben derzeit keine direkte Implikationen für die Entwicklung von Präventions- und Interventionsmaßnahmen, bieten aber potentiell einen Einblick in die Mechanismen der Entstehung von CIAS.

Allgemein stellt sich die Frage nach potentiellen Präventionsstrategien, um die Inzidenz von CIAS möglichst zu reduzieren. Neben der gezielten Erfassung und Reduktion akuter Schmerzen sind möglicherweise auch weitere Verfahren geeignet. Vor allem der Einsatz physiotherapeutischer Maßnahmen während des ITS-Aufenthaltes scheint in diesem Kontext vielversprechend. Aus der Literatur geht hervor, dass bezüglich solcher Interventionen für eine ganze Reihe von Zielvariablen zumindest moderate Evidenz vorliegt (Kayambu, Boots & Paratz, 2013). So zeigen sich positive Effekte für die Lebensqualität und Muskelkraft, aber auch auf die Beatmungs- sowie Hospitalisationsdauer. Wenn auch indirekt vermittelt, könnte dies eine präventive Wirkung in Hinblick auf CIAS haben. Einschränkend muss aber festgehalten werden, maßgeblich auch aufgrund der schlechten Studienlage, dass bisher keine langfristigen Effekte solcher Maßnahmen nachweisbar sind (Fuke et al., 2018). Dies scheint auch für Interventionsstrategien im post-akut-Setting bzw. sich anschließenden Rehabilitationsmaßnahmen zu gelten. In einem aktuellen *Cochrane* Review bezüglich physischer Rehabilitationsmaßnahmen im post-ITS Setting ergab sich kaum Evidenz für die physische Lebensqualität und Funktionsfähigkeit (Connolly et al., 2015). Nach Angaben der Autoren muss die Aussagekraft dieser Übersichtsarbeit aber als gering gewertet werden, da lediglich 6 Studien in die Analysen eingegangen sind. Weiterführend konnte in der RECOVER Studie keine kurz- oder langfristige Überlegenheit eines intensivierten vs. normalen Rehabilitationsprogramms nach der ITS-Behandlung nachgewiesen werden (Walsh et al., 2015). Lediglich die Patientenzufriedenheit mit den Maßnahmen war in der Experimentalgruppe höher ausgeprägt. Für den Bereich der Nachsorge wurden bisher einige Konzepte entwickelt, die

allerdings noch nicht systematisch in einer Übersichtsarbeit untersucht wurden. In einer britischen Studie erwies sich ein von Pflegepersonal betreutes Nachsorgeprogramm mit zwei Nachsorgeterminen zu 3 und 9 Monaten nach ITS-Entlassung weder als effektiv noch als kosteneffizient (Cuthbertson et al., 2009). In der RETURN Studie von Jackson et al. (2012) konnten im Rahmen ambulanter Besuche in der häuslichen Umgebung des Patienten signifikante Effekte in kognitiven Tests und Fragebogendaten bezüglich physischer Funktion gezeigt werden. Einschränkend muss allerdings festgehalten werden, dass die Fallzahl dieser Studie sehr gering war ($n = 21$). Eine ähnliche Interventionsstrategie mit mehreren geplanten ambulanten Besuchen wird aktuell in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht (Khan et al., 2018). In diesem Kontext ist auch die SMOOTH Studie erwähnenswert (Schmidt et al., 2016; Schmidt et al., 2019). Hier wurde die Wirksamkeit eines *Disease-Management* Programms in Kollaboration mit den behandelnden Hausärzten untersucht. Leider konnte auch in dieser Multicenter-Studie der primäre Endpunkt, eine höhere Verbesserung der mentalen Summenkomponente des SF-36 zwischen ITS-Entlassung und dem 6 Monate Follow-up in der Interventionsgruppe, nicht erreicht werden. Allerdings konnte in einzelnen sekundären Endpunkten, insbesondere bezüglich der physischen Funktion, eine Überlegenheit der Intervention gegenüber der Standardbehandlung identifiziert werden. Zur Nachbefragung 24 Monate nach ITS-Entlassung ergaben sich, abgesehen von einer reduzierten Symptombelastung einer Posttraumatischen Belastungsstörung in der Experimentalgruppe, keine Unterschiede in den untersuchten Endpunkten. Eine gezielte Analyse von Rehabilitationsmaßnahmen in der Standardversorgung insbesondere im Hinblick auf die langfristige Morbidität der Patienten steht bisher leider aus. Basierend auf den Gesprächen mit den Studienpatienten und nach Meinung des Autors stellen diese Maßnahmen aber ein wesentliches Element bei der Wiedererlangung der physischen und teilweise auch kognitiven Leistungsfähigkeit dar. Einen weiteren vielversprechenden Ansatz bietet darüber hinaus die Schaffung von spezialisierten Ambulanzen für die Nachsorge ehemals intensivpflichtiger Patienten (Lasiter, Oles, Mundell, London & Khan, 2016). Dies wird im Rahmen der Pilotierung einer Intensiv-Nachsorgeambulanz-Studie (PINA) aktuell am Universitätsklinikum Regensburg untersucht. In solch einer Ambulanz könnte eine gezielte Diagnostik von PICS-Symptomen und entsprechend von CIAS erfolgen sowie gezielte Maßnahmen, auch in Kooperation mit den Hausärzten und Spezialisten, eingeleitet werden. Zusammenfassend muss allerdings festgehalten werden, dass bisher keine gezielten Strategien für die Prävention von CIAS entwickelt wurden. Hierbei bieten gegebenenfalls auch Strategien aus dem Forschungsbereich chronischer post-operativer Schmerzen gewisse Anhaltspunkte. Ferner könnte die Entwicklung spezifischer Interventionsstrategien sinnvoll sein, da von CIAS betroffene Patienten häufig multikomorbid, psychosozial belastet und zumindest in den ersten Monaten körperlich noch geschwächt sind. In diesem Zusammenhang bieten sicher

auch Erkenntnisse aus der Forschung bezüglich multimodaler, interdisziplinärer Schmerzprogramme einige Anhaltspunkte. Solange keine gezielten Interventionsstrategien vorliegen, spielt vor allem die Primärversorgung eine wesentliche Rolle. Es gilt also den Blick der Hausärzte und mit der Nachsorge ehemals intensivpflichtiger Patienten Betrauter zu schärfen. Es muss eine Sensibilisierung bezüglich der allgemeinen Symptome von PICS, aber auch CIAS, erreicht werden. Da auch die Angehörigen im Rahmen informeller Pflege eine große Rolle spielen, sollten auch diese stets über die Folgen einer ITS-Behandlung und insbesondere CIAS aufgeklärt werden.

Um die Befunde der vorliegenden Arbeit und weiterer Studien bezüglich CIAS zu generalisieren bedarf es künftig großangelegter, multizentrischer Studien. Diese erlauben eine exaktere Abschätzung der Inzidenz von CIAS sowie deren Prädiktoren. Durch den Einschluss hoher Patientenzahlen könnten potentiell auch spezifische Patientengruppen, wie etwa pädiatrische oder geriatrische Patienten, näher untersucht werden. Auch die Konsequenzen von CIAS sollten in großangelegten Studien näher untersucht werden. Dies könnten beispielsweise die Zahl der Krankentage bzw. Zeit der Arbeitsunfähigkeit sowie Frühberentung umfassen. Aber auch Daten bezüglich der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems wären hier von hohem Interesse, um gegebenenfalls die Relevanz der Thematik zu verdeutlichen.

4 Zusammenfassung

4.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Die moderne Intensivmedizin erlaubt die Behandlung schwerstkranker Patienten, und mit jährlich 2 Millionen Behandlungsfällen auf den Intensivtherapiestationen (ITS) nimmt Deutschland im internationalen Vergleich eine Spitzenposition ein. Aufgrund technischer Innovationen und leitliniengerechter Behandlungsstrategien konnte die Krankenhaus- und Langzeitmortalität infolge einer intensivmedizinischen Behandlung kontinuierlich reduziert werden. Auch aufgrund des zu erwartenden wachsenden Bedarfs an intensivmedizinischer Betreuung, z. B. infolge des demographischen Wandels, ist in den nächsten Jahren mit einer zunehmenden Zahl an Langzeitüberlebenden zu rechnen. Aus zahlreichen Publikationen geht eindeutig hervor, dass die Lebensqualität ehemaliger intensivmedizinisch behandelter Patienten auch bis zu mehreren Jahren nach der Entlassung maßgeblich beeinträchtigt sein kann. Dies wird auf eine ganze Bandbreite möglicher Folgeerscheinungen zurückgeführt, die unter dem Begriff Post Intensive Care Syndrom zusammengefasst werden. Neben psychischen und kognitiven sind vor allem physische Beeinträchtigungen bekannt. In diesem Zusammenhang ist nur wenig über chronische Schmerzen bekannt, die im Zusammenhang mit der intensivmedizinischen Behandlung stehen. Trotz des Einsatzes analgetischer Verfahren sind viele Patienten auf der ITS von Akutschmerzen betroffen. Neben Dauerschmerzen, die z. B. lagerungsbedingt sind oder auf vorhergehende Operationen, Traumata und Wunden zurückgehen, rufen eine Vielzahl intensivmedizinischer Behandlungsmaßnahmen akute Schmerzen hervor. Zusammengenommen erhöht dieser massive und teils langanhaltende Einstrom von Informationen in das nozizeptive System die Wahrscheinlichkeit von Sensibilisierungsprozessen und damit potentiell das Risiko einer Chronifizierung der Schmerzen. Eine weitere zentrale Rolle nehmen dabei wahrscheinlich inflammatorische Prozesse ein. So konnte die Interaktion von Inflammation, Nozizeption und Schmerzwahrnehmung, z. B. die Senkung von Schmerzschwellen im Rahmen einer experimentell induzierten Entzündung, mehrfach nachgewiesen werden.

Die Sepsis ist durch eine massive und generalisierte systemische Entzündungsreaktion charakterisiert, die zum Versagen einer oder multipler Organsysteme führt und meist intensivmedizinischer Behandlung bedarf. Um den Einfluss eines massiven inflammatorischen Geschehens während der akuten Krankheitsphase auf potentiell später auftretende Schmerzen näher zu beleuchten, wurden in der vorliegenden Studie prospektiv intensivpflichtige Patienten mit und ohne stattgehabte Sepsis 6 und 12 Monate nach Entlassung von ITS zu ihrem Schmerzgeschehen

befragt sowie eine Subgruppe von Patienten bezüglich der somatosensorischen Funktionen untersucht. Neben der Rekrutierung einer gesunden Kontrollkohorte erfolgte zusätzlich die retrospektive Erfassung des Schmerzgeschehens vor Aufenthalt auf der ITS.

Im Fokus des ersten Manuskripts lag der Vergleich zwischen beiden Patientengruppen in Bezug auf die Prävalenz chronischer ITS-assoziiierter Schmerzen (CIAS), der Schmerzintensität sowie der schmerzbezogenen Beeinträchtigung zum 6 Monate Follow-up. Zusammenfassend konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Sepsis = 37, keine Sepsis = 170) für diese Endpunkte identifiziert werden. In den Analysen für beide Patientengruppen (n = 202) ergab sich eine Gesamtprävalenz von CIAS von 33.2 %. Etwa die Hälfte dieser Patienten (16.3 %) litt vor der Aufnahme auf ITS nicht unter chronischen Schmerzen. Bei der anderen Hälfte der Patienten (16.8 %) gingen die CIAS mit vorbestehenden chronischen Schmerzen einher. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen Patienten mit CIAS zu 6 Monaten nach Entlassung von ITS eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Erhöhung der Schmerzintensität und -beeinträchtigung auf. Etwa 50 % dieser Patienten litt unter moderaten bis starken Schmerzen (Numerische Rating Skala $\geq 4/10$) und etwa 60 % berichteten moderate bis starke schmerzbedingte Beeinträchtigungen im Alltagsleben, bei (Freizeit-) Aktivitäten oder bei der Arbeit.

In einem Teil dieser Patientenkohorte (n = 84) wurde 6 Monate nach Entlassung von ITS eine Quantitative Sensorische Testung (QST) entsprechend des Protokolls des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz durchgeführt und mit einer Gruppe gesunder Kontrollen (n = 44) sowie Normdaten verglichen. Mithilfe dieses psychophysischen Verfahrens können unter Zuhilfenahme standardisierter Testreize und den Angaben der Testperson Rückschlüsse auf den Funktionszustand des somatosensorischen Systems gezogen werden. Die Analysen dieser Untersuchungen sind Gegenstand des zweiten Manuskripts. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen die Patienten signifikant erhöhte Thermodetektionsschwellen auf, was auf eine reduzierte Funktion der dünnen myelinisierten (A δ) und unmyelinisierten Nervenfasern (C-Fasern) hindeutet. Korrespondierend wiesen 54.8 % der Patienten im Vergleich zu Normdaten signifikante Kleinfaserdefizite auf. Diese berichteten gegenüber Patienten ohne diese Kleinfaserdefizite statistisch und klinisch signifikant höhere Schmerzintensitäten und schmerzbedingte Beeinträchtigungen sowie eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL).

Gegenstand des dritten Manuskripts war die explorative Analyse potentieller Prädiktoren für das Auftreten von CIAS 6 und 12 Monate nach ITS-Entlassung sowie die Analyse des Einflusses dieser Schmerzen auf die HRQOL. Basierend auf einer Gesamtprävalenz von 33 % (6 Monate, n = 65/197) und 28,9 % (12 Monate, n = 46/159) CIAS ergaben sich zwischen beiden Zeitpunkten keine wesentlichen Prävalenzunterschiede. In den Regressionsanalysen ergab sich für Frauen,

jüngere Patienten und Patienten mit vorbestehenden chronischen Schmerzen sowie erhöhter vorbestehender Angstsymptomatik ein erhöhtes Risiko für CIAS. Eine moderate bis starke durchschnittliche Schmerzintensität ($NRS \geq 4/10$) in den ersten Wochen nach Entlassung von ITS sowie höhere Entzündungswerte (C-reaktives Protein) während des ITS-Aufenthaltes erwiesen sich ebenfalls als prädiktiv für das Auftreten von CIAS. Darüber hinaus waren signifikante Funktionsdefizite der kleinkalibrigen Nervenfasern innerhalb der Teilstichprobe von Patienten mit erfolgter QST 6 und 12 Monate nach ITS-Entlassung mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von CIAS assoziiert. Im Vergleich zu nicht von CIAS betroffenen Patienten berichteten betroffene Patienten in den psychischen, aber vor allem in den physischen Domänen eine signifikant reduzierte HRQOL zu beiden Zeitpunkten.

In Anbetracht der steigenden Zahl von Langzeitüberlebenden einer intensivmedizinischen Behandlung und der damit potentiell erhöhten Inzidenz von CIAS ergeben sich eine Reihe von Implikationen, auch wenn die Befunde dieser Arbeit in großangelegten, multizentrischen Studien validiert werden und gegebenenfalls durch weitere Erkenntnisse ergänzt werden sollten. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit scheint ein nicht zu vernachlässigender Anteil der ehemals intensivpflichtigen Patienten unter hohen schmerzbedingten Beeinträchtigungen und damit einer reduzierten Lebensqualität zu leiden. CIAS sind damit auch als fundamentaler Bestandteil des Post Intensive Care Syndroms zu werten. Neben diesen individuellen Konsequenzen sind darüber hinaus auch hohe gesellschaftliche Folgen in Bezug auf die primären und sekundären Krankheitskosten zu erwarten, die sich aus Forschungsarbeiten bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen ableiten lassen. Aus diesen Studien geht ebenfalls hervor, dass dem hohen Bedarf an medizinischer Betreuung betroffener Patienten häufig eine zumindest in Teilen defizitäre Versorgung gegenübersteht. Gezielte Interventionsstrategien bezüglich CIAS liegen derzeit nicht vor, aber einige Konzepte in der Akut- und Post-Akut-Versorgung kritisch Erkrankter, wie etwa frührehabilitative Maßnahmen, könnten zumindest indirekt über eine verkürzte Liegedauer und dem Entgegenwirken von Muskelabbau präventiv wirksam sein. Die Ergebnisse bezüglich der Risikofaktoren für CIAS bieten weitere Anhaltspunkte für gezielte präventive Maßnahmen, wie etwa die regelmäßige Erfassung und bedarfsgerechte Reduktion akuter und post-akuter Schmerzen. In diesem Zusammenhang könnten Erkenntnisse aus Studien zu chronischen post-operativen Schmerzen ebenfalls erste Anhaltspunkte für die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen bieten. Die Befunde der Quantitativen Sensorischen Testung haben erste Hinweise auf potentielle Pathomechanismen geliefert, die zu CIAS führen, und könnten mit den weiter identifizierten Risikofaktoren einhergehend künftig von prognostischer Relevanz sein. Da von CIAS betroffene Patienten im Rahmen des Post Intensive Care Syndroms mit gewisser Wahrscheinlichkeit ebenfalls unter psychischen, kognitiven und psychosozialen Beeinträchtigungen leiden, stellt sich die Frage,

ob in den kommenden Jahren maßgeschneiderte Interventionen entwickelt werden müssen. Insbesondere Ansätze aus der interdisziplinären multimodalen Schmerztherapie könnten hierfür geeignete Ansatzpunkte liefern. Solange keine gezielten Präventions- und Interventionsstrategien vorliegen, kommt zum einem dem Personal auf ITS und im Post-Akut-Setting und zum anderen vor allem der Primärversorgung eine wesentliche Rolle bei der (Früh-) Erkennung und Behandlung von CIAS zu.

4.2 Summary

Modern intensive care enables the treatment of critically ill patients. Germany is among the countries with the highest number of intensive care unit (ICU) cases by international comparison with about 2 million cases per year. Based on technical innovations and guideline-based treatment strategies, in-hospital mortality and long-term mortality after critical care has decreased continuously over the last decades. For this reason and due to the potentially increasing need of critical care, e.g. because of the demographic change, the number of long-term survivors is expected to increase in the next years. Numerous publications clearly indicate that the health-related quality of life (HRQOL) of former critically ill patients can be significantly impaired even years after ICU-discharge. This is attributed to a wide range of sequelae, which are summarized under the term Post Intensive Care Syndrome. Next to psychological and cognitive, especially physical impairments are known. In this context, little is known about the number of patients suffering from chronic pain, which is related to critical care. Despite the use of analgesics, many patients in the ICU are affected by acute pain. In addition to pain at rest, e.g. due to immobility or wounds, a variety of procedures during the treatment in the ICU induce acute pain. Furthermore, trauma- and surgery-related wounds and nerve damage can be the cause of pain. Taken together, this massive and potentially prolonged influx of information into the nociceptive system increases the likelihood of sensitization and thus potentially the risk of chronification. Inflammatory processes may also play a central role. The interaction of inflammation, nociception and the perception of pain, e.g. the lowering of pain thresholds in the context of an experimentally induced inflammation, could be demonstrated in several studies. Sepsis is characterized by a massive and generalized systemic inflammatory response that potentially leads to the failure of one or more organ systems and in most cases requires critical care. To analyse the influence of extensive inflammation during the acute phase of the disease on the later development of pain, former patients with and without sepsis were surveyed regarding pain 6 and 12 months after ICU-discharge. In addition, a cohort of healthy control subjects was recruited and the pain status before ICU-admission was assessed retrospectively. The focus of the first manuscript was the comparison between the two patient groups regarding the prevalence of chronic ICU-related pain (CIRP, German abbreviation: CIAS, *chronische ITS-assoziierte Schmerzen*), the pain intensity and the pain-related impairment at the 6 month follow-up. In summary, no significant differences between the two groups (sepsis = 37, no sepsis = 170) could be identified regarding these outcomes. In the analyses for both patient groups (n = 202), the overall prevalence of CIAS was 33.2 %. About half of these patients (16.3 %) had not experienced chronic pain before admission to ICU. In the other half (16.8 %), CIAS was associated with pre-existing

chronic pain. Compared to the control group, patients with CIAS showed statistically and clinically significant higher pain intensity and pain-related impairment 6 months after ICU-discharge. About 50 % of the affected patients suffered from moderate to severe pain (numerical rating scale $\geq 4/10$) and about 60 % reported moderate to severe pain-related impairments in everyday life, during (leisure) activities or at work. A subgroup of patients ($n = 84$) underwent quantitative sensory testing (QST) according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) at 6 months after ICU discharge; results were compared to healthy subjects ($n = 44$) and published norm data.

QST is a psycho-physiological method which enables conclusions about the functional state of the somatosensory system. These conclusions are drawn from the reactions of the tested subject to standardized stimuli. The analyses of these assessments are described in the second manuscript. Compared to healthy controls, patients showed significantly increased thermal detection thresholds. This indicates reduced functioning of the thinly myelinated ($A\delta$) and unmyelinated nerve fibers (C fibers). Correspondingly, 54.8 % of the patients showed significant small fiber deficits compared to the norm data. Compared to patients without these marked deficits, patients with small fiber deficits reported significantly higher pain intensities and pain-related impairment as well as a reduced HRQOL.

The objective of the third manuscript was the identification of predictors for the occurrence of CIAS at 6 and 12 months. In addition, the impact of CIAS on patients' HRQOL was assessed. Based on a total prevalence of 33 % (6 months, $n = 65/197$) and 28.9 % (12 months, $n = 46/159$) of CIAS, there was no significant difference between the two time points. The regression analyses showed an increased risk of CIAS for women, younger patients as well as for patients with pre-existing chronic pain and increased pre-existing symptoms of anxiety. In addition, moderate to severe average pain intensities ($NRS \geq 4/10$) in the first weeks after ICU-discharge as well as higher levels of inflammation (based on levels of C-reactive protein) during the ICU-stay were predictive for the occurrence of CIAS. Further, significant functional deficits of the small nerve fibers within the sub-sample of patients who underwent QST at 6 and 12 months after ICU-discharge were associated with an increased probability of CIAS. Compared to patients not affected by CIAS, affected patients reported a significantly reduced HRQOL in the psychological and especially in the physical domains at 6 and 12 months after ICU-discharge.

Considering the increasing number of long-term survivors of critical care and the potentially increasing incidence of CIAS, the results of this study have a number of implications, though the findings of this work should be validated in large-scale, multi-centre studies and potentially be supplemented by further findings.

Based on the results of the present study, it is expected that a non-negligible proportion of patients who formerly required intensive care will suffer from high pain-related impairments and thus a reduced quality of life. CIAS should therefore also be rated as a fundamental component of the Post Intensive Care Syndrome. These individual consequences are also associated with high societal consequences in terms of primary and secondary healthcare costs, which are known from studies on patients with chronic pain disorders. These studies also show that despite the high demand for medical care, pain treatment is at least in part inadequate. Targeted intervention strategies regarding CIAS are currently not available, but some concepts in the acute and post-acute care of critically ill patients, such as early rehabilitation measures, could have an indirect preventive effect by shortening the length of stay in the ICU and hospital and counteracting muscle loss. The results concerning the risk factors of CIAS offer further hints for targeted preventive measures, such as the regular assessment and adequate control of acute and post-acute pain. In this context, findings from studies on chronic post-operative pain could also provide information for the development of preventive measures. The results of quantitative sensory testing have provided initial insights into potential pathomechanisms leading to CIAS and, in line with the additional risk factors, could be of prognostic relevance in the future. Since patients affected by CIAS may also face additional mental, cognitive and psychosocial impairments in the course of the Post Intensive Care Syndrome, the question arises, whether tailored interventions should be developed in the coming years. Especially approaches from interdisciplinary multimodal pain treatment programs could provide suitable information in this context. As long as no targeted prevention and intervention strategies are available, the staff in the ICU and in the post-acute setting and especially primary care providers play an essential role for (early) detection and treatment of CIAS.

5 Literaturverzeichnis

- Adhikari, N. K., Fowler, R. A., Bhagwanjee, S. & Rubenfeld, G. D. (2010). Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*, 376(9749), 1339-1346.
- Aiken, L. H., Sermeus, W., Van den Heede, K., Sloane, D. M., Busse, R., McKee, M. et al. (2012). Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. *BMJ*, 344, e1717.
- Althaus, A., Arranz Becker, O., Moser, K. H., Lux, E. A., Weber, F., Neugebauer, E. et al. (2018). Postoperative Pain Trajectories and Pain Chronification-an Empirical Typology of Pain Patients. *Pain Med*, 19(12), 2536-2545.
- Althaus, A., Arranz Becker, O. & Neugebauer, E. (2014). Distinguishing between pain intensity and pain resolution: using acute post-surgical pain trajectories to predict chronic post-surgical pain. *Eur J Pain*, 18(4), 513-521.
- Altman, M. T., Knauert, M. P. & Pisani, M. A. (2017). Sleep Disturbance after Hospitalization and Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*, 14(9), 1457-1468.
- Angel, M. J., Bril, V., Shannon, P. & Herridge, M. S. (2007). Neuromuscular function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Can J Neurol Sci*, 34(4), 427-432.
- Angstwurm, M., Hoffmann, J., Ostermann, H., Frey, L. & Spannagl, M. (2009). [Severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. Supplementation with antithrombin]. *Anaesthesist*, 58(2), 171-179.
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N. & Farmer, M. A. (2013). Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol*, 26(4), 360-367.
- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A. & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S49-64.
- Archer, K. R., Abraham, C. M., Song, Y. & Obremskey, W. T. (2012a). Cognitive-behavioral determinants of pain and disability two years after traumatic injury: A cross-sectional survey study. *J Trauma Acute Care Surg*, 72(2), 473-479.
- Archer, K. R., Abraham, C. M., Song, Y. N. & Obremskey, W. T. (2012b). Cognitive-behavioral determinants of pain and disability two years after traumatic injury: A cross-sectional survey study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(2), 473-479.
- Asmundson, G. J. & Katz, J. (2009). Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress Anxiety*, 26(10), 888-901.
- Attal, N., Lanteri-Minet, M., Laurent, B., Fermanian, J. & Bouhassira, D. (2011). The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*, 152(12), 2836-2843.
- Avidan, M. S., Maybrier, H. R., Abdallah, A. B., Jacobsohn, E., Vlisides, P. E., Pryor, K. O. et al. (2017). Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major

- surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet*, 390(10091), 267-275.
- Axer, H., Grimm, A., Pausch, C., Teschner, U., Zinke, J., Eisenach, S. et al. (2016). The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. *Crit Care*, 20, 64.
- Baba, H., Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A., Ataka, T., Wakai, A. et al. (2003). Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. *Mol Cell Neurosci*, 24(3), 818-830.
- Backonja, M. M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J. et al. (2013). Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*, 154(9), 1807-1819.
- Badia, X., Diaz-Prieto, A., Rue, M. & Patrick, D. L. (1996). Measuring health and health state preferences among critically ill patients. *Intensive Care Med*, 22(12), 1379-1384.
- Baliki, M. N., Mansour, A. R., Baria, A. T. & Apkarian, A. V. (2014). Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One*, 9(9), e106133.
- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J. et al. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*, 15(8), 1117-1119.
- Baron, R., Levine, J. D. & Fields, H. L. (1999). Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle & Nerve*, 22(6), 678-695.
- Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G. et al. (2017). Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, 158(2), 261-272.
- Bartley, E. J. & Fillingim, R. B. (2013). Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*, 111(1), 52-58.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G. & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267-284.
- Battle, C. E., Lovett, S. & Hutchings, H. (2013). Chronic pain in survivors of critical illness: a retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care*, 17(3), R101.
- Belfer, I., Dai, F., Kehlet, H., Finelli, P., Qin, L., Bittner, R. et al. (2015). Association of functional variations in COMT and GCH1 genes with postherniotomy pain and related impairment. *Pain*, 156(2), 273-279.
- Bellach, B.-M., Ellert, U. & Radoschewski, M. (2000). Epidemiologie des Schmerzes - Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 6(43), 424-431.
- Benson, S., Kattoor, J., Wegner, A., Hammes, F., Reidick, D., Grigoleit, J. S. et al. (2012). Acute experimental endotoxemia induces visceral hypersensitivity and altered pain evaluation in healthy humans. *Pain*, 153(4), 794-799.

- Birklein, F. & Sommer, C. (2013). Pain: Quantitative sensory testing--a tool for daily practice? *Nat Rev Neurol*, 9(9), 490-492.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A. et al. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101(6), 1644-1655.
- Bonica, J. J. (1953). *The management of pain; with special emphasis on the use of analgesic block in diagnosis, prognosis, and therapy*. Philadelphia,: Lea & Febiger.
- Bonica, J. J. (1979). The need of a taxonomy. *Pain*, 6(3), 247-248.
- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J. et al. (2005). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114(1-2), 29-36.
- Boyle, M., Murgo, M., Adamson, H., Gill, J., Elliott, D. & Crawford, M. (2004a). The effect of chronic pain on health related quality of life amongst intensive care survivors. *Aust Crit Care*, 17(3), 104-106, 108-113.
- Boyle, M., Murgo, M., Adamson, H., Gill, J., Elliott, D. & Crawford, M. (2004b). The effect of chronic pain on health related quality of life amongst intensive care survivors. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*, 17(3), 104-106, 108-113.
- Brauer, C., Thomsen, J. F., Loft, I. P. & Mikkelsen, S. (2003). Can we rely on retrospective pain assessments? *American Journal of Epidemiology*, 157(6), 552-557.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287-333.
- Brinkman, S., Bakhshi-Raiez, F., Abu-Hanna, A., de Jonge, E. & de Keizer, N. F. (2013). Determinants of mortality after hospital discharge in ICU patients: literature review and Dutch cohort study. *Crit Care Med*, 41(5), 1237-1251.
- Bullinger, M. (1995). German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med*, 41(10), 1359-1366.
- Bullinger, M. (2014). [The concept of quality of life in medicine: its history and current relevance]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 108(2-3), 97-103.
- Bundesamt, S. (2004-2017). *Grunddaten der Krankenhäuser - Fachserie 12 Reihe 6.1.1*. Verfügbar unter: Homepage: https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DESerie_serie_00000124 [Zugriff].
- Burke, A. L., Mathias, J. L. & Denson, L. A. (2015). Psychological functioning of people living with chronic pain: a meta-analytic review. *Br J Clin Psychol*, 54(3), 345-360.

- Capuzzo, M., Volta, C., Tassinati, T., Moreno, R., Valentin, A., Guidet, B. et al. (2014). Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study. *Crit Care*, 18(5), 551.
- Cazzato, D. & Lauria, G. (2017). Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*, 30(5), 490-499.
- Chanques, G., Jaber, S., Barbotte, E., Violet, S., Sebbane, M., Perrigault, P. F. et al. (2006). Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1691-1699.
- Chanques, G., Sebbane, M., Barbotte, E., Viel, E., Eledjam, J. J. & Jaber, S. (2007). A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology*, 107(5), 858-860.
- Chaparro, L. E., Smith, S. A., Moore, R. A., Wiffen, P. J. & Gilron, I. (2013). Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(7), CD008307.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383.
- Choi, H. R., Song, I. A., Oh, T. K. & Jeon, Y. T. (2019). Perioperative C-reactive protein is associated with pain outcomes after major laparoscopic abdominal surgery: a retrospective analysis. *J Pain Res*, 12, 1041-1051.
- Choi, J., Hoffman, L. A., Schulz, R., Tate, J. A., Donahoe, M. P., Ren, D. et al. (2014). Self-reported physical symptoms in intensive care unit (ICU) survivors: pilot exploration over four months post-ICU discharge. *J Pain Symptom Manage*, 47(2), 257-270.
- Choiniere, M., Watt-Watson, J., Victor, J. C., Baskett, R. J., Bussieres, J. S., Carrier, M. et al. (2014). Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. *CMAJ*, 186(7), E213-223.
- Cleve, M., Gussew, A. & Reichenbach, J. R. (2015). In vivo detection of acute pain-induced changes of GABA+ and Glx in the human brain by using functional 1H MEGA-PRESS MR spectroscopy. *Neuroimage*, 105, 67-75.
- Cohen, L. L., Vowles, K. E. & Eccleston, C. (2010). Adolescent chronic pain-related functioning: concordance and discordance of mother-proxy and self-report ratings. *Eur J Pain*, 14(8), 882-886.
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D. et al. (2017). Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17002.
- Connolly, B., Salisbury, L., O'Neill, B., Geneen, L., Douiri, A., Grocott, M. P. et al. (2015). Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane Database Syst Rev*(6), CD008632.
- Corcoran, T. B., Myles, P. S., Forbes, A. B., O'Loughlin, E., Leslie, K., Story, D. et al. (2019). The perioperative administration of dexamethasone and infection (PADDI) trial protocol:

- rationale and design of a pragmatic multicentre non-inferiority study. *BMJ Open*, 9(9), e030402.
- Cottam, W. J., Iwabuchi, S. J., Drabek, M. M., Reckziegel, D. & Auer, D. P. (2018). Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis. *Pain*, 159(5), 929-938.
- Cuthbertson, B. H., Rattray, J., Campbell, M. K., Gager, M., Roughton, S., Smith, A. et al. (2009). The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*, 339, b3723.
- Cuthbertson, B. H., Scott, J., Strachan, M., Kilonzo, M. & Vale, L. (2005). Quality of life before and after intensive care. *Anaesthesia*, 60(4), 332-339.
- de Goeij, M., van Eijk, L. T., Vanelderden, P., Wilder-Smith, O. H., Vissers, K. C., van der Hoeven, J. G. et al. (2013). Systemic inflammation decreases pain threshold in humans in vivo. *PLoS One*, 8(12), e84159.
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M. et al. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41(2), 580-637.
- Devigili, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G. et al. (2008). The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, 131(Pt 7), 1912-1925.
- Devine, H., Quasim, T., McPeake, J., Shaw, M., McCallum, L. & Mactavish, P. (2019). Chronic pain in intensive care unit survivors: incidence, characteristics and side-effects up to one-year post-discharge. *J Rehabil Med*, 51(6), 451-455.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H., Schulte-Markwort, E. & Remschmidt, H. (2015). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien* (10. Auflage, unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015). Bern: Hogrefe Verlag.
- Dinglas, V. D., Faraone, L. N. & Needham, D. M. (2018). Understanding patient-important outcomes after critical illness: a synthesis of recent qualitative, empirical, and consensus-related studies. *Curr Opin Crit Care*, 24(5), 401-409.
- Dinglas, V. D., Gifford, J. M., Husain, N., Colantuoni, E. & Needham, D. M. (2013). Quality of life before intensive care using EQ-5D: patient versus proxy responses. *Crit Care Med*, 41(1), 9-14.
- Doiron, K. A., Hoffmann, T. C. & Beller, E. M. (2018). Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD010754.
- Dos Santos, C., Hussain, S. N., Mathur, S., Picard, M., Herridge, M., Correa, J. et al. (2016). Mechanisms of Chronic Muscle Wasting and Dysfunction after an Intensive Care Unit Stay. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 194(7), 821-830.

- Doth, A. H., Hansson, P. T., Jensen, M. P. & Taylor, R. S. (2010). The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain, 149*(2), 338-344.
- Dowdy, D. W., Eid, M. P., Sedrakyan, A., Mendez-Tellez, P. A., Pronovost, P. J., Herridge, M. S. et al. (2005). Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature. *Intensive Care Med, 31*(5), 611-620.
- Ehlenbach, W. J., Hough, C. L., Crane, P. K., Haneuse, S. J., Carson, S. S., Curtis, J. R. et al. (2010). Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. *JAMA, 303*(8), 763-770.
- Elliott, D., Davidson, J. E., Harvey, M. A., Bemis-Dougherty, A., Hopkins, R. O., Iwashyna, T. J. et al. (2014). Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care: engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. *Crit Care Med, 42*(12), 2518-2526.
- Ely, E. W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S. M., Harrell, F. E., Jr. et al. (2004). Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA, 291*(14), 1753-1762.
- Engel, C., Brunkhorst, F. M., Bone, H. G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S. et al. (2007). Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med, 33*(4), 606-618.
- Eriksen, J., Jensen, M. K., Sjogren, P., Ekholm, O. & Rasmussen, N. K. (2003). Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain, 106*(3), 221-228.
- Fink, M. P. (2002). Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care, 6*(6), 491-499.
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P. et al. (2016a). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med, 193*(3), 259-272.
- Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T., Heublein, S. et al. (2016b). Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int, 113*(10), 159-166.
- Fletcher, D., Stamer, U. M., Pogatzki-Zahn, E., Zaslansky, R., Tanase, N. V., Perruchoud, C. et al. (2015). Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol, 32*(10), 725-734.
- Fletcher, S. N., Kennedy, D. D., Ghosh, I. R., Misra, V. P., Kiff, K., Coakley, J. H. et al. (2003). Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med, 31*(4), 1012-1016.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T. & Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett, 224*(1), 5-8.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N. et al. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature, 375*(6531), 482-484.

- Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U. & Tolle, T. R. (2006). painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 22(10), 1911-1920.
- Freyenhagen, R., Parada, H. A., Calderon-Ospina, C. A., Chen, J., Rakhmawati Emril, D., Fernandez-Villacorta, F. J. et al. (2019). Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*, 35(6), 1011-1018.
- Fuke, R., Hifumi, T., Kondo, Y., Hatakeyama, J., Takei, T., Yamakawa, K. et al. (2018). Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 8(5), e019998.
- Galosi, E., La Cesa, S., Di Stefano, G., Karlsson, P., Fasolino, A., Leone, C. et al. (2018). A pain in the skin. Regenerating nerve sprouts are distinctly associated with ongoing burning pain in patients with diabetes. *Eur J Pain*, 22(10), 1727-1734.
- Gaudry, S., Messika, J., Ricard, J. D., Guillo, S., Pasquet, B., Dubief, E. et al. (2017). Patient-important outcomes in randomized controlled trials in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care*, 7(1), 28.
- Gawlytta, R., Wintermann, G. B., Bottche, M., Niemeyer, H., Knaevelsrud, C. & Rosendahl, J. (2017). [Posttraumatic stress disorder after intensive care : Prevalence, risk factors, and treatment]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*.
- Gerbershagen, H. J., Pogatzki-Zahn, E., Aduckathil, S., Peelen, L. M., Kappen, T. H., van Wijck, A. J. et al. (2014). Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology*, 120(5), 1237-1245.
- Gerbershagen, H. U., Lindena, G., Korb, J. & Kramer, S. (2002). Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Schmerzen. *Der Schmerz*, 4(16), 271-284.
- Gerth, A. M. J., Hatch, R. A., Young, J. D. & Watkinson, P. J. (2019). Changes in health-related quality of life after discharge from an intensive care unit: a systematic review. *Anaesthesia*, 74(1), 100-108.
- Gifford, J. M., Husain, N., Dinglas, V. D., Colantuoni, E. & Needham, D. M. (2010). Baseline quality of life before intensive care: a comparison of patient versus proxy responses. *Crit Care Med*, 38(3), 855-860.
- Giske, L., Sandvik, L. & Roe, C. (2010). Comparison of daily and weekly retrospectively reported pain intensity in patients with localized and generalized musculoskeletal pain. *Eur J Pain*, 14(9), 959-965.
- Gjeilo, K. H., Klepstad, P., Wahba, A., Lydersen, S. & Stenseth, R. (2010). Chronic pain after cardiac surgery: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54(1), 70-78.
- Goesling, J., Clauw, D. J. & Hassett, A. L. (2013). Pain and depression: an integrative review of neurobiological and psychological factors. *Curr Psychiatry Rep*, 15(12), 421.
- Gosswald, A., Lange, M., Kamtsiuris, P. & Kurth, B. M. (2012). [DEGS: German Health Interview and Examination Survey for Adults. A nationwide cross-sectional and longitudinal study

- within the framework of health monitoring conducted by the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55(6-7), 775-780.
- Gotts, J. E. & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 353, i1585.
- Gottschalk, A. (2013). Schmerztherapie. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 310-318). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Granja, C., Dias, C., Costa-Pereira, A. & Sarmiento, A. (2004). Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Crit Care*, 8(2), R91-98.
- Griffith, D. M., Lewis, S., Rossi, A. G., Rennie, J., Salisbury, L., Merriweather, J. L. et al. (2016). Systemic inflammation after critical illness: relationship with physical recovery and exploration of potential mechanisms. *Thorax*, 71(9), 820-829.
- Grimm, A., Gunther, A., Witte, O. W. & Axer, H. (2012). [Critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 107(8), 649-658; quiz 659.
- Grobe, T. G., Steinmann, S. & Szecsenyi, J. (2016). *BARMER GEK Arztreport - Schwerpunkt: Alter und Schmerz* (Bd. 37). Siegburg: Asgard-Verlagsservice GmbH.
- Grundmann, U. (2013). Kreislaufwirksame Medikamente und Kreislauftherapie. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 37-50). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Gunther, M. L., Morandi, A., Krauskopf, E., Pandharipande, P., Girard, T. D., Jackson, J. C. et al. (2012). The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study*. *Crit Care Med*, 40(7), 2022-2032.
- Gussek, A., Rzanny, R., Erdtel, M., Scholle, H. C., Kaiser, W. A., Mentzel, H. J. et al. (2010). Time-resolved functional 1H MR spectroscopic detection of glutamate concentration changes in the brain during acute heat pain stimulation. *Neuroimage*, 49(2), 1895-1902.
- Gustafson, O. D., Rowland, M. J., Watkinson, P. J., McKechnie, S. & Igo, S. (2018). Shoulder Impairment Following Critical Illness: A Prospective Cohort Study. *Crit Care Med*, 46(11), 1769-1774.
- Haeseler, G., Foadi, N., Wiegand, E., Ahrens, J., Krampfl, K., Dengler, R. et al. (2008). Endotoxin reduces availability of voltage-gated human skeletal muscle sodium channels at depolarized membrane potentials. *Crit Care Med*, 36(4), 1239-1247.
- Hagel, S. & Brunkhorst, F. (2011). Sepsis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 48, 57-73.
- Hansson, P., Backonja, M. & Bouhassira, D. (2007). Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*, 129(3), 256-259.

- Hashimoto, K., Tsuji, A., Takenaka, S., Ohmura, A., Ueki, R., Noma, H. et al. (2018). C-reactive Protein Level on Postoperative Day One is Associated with Chronic Postsurgical Pain After Mastectomy. *Anesth Pain Med*, 8(4), e79331.
- Hauser, W., Schmutzer, G., Henningsen, P. & Braehler, E. (2014). [Chronic pain, pain disease, and satisfaction of patients with pain treatment in Germany. Results of a representative population survey]. *Schmerz*, 28(5), 483-492.
- Hauser, W., Schmutzer, G., Hinz, A., Hilbert, A. & Braehler, E. (2013). [Prevalence of chronic pain in Germany. A representative survey of the general population]. *Schmerz*, 27(1), 46-55.
- Hawner, A. (2001). Kostenrechnung. In R. Burk & W. Hellmann (Hrsg.), *Krankenhausmanagement für Ärztinnen und Ärzte* (S. III-4.2-19). Landsberg: Ecomed-Verlag.
- Hayhurst, C. J., Jackson, J. C., Archer, K. R., Thompson, J. L., Chandrasekhar, R. & Hughes, C. G. (2018). Pain and Its Long-term Interference of Daily Life After Critical Illness. *Anesth Analg*, 127(3), 690-697.
- Hering, R. & Ackermann, T. (2013). Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 93-109). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Herridge, M. S., Chu, L. M., Matte, A., Tomlinson, G., Chan, L., Thomas, C. et al. (2016). The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 194(7), 831-844.
- Herridge, M. S., Tansey, C. M., Matte, A., Tomlinson, G., Diaz-Granados, N., Cooper, A. et al. (2011). Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 364(14), 1293-1304.
- Heymann, A., Radtke, F., Schiemann, A., Lutz, A., MacGuill, M., Wernecke, K. D. et al. (2010). Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res*, 38(5), 1584-1595.
- Hinrichs-Rocker, A., Schulz, K., Jarvinen, I., Lefering, R., Simanski, C. & Neugebauer, E. A. (2009). Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - a systematic review. *Eur J Pain*, 13(7), 719-730.
- Hinz, A., Klaiberg, A., Braehler, E. & Konig, H. H. (2006). [The Quality of Life Questionnaire EQ-5D: modelling and norm values for the general population]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 56(2), 42-48.
- Hinz, A., Kohlmann, T., Stobel-Richter, Y., Zenger, M. & Braehler, E. (2014). The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population. *Quality of Life Research*, 23(2), 443-447.
- Hodgson, C. L., Capell, E. & Tipping, C. J. (2018). Early Mobilization of Patients in Intensive Care: Organization, Communication and Safety Factors that Influence Translation into Clinical Practice. *Crit Care*, 22(1), 77.
- Hofhuis, J., Hautvast, J. L. A., Schrijvers, A. J. P. & Bakker, J. (2003). Quality of life on admission to the intensive care: can we query the relatives? *Intensive Care Med*, 29(6), 974-979.

- Hofhuis, J. G., van Stel, H. F., Schrijvers, A. J., Rommes, J. H. & Spronk, P. E. (2011). Changes of health-related quality of life in critically ill octogenarians: a follow-up study. *Chest*, *140*(6), 1473-1483.
- Hofhuis, J. G., van Stel, H. F., Schrijvers, A. J., Rommes, J. H. & Spronk, P. E. (2015). ICU survivors show no decline in health-related quality of life after 5 years. *Intensive Care Med*, *41*(3), 495-504.
- Hofhuis, J. G. M., Spronk, P. E., van Stel, H. F., Schrijvers, G. J. P., Rommes, J. H. & Bakker, J. (2008). The impact of critical illness on perceived health-related quality of life during ICU treatment, hospital stay, and after hospital discharge - A long-term follow-up study. *Chest*, *133*(2), 377-385.
- Hopkins, R. O., Suchyta, M. R., Beene, K. & Jackson, J. C. (2016). Critical illness acquired brain injury: Neuroimaging and implications for rehabilitation. *Rehabil Psychol*, *61*(2), 151-164.
- Hopkins, R. O., Suchyta, M. R., Kamdar, B. B., Darowski, E., Jackson, J. C. & Needham, D. M. (2017). Instrumental Activities of Daily Living after Critical Illness: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*, *14*(8), 1332-1343.
- Hotchkiss, R. S., Monneret, G. & Payen, D. (2013). Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*, *13*(3), 260-268.
- Husky, M. M., Ferdous Farin, F., Compagnone, P., Fermanian, C. & Kovess-Masfety, V. (2018). Chronic back pain and its association with quality of life in a large French population survey. *Health Qual Life Outcomes*, *16*(1), 195.
- Hutchinson, M. R., Buijs, M., Tuke, J., Kwok, Y. H., Gentgall, M., Williams, D. et al. (2013). Low-dose endotoxin potentiates capsaicin-induced pain in man: evidence for a pain neuroimmune connection. *Brain Behav Immun*, *30*, 3-11.
- IASP. (2020). *The International Association for the Study of Pain: Terminology*. Verfügbar unter: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576> [Zugriff: 25.01.2020].
- Ikeda, H., Stark, J., Fischer, H., Wagner, M., Drdla, R., Jager, T. et al. (2006). Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science*, *312*(5780), 1659-1662.
- Ip, H. Y., Abrishami, A., Peng, P. W., Wong, J. & Chung, F. (2009). Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, *111*(3), 657-677.
- Iwashyna, T. J. (2012). Trajectories of recovery and dysfunction after acute illness, with implications for clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med*, *186*(4), 302-304.
- Iwashyna, T. J., Ely, E. W., Smith, D. M. & Langa, K. M. (2010). Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*, *304*(16), 1787-1794.

- Iwashyna, T. J., Netzer, G., Langa, K. M. & Cigolle, C. (2012). Spurious inferences about long-term outcomes: the case of severe sepsis and geriatric conditions. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(8), 835-841.
- Jackson, J. C., Ely, E. W., Morey, M. C., Anderson, V. M., Denne, L. B., Clune, J. et al. (2012). Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med*, 40(4), 1088-1097.
- Janetzki, L., Gussew, A., Malessa, R., Habenicht, U., Reichenbach, J. R., Strauss, B. et al. (2016). [Cerebral metabolic changes and chronic back pain: Study taking into consideration clinical and psychological parameters]. *Schmerz*, 30(2), 134-140.
- Johansen, A., Romundstad, L., Nielsen, C. S., Schirmer, H. & Stubhaug, A. (2012). Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromso study. *Pain*, 153(7), 1390-1396.
- Johansen, A., Schirmer, H., Nielsen, C. S. & Stubhaug, A. (2016). Persistent post-surgical pain and signs of nerve injury: the Tromso Study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 60(3), 380-392.
- Jolley, S. E., Bunnell, A. E. & Hough, C. L. (2016). ICU-Acquired Weakness. *Chest*, 150(5), 1129-1140.
- Jorch, G., Kluge, S., König, F., Markewitz, A., Notz, K., Parvu, V. et al. (2011). Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivtherapiestationen - Kurzversion - *DIVI*, 2(2), 78-86.
- Kalfon, P., Alessandrini, M., Boucekine, M., Renoult, S., Geantot, M. A., Deparis-Dusautois, S. et al. (2019). Tailored multicomponent program for discomfort reduction in critically ill patients may decrease post-traumatic stress disorder in general ICU survivors at 1 year. *Intensive Care Med*, 45(2), 223-235.
- Kaplan, C. M., Schrepf, A., Vatansever, D., Larkin, T. E., Mawla, I., Ichesco, E. et al. (2019). Functional and neurochemical disruptions of brain hub topology in chronic pain. *Pain*, 160(4), 973-983.
- Karamchandani, K., Carr, Z. J., Bonavia, A. & Tung, A. (2018). Critical Care Pain Management in Patients Affected by the Opioid Epidemic: A Review. *Ann Am Thorac Soc*, 15(9), 1016-1023.
- Karamchandani, K., Pyati, S., Bryan, W., Pepin, M., Lehman, E. B., Krishnamoorthy, V. et al. (2019). New Persistent Opioid Use After Postoperative Intensive Care in US Veterans. *JAMA Surg*, 154(8), 778-780.
- Kassmann, M., Hansel, A., Leipold, E., Birkenbeil, J., Lu, S. Q., Hoshi, T. et al. (2008). Oxidation of multiple methionine residues impairs rapid sodium channel inactivation. *Pflugers Arch*, 456(6), 1085-1095.
- Kastrup, M., von Dossow, V., Seeling, M., Ahlborn, R., Tamarkin, A., Conroy, P. et al. (2009). Key performance indicators in intensive care medicine. A retrospective matched cohort study. *J Int Med Res*, 37(5), 1267-1284.
- Katz, J. & Seltzer, Z. (2009). Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*, 9(5), 723-744.

- Kayambu, G., Boots, R. & Paratz, J. (2013). Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 41(6), 1543-1554.
- Kehlet, H., Jensen, T. S. & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367(9522), 1618-1625.
- Kemp, H. I., Bantel, C., Gordon, F., Brett, S. J., Plan, Search et al. (2017). Pain Assessment in INTensive care (PAINT): an observational study of physician-documented pain assessment in 45 intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia*, 72(6), 737-748.
- Khan, S., Biju, A., Wang, S., Gao, S., Irfan, O., Harrawood, A. et al. (2018). Mobile critical care recovery program (m-CCRP) for acute respiratory failure survivors: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1), 94.
- Kidd, B. L. & Urban, L. A. (2001). Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*, 87(1), 3-11.
- Kiesewetter, I., Bartels, U., Bauer, A., Schneider, G. & Pilge, S. (2019). The German version of the Critical-Care Pain Observation Tool for critically ill adults : A prospective validation study. *Anaesthesist*, 68(12), 836-842.
- Kleggetveit, I. P., Namer, B., Schmidt, R., Helas, T., Ruckel, M., Orstavik, K. et al. (2012). High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain*, 153(10), 2040-2047.
- Klein, T., Magerl, W., Hopf, H. C., Sandkuhler, J. & Treede, R. D. (2004). Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci*, 24(4), 964-971.
- Klein, T., Magerl, W., Nickel, U., Hopf, H. C., Sandkuhler, J. & Treede, R. D. (2007). Effects of the NMDA-receptor antagonist ketamine on perceptual correlates of long-term potentiation within the nociceptive system. *Neuropharmacology*, 52(2), 655-661.
- Klein, T., Magerl, W. & Treede, R. D. (2006). Perceptual correlate of nociceptive long-term potentiation (LTP) in humans shares the time course of early-LTP. *J Neurophysiol*, 96(6), 3551-3555.
- Klein, T., Stahn, S., Magerl, W. & Treede, R. D. (2008). The role of heterosynaptic facilitation in long-term potentiation (LTP) of human pain sensation. *Pain*, 139(3), 507-519.
- Kleinschmidt, S. & Wilhelm, W. (2013). Analgosedierung. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 165-178). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Koch, S., Bierbrauer, J., Haas, K., Wolter, S., Grosskreutz, J., Luft, F. C. et al. (2016). Critical illness polyneuropathy in ICU patients is related to reduced motor nerve excitability caused by reduced sodium permeability. *Intensive Care Med Exp*, 4(1), 10.
- Koch, S., Moshourab, R., Wollersheim, T., Spies, C., Fritzsche, T. & Weber-Carstens, S. (2017). Kasuistik: Late-onset Small-Fiber-Neuropathie nach kritischer Erkrankung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 52(3), 220-226.

- Koch, S., Wollersheim, T., Bierbrauer, J., Haas, K., Morgeli, R., Deja, M. et al. (2014). Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 50(3), 431-436.
- Koch, S., Wollersheim, T., Mai, K., Haas, K., Spies, C., Grosskreutz, J. et al. (2015). Relation of Resting Membrane Polarization and Insulin Resistance in Critically Ill Patients. *Intensive Care Med Experimental*, 3(Suppl 1), A520.
- König, M. (2013). Radiologische Diagnostik. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 267-291). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Kyranou, M. & Puntillo, K. (2012). The transition from acute to chronic pain: might intensive care unit patients be at risk? *Ann Intensive Care*, 2(1), 36.
- LaMotte, R. H., Thalhammer, J. G., Torebjork, H. E. & Robinson, C. J. (1982). Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *J Neurosci*, 2(6), 765-781.
- Langerud, A. K., Rustoen, T., Brunborg, C., Kongsgaard, U. & Stubhaug, A. (2018a). Prevalence, Location, and Characteristics of Chronic Pain in Intensive Care Survivors. *Pain Manag Nurs*, 19(4), 366-376.
- Langerud, A. K., Rustoen, T., Smastuen, M. C., Kongsgaard, U. & Stubhaug, A. (2018b). Health-related quality of life in intensive care survivors: Associations with social support, comorbidity, and pain interference. *PLoS One*, 13(6), e0199656.
- Langerud, A. K., Rustoen, T., Smastuen, M. C., Kongsgaard, U. & Stubhaug, A. (2018c). Intensive care survivor-reported symptoms: a longitudinal study of survivors' symptoms. *Nurs Crit Care*, 23(1), 48-54.
- Larsen, R. (2012). Einführung in die Intensivmedizin. In R. Larsen (Hrsg.), *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege* (8, S. 503-507). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Lasiter, S., Oles, S. K., Mundell, J., London, S. & Khan, B. (2016). Critical Care Follow-up Clinics: A Scoping Review of Interventions and Outcomes. *Clin Nurse Spec*, 30(4), 227-237.
- Laskowski, K., Stirling, A., McKay, W. P. & Lim, H. J. (2011). A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 58(10), 911-923.
- Latremoliere, A. & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*, 10(9), 895-926.
- Latronico, N., Filosto, M., Fagoni, N., Gheza, L., Guarneri, B., Todeschini, A. et al. (2013). Small nerve fiber pathology in critical illness. *PLoS One*, 8(9), e75696.
- Leicht, F. (2013). Intensivpflege. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 157-164). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D. et al. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 31(4), 1250-1256.

- Li, Q., Zhang, Q., Wang, C., Liu, X., Li, N. & Li, J. (2009). Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo. *J Pathol*, 218(2), 210-221.
- Lin, Q., Peng, Y. B. & Willis, W. D. (1996). Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by spinal glycine and GABA is reduced during central sensitization. *J Neurophysiol*, 76(2), 1005-1014.
- Lindlau, A., Widmann, C. N., Putensen, C., Jessen, F., Semmler, A. & Heneka, M. T. (2015). Predictors of hippocampal atrophy in critically ill patients. *Eur J Neurol*, 22(2), 410-415.
- Lizana, F. G., Bota, D. P., De Cubber, M. & Vincent, J. L. (2003). Long-term outcome in ICU patients: What about quality of life? *Intensive Care Medicine*, 29(8), 1286-1293.
- Lobo, S. M., Lobo, F. R., Bota, D. P., Lopes-Ferreira, F., Soliman, H. M., Melot, C. et al. (2003). C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*, 123(6), 2043-2049.
- Lone, N. I., Gillies, M. A., Haddow, C., Dobbie, R., Rowan, K. M., Wild, S. H. et al. (2016). Five-Year Mortality and Hospital Costs Associated with Surviving Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med*, 194(2), 198-208.
- Lone, N. I., Seretny, M., Wild, S. H., Rowan, K. M., Murray, G. D. & Walsh, T. S. (2013). Surviving intensive care: a systematic review of healthcare resource use after hospital discharge*. *Crit Care Med*, 41(8), 1832-1843.
- Machiedo, G. W., Powell, R. J., Rush, B. F., Jr., Swislocki, N. I. & Dikdan, G. (1989). The incidence of decreased red blood cell deformability in sepsis and the association with oxygen free radical damage and multiple-system organ failure. *Arch Surg*, 124(12), 1386-1389.
- Macrae, W. A. (2001). Chronic pain after surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 87(1), 88-98.
- Macrae, W. A. (2008). Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*, 101(1), 77-86.
- Mansour, A., Baria, A. T., Tetreault, P., Vachon-Preseau, E., Chang, P. C., Huang, L. et al. (2016). Global disruption of degree rank order: a hallmark of chronic pain. *Sci Rep*, 6, 34853.
- Mantyselka, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R. & Takala, J. (2001). Patients' versus general practitioners' assessments of pain intensity in primary care patients with non-cancer pain. *Br J Gen Pract*, 51(473), 995-997.
- Mantyselka, P. T., Turunen, J. H., Ahonen, R. S. & Kumpusalo, E. A. (2003). Chronic pain and poor self-rated health. *JAMA*, 290(18), 2435-2442.
- Marra, A., Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Patel, M. B., Hughes, C. G., Jackson, J. C. et al. (2018). Co-Occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems Among 406 Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med*, 46(9), 1393-1401.
- Martucci, K. T., Ng, P. & Mackey, S. (2014). Neuroimaging chronic pain: what have we learned and where are we going? *Future Neurol*, 9(6), 615-626.
- Martyn, J. A. J., Mao, J. & Bittner, E. A. (2019). Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*, 380(4), 365-378.

- Marx, G., Zimmer, A., Rothaug, J., Mescha, S., Reinhart, K. & Meissner, W. (2006). Chronic pain after surviving sepsis. *Critical Care*, 10(Suppl 1), 421.
- Mayer, S., Spickschen, J., Stein, K. V., Crevenna, R., Dorner, T. E. & Simon, J. (2019). The societal costs of chronic pain and its determinants: The case of Austria. *PLoS One*, 14(3), e0213889.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (1994). *Classification of chronic pain (2)*: IASP Press.
- Messlinger, K. (2014). Physiologie. In H.-C. Pape, A. Kurtz & S. Silbernagel (Hrsg.), *Physiologie* (S. 713-717). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Moerer, O., Plock, E., Mgbor, U., Schmid, A., Schneider, H., Wischnewsky, M. B. et al. (2007). A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care*, 11(3), R69.
- Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D. & Wiffen, P. J. (2015). Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*(9), CD008659.
- Morandi, A., Rogers, B. P., Gunther, M. L., Merkle, K., Pandharipande, P., Girard, T. D. et al. (2012). The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study*. *Crit Care Med*, 40(7), 2182-2189.
- Morioka, N., Inoue, A., Hanada, T., Kumagai, K., Takeda, K., Ikoma, K. et al. (2002). Nitric oxide synergistically potentiates interleukin-1 beta-induced increase of cyclooxygenase-2 mRNA levels, resulting in the facilitation of substance P release from primary afferent neurons: involvement of cGMP-independent mechanisms. *Neuropharmacology*, 43(5), 868-876.
- Mucke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. et al. (2014). [Quantitative sensory testing]. *Schmerz*, 28(6), 635-646; quiz 647-638.
- Murthy, S., Leligdowicz, A. & Adhikari, N. K. (2015). Intensive care unit capacity in low-income countries: a systematic review. *PLoS One*, 10(1), e0116949.
- Muscudere, J., Waters, B., Varambally, A., Bagshaw, S. M., Boyd, J. G., Maslove, D. et al. (2017). The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 43(8), 1105-1122.
- Nagel, B., Gerbershagen, H. U., Lindena, G. & Pflingsten, M. (2002). [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz*, 16(4), 263-270.
- Nauck, F. (2015). Palliativmedizin in der Intensivmedizin. In G. Marx, E. Muhl, K. Zacharowski & S. Zeuzem (Hrsg.), *Die Intensivmedizin* (12, S. 162-168). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Needham, D. M., Davidson, J., Cohen, H., Hopkins, R. O., Weinert, C., Wunsch, H. et al. (2012). Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*, 40(2), 502-509.

- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R. et al. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*, *160*(1), 28-37.
- Nikayin, S., Rabiee, A., Hashem, M. D., Huang, M., Bienvenu, O. J., Turnbull, A. E. et al. (2016). Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, *43*, 23-29.
- Norman, B. C., Jackson, J. C., Graves, J. A., Girard, T. D., Pandharipande, P. P., Brummel, N. E. et al. (2016). Employment Outcomes After Critical Illness: An Analysis of the Bringing to Light the Risk Factors and Incidence of Neuropsychological Dysfunction in ICU Survivors Cohort. *Crit Care Med*, *44*(11), 2003-2009.
- Oeyen, S. G., Vandijck, D. M., Benoit, D. D., Annemans, L. & Decruyenaere, J. M. (2010). Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*, *38*(12), 2386-2400.
- Ohayon, M. M. & Stingl, J. C. (2012). Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *J Psychiatr Res*, *46*(4), 444-450.
- Ohtake, P. J., Lee, A. C., Scott, J. C., Hinman, R. S., Ali, N. A., Hinkson, C. R. et al. (2018). Physical Impairments Associated With Post-Intensive Care Syndrome: Systematic Review Based on the World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health Framework. *Phys Ther*, *98*(8), 631-645.
- Orwelius, L., Fredrikson, M., Kristenson, M., Walther, S. & Sjoberg, F. (2013a). Health-related quality of life scores after intensive care are almost equal to those of the normal population: a multicenter observational study. *Crit Care*, *17*(5), R236.
- Orwelius, L., Lobo, C., Teixeira Pinto, A., Carneiro, A., Costa-Pereira, A. & Granja, C. (2013b). Sepsis patients do not differ in health-related quality of life compared with other ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, *57*(9), 1201-1205.
- Orwelius, L., Nordlund, A., Nordlund, P., Simonsson, E., Backman, C., Samuelsson, A. et al. (2010). Pre-existing disease: the most important factor for health related quality of life long-term after critical illness: a prospective, longitudinal, multicentre trial. *Crit Care*, *14*(2), R67.
- Otto, G. P., Sossdorf, M., Claus, R. A., Rodel, J., Menge, K., Reinhart, K. et al. (2011). The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care*, *15*(4), R183.
- Page, M. G., Katz, J., Romero Escobar, E. M., Lutzky-Cohen, N., Curtis, K., Fuss, S. et al. (2015). Distinguishing problematic from nonproblematic postsurgical pain: a pain trajectory analysis after total knee arthroplasty. *Pain*, *156*(3), 460-468.
- Page, M. G., Watt-Watson, J. & Choiniere, M. (2017). Do depression and anxiety profiles over time predict persistent post-surgical pain? A study in cardiac surgery patients. *Eur J Pain*, *21*(6), 965-976.
- Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Jackson, J. C., Morandi, A., Thompson, J. L., Pun, B. T. et al. (2013). Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*, *369*(14), 1306-1316.

- Parker, A. M., Sricharoenchai, T., Raparla, S., Schneck, K. W., Bienvenu, O. J. & Needham, D. M. (2015). Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. *Crit Care Med*, 43(5), 1121-1129.
- Payen, J. F., Bosson, J. L., Chanques, G., Mantz, J., Labarere, J. & Investigators, D. (2009). Pain Assessment Is Associated with Decreased Duration of Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit A Post Hoc Analysis of the DOLOREA Study. *Anesthesiology*, 111(6), 1308-1316.
- Payen, J. F., Bru, O., Bosson, J. L., Lagrasta, A., Novel, E., Deschaux, I. et al. (2001). Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical Care Medicine*, 29(12), 2258-2263.
- Pisani, M. A., Friese, R. S., Gehlbach, B. K., Schwab, R. J., Weinhouse, G. L. & Jones, S. F. (2015). Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 191(7), 731-738.
- Pogatzki-Zahn, E., Chandrasena, C. & Schug, S. A. (2014). Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*, 27(5), 513-519.
- Pogatzki-Zahn, E. M., Segelcke, D. & Schug, S. A. (2017). Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*, 2(2), e588.
- Polydefkis, M., Hauer, P., Sheth, S., Sirdofsky, M., Griffin, J. W. & McArthur, J. C. (2004). The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain*, 127(Pt 7), 1606-1615.
- Povoa, P., Coelho, L., Almeida, E., Fernandes, A., Mealha, R., Moreira, P. et al. (2005). C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*, 11(2), 101-108.
- Povoa, P., Teixeira-Pinto, A. M., Carneiro, A. H. & Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group, S. (2011). C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care*, 15(4), R169.
- Puntillo, K., Gelinis, C. & Chanques, G. (2017). Next steps in ICU pain research. *Intensive Care Med*, 43(9), 1386-1388.
- Puntillo, K. A., Max, A., Timsit, J. F., Vignoud, L., Chanques, G., Robleda, G. et al. (2014). Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain(R) study. *Am J Respir Crit Care Med*, 189(1), 39-47.
- Puntillo, K. A. & Naidu, R. (2016). Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: two clinical conundra. *Curr Opin Crit Care*, 22(5), 506-512.
- Rabiee, A., Nikayin, S., Hashem, M. D., Huang, M., Dinglas, V. D., Bienvenu, O. J. et al. (2016). Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 44(9), 1744-1753.
- Rahmel, T. (2018). Behandlung der Sepsis und des septischen Schocks - die neuen Leitlinien. *Anästhesiologie, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 53(02), 142-148.

- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S. et al. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*.
- Rasmussen, C. D. N., Holtermann, A. & Jorgensen, M. B. (2018). Recall Bias in Low Back Pain Among Workers: Effects of Recall Period and Individual and Work-Related Factors. *Spine (Phila Pa 1976)*, 43(12), E727-E733.
- Reinhart, K., Brunkhorst, F., Bone, H., Gerlach, H., Grundling, M., Kreymann, G. et al. (2006). [Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]. *Anaesthesist*, 55 Suppl 1, 43-56.
- Renneberg, B. & Lippke, S. (2006). Lebensqualität. In B. Renneberg & P. Hammelstein (Hrsg.), *Gesundheitspsychologie* (S. 29-33). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Rensing, H. (2013). Sepsis und Surviving Sepsis Campaign. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 400-405). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Richebe, P., Capdevila, X. & Rivat, C. (2018). Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*, 129(3), 590-607.
- Riede, U.-N. & Werner, M. (2017). Entzündung. In U.-N. Riede & M. Werner (Hrsg.), *Allgemeine und Spezielle Pathologie* (2, S. 157-186). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Rogers, J., Ridley, S., Chrispin, P., Scotton, H. & Lloyd, D. (1997). Reliability of the next of kins' estimates of critically ill patients' quality of life. *Anaesthesia*, 52(12), 1137-1143.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A. et al. (2006a). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231-243.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F. et al. (2006b). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10(1), 77-88.
- Roos-Blom, M. J., Dongelmans, D., Stilma, W., Spijksstra, J. J., de Jonge, E. & de Keizer, N. (2019). Association between organizational characteristics and adequate pain management at the intensive care unit. *J Crit Care*, 56, 1-5.
- Rosendahl, J., Brunkhorst, F. M., Jaenichen, D. & Strauss, B. (2013). Physical and mental health in patients and spouses after intensive care of severe sepsis: a dyadic perspective on long-term sequelae testing the Actor-Partner Interdependence Model. *Crit Care Med*, 41(1), 69-75.
- S3-Leitliniengruppe. (2015). *S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0121_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf [Zugriff: 24.10.2018].
- Sandkuhler, J. (2007). Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain*, 3, 9.

- Sandkühler, J. (2001). Schmerzgedächtnis - Entstehung, Vermeidung und Löschung. *Deutsches Ärzteblatt*, 98(42), A2725 - A2730.
- Santonocito, C., De Loecker, I., Donadello, K., Moussa, M. D., Markowicz, S., Gullo, A. et al. (2014). C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg*, 119(3), 624-629.
- Schafer, S. T., Franken, L., Adamzik, M., Schumak, B., Scherag, A., Engler, A. et al. (2016). Mitochondrial DNA: An Endogenous Trigger for Immune Paralysis. *Anesthesiology*, 124(4), 923-933.
- Schaible, H. G. (2010). Nozizeption und Schmerz. In R. Schmidt, F. Lang & M. Heckmann (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (31, S. 299-314). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Scheithauer, S., Meyer, E. & Dettenkofer, M. (2015). Hygiene in der Intensivmedizin. In G. Marx, E. Muhl, K. Zacharowski & S. Zeuzem (Hrsg.), *Die Intensivmedizin* (12, S. 48-58). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schelling, G., Richter, M., Roozendaal, B., Rothenhausler, H. B., Krauseneck, T., Stoll, C. et al. (2003). Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med*, 31(7), 1971-1980.
- Schelling, G., Stoll, C., Haller, M., Briegel, J., Manert, W., Hummel, T. et al. (1998). Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 26(4), 651-659.
- Scherag, A., Hartog, C. S., Fleischmann, C., Ouart, D., Hoffmann, F., König, C. et al. (2017). A patient cohort on long-term sequelae of sepsis survivors: study protocol of the Mid-German Sepsis Cohort. *BMJ Open*, 7(8), e016827.
- Scherens, A., Maier, C., Haussleiter, I. S., Schwenkreis, P., Vlckova-Moravcova, E., Baron, R. et al. (2009). Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain*, 13(7), 711-718.
- Schistad, E. I., Stubhaug, A., Furberg, A. S., Engdahl, B. L. & Nielsen, C. S. (2017). C-reactive protein and cold-pressor tolerance in the general population: the Tromso Study. *Pain*, 158(7), 1280-1288.
- Schmidt, K., Worrack, S., Von Korff, M., Davydow, D., Brunkhorst, F., Ehlert, U. et al. (2016). Effect of a Primary Care Management Intervention on Mental Health-Related Quality of Life Among Survivors of Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(24), 2703-2711.
- Schmidt, K. F., Schwarzkopf, D., Baldwin, L. M., Brunkhorst, F. M., Freytag, A., Heintze, C. et al. (2019). Long-Term Courses of Sepsis Survivors: Effects of a Primary Care Management Intervention. *Am J Med*.
- Schug, S. A. & Bruce, J. (2017). Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *Pain Rep*, 2(6), e627.
- Schug, S. A., Lavand'homme, P., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R. D. et al. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*, 160(1), 45-52.

- Semmler, A., Okulla, T., Kaiser, M., Seifert, B. & Heneka, M. T. (2013a). Long-term neuromuscular sequelae of critical illness. *J Neurol*, 260(1), 151-157.
- Semmler, A., Widmann, C. N., Okulla, T., Urbach, H., Kaiser, M., Widman, G. et al. (2013b). Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(1), 62-69.
- SepNet Critical Care Trials, G. (2016). Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*, 42(12), 1980-1989.
- Serra, J., Bostock, H., Sola, R., Aleu, J., Garcia, E., Cokic, B. et al. (2012). Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats. *Pain*, 153(1), 42-55.
- Seymour, C. W., Kennedy, J. N., Wang, S., Chang, C. H., Elliott, C. F., Xu, Z. et al. (2019). Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*, 321(20), 2003-2017.
- Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R. & Zhang, X. (2017). The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*, 2017, 9724371.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M. et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810.
- Sivilotti, L. & Woolf, C. J. (1994). The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *J Neurophysiol*, 72(1), 169-179.
- Skorna, M., Kopacik, R., Vlckova, E., Adamova, B., Kostalova, M. & Bednarik, J. (2015). Small-nerve-fiber pathology in critical illness documented by serial skin biopsies. *Muscle Nerve*, 52(1), 28-33.
- Sobol-Kwapinska, M., Babel, P., Plotek, W. & Stelcer, B. (2016). Psychological correlates of acute postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*, 20(10), 1573-1586.
- Soliman, I. W., de Lange, D. W., Peelen, L. M., Cremer, O. L., Slooter, A. J., Pasma, W. et al. (2015). Single-center large-cohort study into quality of life in Dutch intensive care unit subgroups, 1 year after admission, using EuroQoL EQ-6D-3L. *J Crit Care*, 30(1), 181-186.
- Sommer, C. (2018). Nerve and skin biopsy in neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 31(5), 534-540.
- Spohn, D., Musial, F. & Rolke, R. (2013). Naturopathic reflex therapies for the treatment of chronic pain - Part 2: Quantitative sensory testing as a translational tool. *Forsch Komplementmed*, 20(3), 225-230.
- Stamenkovic, D. M., Laycock, H., Karanikolas, M., Ladjovic, N. G., Neskovic, V. & Bantel, C. (2019). Chronic Pain and Chronic Opioid Use After Intensive Care Discharge - Is It Time to Change Practice? *Front Pharmacol*, 10, 23.

- Steppan, J., Hofer, S., Funke, B., Brenner, T., Henrich, M., Martin, E. et al. (2011). Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res*, 165(1), 136-141.
- Steuernagel, C. & Turinsky, S. (2013). Gerinnungstherapie. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 65-79). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Stevens, R. D., Dowdy, D. W., Michaels, R. K., Mendez-Tellez, P. A., Pronovost, P. J. & Needham, D. M. (2007). Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*, 33(11), 1876-1891.
- Teasdale, G. & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84.
- Theunissen, M., Peters, M. L., Bruce, J., Gramke, H. F. & Marcus, M. A. (2012). Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain*, 28(9), 819-841.
- Thompson, K., Taylor, C., Jan, S., Li, Q., Hammond, N., Myburgh, J. et al. (2018). Health-related outcomes of critically ill patients with and without sepsis. *Intensive Care Med*, 44(8), 1249-1257.
- Treede, R. D. (2013a). Entstehung der Schmerzchronifizierung. In R. Baron, W. Koppert, M. Strumpf & A. Willweber-Strumpf (Hrsg.), *Praktische Schmerzmedizin* (3, S. 4-12). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Treede, R. D. (2013b). Quantitative Sensorische Testung. In R. Baron, W. Koppert, M. Strumpf & A. Willweber-Strumpf (Hrsg.), *Praktische Schmerzmedizin* (3, S. 88-94). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W. et al. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), 1630-1635.
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R. et al. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19-27.
- Tunks, E. R., Crook, J. & Weir, R. (2008). Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Can J Psychiatry*, 53(4), 224-234.
- Turinsky, S. & Steuernagel, C. (2013). Bluttransfusion. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 51-63). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Turnbull, A. E., Sepulveda, K. A., Dinglas, V. D., Chessare, C. M., Bingham, C. O., 3rd & Needham, D. M. (2017). Core Domains for Clinical Research in Acute Respiratory Failure Survivors: An International Modified Delphi Consensus Study. *Crit Care Med*, 45(6), 1001-1010.

- Uhle, F., Lichtenstern, C., Brenner, T. & Weigand, M. A. (2015). [Pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 50(2), 114-122.
- Ulvik, A., Kvale, R., Wentzel-Larsen, T. & Flaatten, H. (2008). Quality of life 2-7 years after major trauma. *Acta Anaesthesiol Scand*, 52(2), 195-201.
- van der Poll, T., de Boer, J. D. & Levi, M. (2011). The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Curr Opin Infect Dis*, 24(3), 273-278.
- van Herk, R., van Dijk, M., Biemold, N., Tibboel, D., Baar, F. P. & de Wit, R. (2009). Assessment of pain: can caregivers or relatives rate pain in nursing home residents? *J Clin Nurs*, 18(17), 2478-2485.
- VanDenKerkhof, E. G., Peters, M. L. & Bruce, J. (2013). Chronic pain after surgery: time for standardization? A framework to establish core risk factor and outcome domains for epidemiological studies. *Clin J Pain*, 29(1), 2-8.
- Vardeh, D., Mannion, R. J. & Woolf, C. J. (2016). Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain*, 17(9 Suppl), T50-69.
- Vincent, J. L., Marshall, J. C., Namendys-Silva, S. A., Francois, B., Martin-Loeches, I., Lipman, J. et al. (2014). Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*, 2(5), 380-386.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H. et al. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22(7), 707-710.
- Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D. et al. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 302(21), 2323-2329.
- Vles, W. J., Steyerberg, E. W., Essink-Bot, M. L., van Beeck, E. F., Meeuwis, J. D. & Leenen, L. P. (2005). Prevalence and determinants of disabilities and return to work after major trauma. *The Journal of trauma*, 58(1), 126-135.
- Vollert, J., Magerl, W., Baron, R., Binder, A., Enax-Krumova, E. K., Geisslinger, G. et al. (2018). Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*, 159(6), 1090-1102.
- Vollert, J., Maier, C., Attal, N., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Enax-Krumova, E. K. et al. (2017). Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain*, 158(8), 1446-1455.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J. & Dworkin, S. F. (1992). Grading the severity of chronic pain. *Pain*, 50(2), 133-149.
- Walsh, T. S., Salisbury, L. G., Merriweather, J. L., Boyd, J. A., Griffith, D. M., Huby, G. et al. (2015). Increased Hospital-Based Physical Rehabilitation and Information Provision After Intensive Care Unit Discharge: The RECOVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 175(6), 901-910.

- Wang, H. T., Hill, A. D., Gomes, T., Wijeyesundera, D. N., Pinto, R., Scales, D. C. et al. (2018). Opioid Use After ICU Admission Among Elderly Chronic Opioid Users in Ontario: A Population-Based Cohort Study. *Crit Care Med*, 46(12), 1934-1942.
- Ware, J. E., Jr. & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30(6), 473-483.
- Watkins, L. R. & Maier, S. F. (2005). Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med*, 257(2), 139-155.
- Wegner, A., Elsenbruch, S., Maluck, J., Grigoleit, J. S., Engler, H., Jager, M. et al. (2014). Inflammation-induced hyperalgesia: effects of timing, dosage, and negative affect on somatic pain sensitivity in human experimental endotoxemia. *Brain Behav Immun*, 41, 46-54.
- Weis, S., Dickmann, P., Pletz, M. W., Coldewey, S. M., Gerlach, H. & Bauer, M. (2017). Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Deutsches Ärzteblatt*, 29-30(114), A1424-A1428.
- Weiß, B., Lütz, A. & Spies, C. (2015). Schmerz, Sedierung und Delir. In G. Marx, E. Muhl, K. Zacharowski & S. Zeuzem (Hrsg.), *Die Intensivmedizin* (12, S. 512-519). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Weiss, T. & Miltner, W. H. R. (2007). Zentralnervöse nozizeptive Verarbeitung: Netzwerke, Schmerz und Reorganisation. *Manuelle Medizin*, 45(1), 38-44.
- Werner, M. U. & Kongsgaard, U. E. (2014). Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *British Journal of Anaesthesia*, 113(1), 1-4.
- WHO. (1948). *Constitution of the World Health Organization*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf> [Zugriff: 30.10.2018].
- Wilcox, M. E., Brummel, N. E., Archer, K., Ely, E. W., Jackson, J. C. & Hopkins, R. O. (2013). Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit Care Med*, 41(9 Suppl 1), S81-98.
- Wilhelm, W. (2013). Basismonitoring und Gefäßzugänge. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (S. 21-34). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Wilhelm, W. & Röhrig, S. (2013). Ultraschall. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 293-307). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Wilhelm, W. & Wrobel, M. (2013). Atemwegsmanagement, Narkose und Notfallbeatmung. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 3-19). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Williams, T. A., Dobb, G. J., Finn, J. C., Knuiman, M. W., Geelhoed, E., Lee, K. Y. et al. (2008). Determinants of long-term survival after intensive care. *Crit Care Med*, 36(5), 1523-1530.
- Williams, T. A., Dobb, G. J., Finn, J. C. & Webb, S. A. R. (2005). Long-term survival from intensive care: a review. *Intensive Care Medicine*, 31(10), 1306-1315.

- Wilson, R., Derrett, S., Hansen, P. & Langley, J. (2012). Retrospective evaluation versus population norms for the measurement of baseline health status. *Health Qual Life Outcomes*, 10, 68.
- Wintermann, G. B., Brunkhorst, F. M., Petrowski, K., Strauss, B., Oehmichen, F., Pohl, M. et al. (2015). Stress Disorders Following Prolonged Critical Illness in Survivors of Severe Sepsis. *Critical Care Medicine*, 43(6), 1213-1222.
- Wittenberg, V. & Wilhelm, W. (2013). Invasive Maßnahmen. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 249-265). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Wolf, A., Morgeli, R., Muller, A., Weiss, B. & Spies, C. (2017). Delir, Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin : Entwicklung eines protokollbasierten Managements. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 112(1), 65-74.
- Wolff, R., Clar, C., Lerch, C. & Kleijnen, J. (2011). [Epidemiology of chronic non-malignant pain in Germany]. *Schmerz*, 25(1), 26-44.
- Wolters, A. E., Slooter, A. J., van der Kooij, A. W. & van Dijk, D. (2013). Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review. *Intensive Care Med*, 39(3), 376-386.
- Woo, A. K. (2010). Depression and Anxiety in Pain. *Rev Pain*, 4(1), 8-12.
- Woolf, C. J. & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288(5472), 1765-1769.
- The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. (1995). *Soc Sci Med*, 41(10), 1403-1409.
- Wunsch, H., Angus, D. C., Harrison, D. A., Collange, O., Fowler, R., Hoste, E. A. J. et al. (2008). Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Critical Care Medicine*, 36(10), 2787-2793.
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*, 23(5), 611-615.
- Ylipalosaari, P., Ala-Kokko, T. I., Laurila, J., Ohtonen, P. & Syrjala, H. (2007). Intensive care unit acquired infection has no impact on long-term survival or quality of life: a prospective cohort study. *Critical care*, 11(2).
- Zhang, L., Hu, W., Cai, Z., Liu, J., Wu, J., Deng, Y. et al. (2019). Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14(10), e0223185.
- Ziegenfuß, T. (2013). Beatmung. In W. Wilhelm (Hrsg.), *Praxis der Intensivmedizin - konkret, kompakt, interdisziplinär* (2, S. 179-212). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Zifko, U. A. (2000). Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. *Muscle Nerve Suppl*, 9, S49-52.

- Zimmerman, J. E., Kramer, A. A. & Knaus, W. A. (2013). Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care*, 17(2), R81.
- Zink, W., Kollmar, R. & Schwab, S. (2009). Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol*, 5(7), 372-379.
- Zorina-Lichtenwalter, K., Meloto, C. B., Khoury, S. & Diatchenko, L. (2016). Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience*, 338, 36-62.

6 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich,

1. dass mir die aktuelle Promotionsordnung der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist.
2. dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst habe, keine Textabschnitte eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen habe und alle genutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe.
3. dass ich alle Personen, die an der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung Manuskripts unterstützt haben, benannt habe.
4. dass ich weder die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen habe noch Dritte unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
5. dass ich diese Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe.
6. dass ich diese Dissertation oder eine in wesentlichen Teilen ähnliche sowie keine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule bzw. anderen Fakultät als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift

7 Tabellarischer Lebenslauf

Diese Informationen wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

Diese Informationen wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

Artikel in Zeitschriften mit Peer-Review Verfahren:

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiß, T. & Meißner, W. (2016). Prevalence and Characteristics of Chronic Intensive Care-Related Pain: The Role of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*, 44(6), 1129-1137.

Baumbach, P., Meißner, W., Guenther, A., Witte, O. W. & Götz, T. (2016). Perceived cognitive impairments after critical illness: a longitudinal study in survivors and family member controls. *Acta Anaesthesiol Scand*, 60(8), 1121-1130.

Baumbach, P., Weiß, T., Giermann, C., Cubillos, S., Meißner, W. & Norgauer, J. (2016). Standardized quantitative sensory testing in patients with psoriasis vulgaris: evidence for altered large and small fibre functioning. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(11), e137-e140.

Götz, T.¹, **Baumbach, P.¹**, Huonker, R., Kranczioch, C., Witte, O. W., Debener, S., Klingner, C., Brunkhorst, F.M., Guenther, A. (2016). Slowed peak resting frequency and MEG overactivation in survivors of severe sepsis and septic shock. *Clin Neurophysiol*, 127(2), 1247-1253.

Götz, T.¹, **Baumbach, P.¹**, Reuken, P., Huonker, R., Kranczioch, C., Debener, S., Brunkhorst, F.M., Witte, O.W., Klingner, C., Guenther, A. (2016). The loss of neural synchrony in the post septic brain. *Clin Neurophysiol*, 127(5), 2200-2207.

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiß, T. & Meißner, W. (2017). Somatosensory Functions in Survivors of Critical Illness. *Critical Care Medicine*, 45(6), E567-E574.

Götz, T., Hanke, D., Huonker, R., Weiß, T., Klingner, C., Brodoehl, S., **Baumbach, P.**, Witte, O.W. (2017). The Influence of Eye Closure on Somatosensory Discrimination: A Trade-off Between Simple Perception and Discrimination. *Cereb Cortex*, 27(6), 3231-3239.

Nothnagel, H., Puta, C., Lehmann, T., **Baumbach, P.**, Menard, M. B., Gabriel, B., Gabriel, H.H.W., Weiss, T., Musial, F. (2017). How stable are quantitative sensory testing measurements over time? Report on 10-week reliability and agreement of results in healthy volunteers. *Journal of Pain Research*, 10, 2067-2078.

Baumbach, P., Götz, T., Günther, A., Weiß, T. & Meißner, W. (2018). Chronic intensive care-related pain: Exploratory analysis on predictors and influence on health-related quality of life. *Eur J Pain*, 22(2), 402-413.

Baumbach, P.¹, Neu, C.¹, Derlien, S., Bauer, M., Nisser, M., Buder, A., Coldewey, S.M. (2018). A pilot study of exercise-induced changes in mitochondrial oxygen metabolism measured by a cellular oxygen metabolism monitor (PICOMET). *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.003.

Puta, C., Steidten, T., **Baumbach, P.**, Wohrl, T., May, R., Kellmann, M., Herbsleb, M., Gabriel, B., Weber, S., Granacher, U., Gabriel, H.H.W. (2018). Standardized Assessment of Resistance

Training-Induced Subjective Symptoms and Objective Signs of Immunological Stress Responses in Young Athletes. *Front Physiol*, 9, 698.

Zaslansky, R., Chapman, C. R., **Baumbach, P.**, Bytyqi, A., Castro Lopes, J. M., Chetty, S., Kopf, A., Li, L., Ming, L.E., Olawoye, O., Parico, J.R., Soyannwo, O., Stamenkovic, D., Wang, H., Meissner, W. (2019). Improving perioperative pain management: a preintervention and postintervention study in 7 developing countries. *Pain Rep*, 4(1), e705.

Kheirkhah, M., Brodoehl, S., Leistriz, L., Götz, T., **Baumbach, P.**, Huonker, R., Witte, O. W., Volk, G. F., Guntinas-Lichius, O. und Klingner, C. (2020). Abnormal Emotional Processing and Emotional Experience in Patients with Peripheral Facial Nerve Paralysis: An MEG Study

Coldewey, S. M., Neu, C., **Baumbach, P.**, Scherag, A., Goebel, B., Ludewig, K., Bloos, F., Bauer, M. (2020). Identification of cardiovascular and molecular prognostic factors for the medium-term and long-term outcomes of sepsis (ICROS): protocol for a prospective monocentric cohort study. *BMJ Open*, 10(6), e036527.

Neu, C.¹, **Baumbach, P.**¹, Plooi, A. K., Skitek, K., Gotze, J., von Loeffelholz, C., Schmidt-Winter, C.W., Coldewey, S.M. (2020). Non-invasive Assessment of Mitochondrial Oxygen Metabolism in the Critically Ill Patient Using the Protoporphyrin IX-Triplet State Lifetime Technique-A Feasibility Study. *Front Immunol*, 11, 757.

Baumbach, P.¹, Schmidt-Winter, C.¹, Hofer, J., Derlien, S., Best, N., Herbsleb, M., Coldewey, S.M. (2020). A Pilot Study on the Association of Mitochondrial Oxygen Metabolism and Gas Exchange during Cardiopulmonary Exercise Testing: Is there a Mitochondrial Threshold? *Front. Med.* 7:585462. Doi:10.3389/fmed.2020.585462.

Garduño-López, A.L., Acosta Nava, V.M., Garcés, L.C., Rascón-Martínez, D.M., Cuellar-Guzmán, L.F., Flores-Villanueva, M.E., Villegas-Sotelo, E., Carrillo-Torres, O., Vilchis-Sámamo, H., Calderón-Vidal, M., Islas-Lagunas, G., Chapman, C.R., Komann, M., Meissner, W., **Baumbach, P.**², Zaslansky, R.² (2021). Towards better perioperative pain management in Mexico: A study in a network of hospitals using quality improvement methods from PAIN OUT. *J of Pain Res.* 14:415-430. Doi: 10.2147/JPR.S282850. eCollection 2021.

Komann, M., **Baumbach, P.**, Stamer, U. M., Weinmann, C., Arnold, C., Pogatzki-Zahn, E., Meissner, W. (2021). Desire to Receive More Pain Treatment – A Relevant Patient-Reported Outcome Measure to Assess Quality of Post-Operative Pain Management? Results from 79,996 Patients Enrolled in the Pain Registry QUIPS from 2016 to 2019. *J Pain.* S1526-5900(21)00011-0. Doi: 10.1016/j.pain.2021.01.002

¹ geteilte Erstautorschaft

² geteilte Letztautorenschaft

Wissenschaftliche Vorträge

Sepsis Update, Weimar (09. September 2015): Prevalence and characteristics of chronic intensive care related pain: the role of severe sepsis and septic shock.

Top Young Science Symposium – Deutscher Schmerzkongress: Mannheim (13. Oktober 2017): Neurologische Konsequenzen und Veränderungen der Schmerzverarbeitung nach schwerer Sepsis und septischem Schock

27. Anästhesietag Berlin, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen (ABBSAT), Leipzig (17. November 2017): Intensivmedizin überlebt, und dann?

123. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Jena (22. September 2018): Einfluss der Therapiedauer auf den mittelfristigen Erfolg einer multimodalen Schmerztherapie.

Deutscher Anästhesiecongress (DAC), Leipzig (09.05.2019): Wenn Schmerz „nervt“ – Nervenschmerz: Intensivtherapiestation, chronische Schmerzen und Critical Illness Polyneuropathie

Seminarkongress Anästhesie, Garmisch-Partenkirchen (04.03.2020): Langzeitfolgen einer intensivmedizinischen Behandlung.

Abstracts und Posterpräsentationen

Sepsis Update 2013 (05. September 2013): Neurological sequelae and alterations in pain-processing after severe sepsis and septic shock.

Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie (HAI), Berlin (18.09.2014): Schmerzcharakteristik und somatosensorische Funktionen bei ehemals septischen und nicht-septischen Intensivpatienten

Sepsis Update, Weimar (10. September 2015): Prevalence and characteristics of chronic intensive care related pain: the role of severe sepsis and septic shock.

Deutscher Schmerzkongress, Mannheim (12. Oktober 2017): Einfluss der Therapiedauer auf den mittelfristigen Erfolg einer multimodalen Schmerztherapie

17. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Leipzig (07. Dezember 2017): Chronische Schmerzen nach Intensivstation: Prädiktoren und Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Deutscher Schmerzkongress, Mannheim (18. Oktober 2018): Prädiktoren für die Behandlungseffekte einer multimodalen Schmerztherapie – Eine Evaluationsstudie an der interdisziplinären Tagesklinik für Schmerztherapie des Universitätsklinikums Jena.¹

Deutscher Schmerzkongress, Mannheim (10. Oktober 2019): Effekte einer multimodalen Schmerztherapie auf den Neurotransmitterstoffwechsel und die funktionelle Konnektivität bei chronischen Rückenschmerzpatienten.

¹ vom Autor betreute Masterarbeit von Clarissa Zimmermann und Auszeichnung mit dem Posterpreis

8 Anhänge

8.1 Anhang 1: Sepsiskriterien

Sepsis-3-Definition (Singer et al., 2016)

Sepsis: mindestens Verdacht auf Infektion und SOFA-Score ≥ 2 (siehe Tabelle A-2)

Septischer Schock: Sepsis + trotz adäquater Volumensubstitution Vasopressorbedarf um MAP ≥ 65 mmHg zu halten und Laktat ≥ 2 mmol/l

Schwere Sepsis nicht definiert.

Tabelle A-1. Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA, Vincent et al., 1996).

SOFA-Score		Punkte			
Domäne		1	2	3	4
Atmung	Oxygenierungsindex (PaO ₂ /FiO ₂ in mmHg)	< 400	< 300	< 200 mit künstlicher Beatmung	< 100
Kardiovaskulär	Dosierungen in µg/kg/min	MAP ¹ < 70	Dopamin ≤ 5 Dobutamin	Dopamin > 5 Adrenalin ≤ 0.1 Noradrenalin ≤ 0.1	Dopamin > 15 Adrenalin > 0.1 Noradrenalin > 0.1
Nervensystem	GCS-Punktwert ²	13–14	10–12	6–9	< 6
Leber	Bilirubin (mg/dl)	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	> 12,0
	Bilirubin (µmol/l)	20–32	33–101	102–204	> 204
Gerinnung	Thrombozyten (/µl)	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
Niere	Kreatinin (mg/dl)	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	> 5,0
	Kreatinin (µmol/l)	110–170	171–299	300–440	> 440
	Urinausscheidung (ml/d)			oder < 500	oder < 200

¹ MAP: mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)

² Glasgow Coma Scale (Teasdale & Jennett, 1974)

quickSOFA: Atemfrequenz ≥ 22 /min | Bewusstseinsintrübung (GCS ≤ 14) | systolischer Blutdruck von ≤ 100 mmHg

Sepsiskriterien nach American College of Chest Physicians und Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (ACCP/SCCM)

Tabelle A-2. Sepsiskriterien nach ACCP/SCCM (Bone et al., 1992) und modifiziert nach Reinhart et al. (2006).

Sepsis:

Infektion (klinische oder mikrobiologisch nachgewiesen)

Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

mind. 2 Symptome: Körpertemperatur $< 36\text{ °C}$ (Hypothermie) oder $> 38\text{ °C}$ (Fieber) | Herzfrequenz $> 90\text{ /min}$ (Tachykardie) | Atemfrequenz $> 20\text{ /min}$ (Tachypnoe) und $p_a\text{CO}_2 \leq 33\text{ mmHg}$ oder Oxygenierungsindex $< 200\text{ mmHg}$ (bei maschineller Beatmung) | Leukozytenzahl $< 4000/\text{mm}^3$ (Leukopenie), $12.000/\text{mm}^3$ (Leukozytose) oder $< 10\%$ unreife Neutrophile

schwere Sepsis:

Sepsis

Organdysfunktion

akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delir

relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000\text{ /mm}^3$ (Ausschluss: akute Blutung/immunologische Ursache)

arterielle Hypoxämie: $p_a\text{O}_2 \leq 75\text{ mmHg}$ unter Raumluft oder Oxygenierungsindex $\leq 250\text{ mmHg}$ unter Sauerstoffapplikation (Ausschluss: manifeste Herz- oder Lungenerkrankung)

renale Dysfunktion: Diurese von $\leq 0.5\text{ ml/kg/h}$ für mindestens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg Serumkreatinin $> 2\text{ x}$ oberhalb des lokalen Referenzbereichs

metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5\text{ mmol/l}$ oder Laktatkonzentration $> 1,5\text{ x}$ des lokalen Referenzbereichs

septischer Schock

Sepsis

Hypotonie

mindestens 1 h systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{ mmHg}$ (RR_{sys}) bzw. mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65\text{ mmHg}$ (MAP) oder notwendiger Vasopressoreinsatz zur Erreichung eines $RR_{\text{sys}} \geq 90\text{ mmHg}$ oder MAP $\geq 65\text{ mmHg}$ (Ausschluss: nicht adäquate Volumengabe oder andere Ursachen)

8.2 Anhang 2: Supplement zu Manuskript 1

Supplement 1

Clinical, categorical data for the study sample (N=207) in frequencies (N) and percent (%).

Primary admission diagnosis (hospital)	n	%
cardiovascular	144	69.57
gastrointestinal	18	8.70
liver	10	4.83
respiratory	11	5.31
trauma	12	5.80
urogenital	1	0.48
miscellaneous	11	5.31

Organ dysfunction [†] (1)	during ICU	n	%
encephalopathy		33	15.94
thrombocytopenia		44	21.26
hypoxemia		31	14.98
hypotension		162	78.26
shock		164	79.23
renal dysfunction		28	13.53
	acute renal failure	23	11.11
	dialysis	27	13.04
metabolic acidosis		81	39.13

Infection*	during ICU	n	%
no infection		53	25.60
SIRS		56	27.05
infection		61	29.47
severe sepsis		18	8.70
septic shock		19	9.18

Microbiology	during ICU	n	%
none		54	26.09
negative		58	28.02
		112	54.11
clinically likely positive		27	13.04
		68	32.85
	pneumonia	34	35.79
	intraabdominal	16	16.84
	cardiovascular	9	9.47
	upper respiratory tract	8	8.42
	gastrointestinal	6	6.32
	urogenital	6	6.32
	bones/soft tissue	5	5.26
	unclear	7	7.37
	others	4	4.21
		95	45.89

Pre-/Re-admissions	n	%
prior ICU-stay (yes)	59	28.50
Re-admission (yes)	13	6.28

Antibiotics	during ICU	n	%
none		35	16.91
prophylactic		73	35.27
aimed		99	47.83

Comorbidities	before ICU-admission	n	%
myocardial infarct		49	23.67
congestive heart Failure		118	57.00
peripheral vascular Disease		47	22.71
cerebrovascular Disease		0	0.00
dementia		0	0.00
chronic pulmonary Disease		4	1.93
connective tissue disease		5	2.42
ulcer disease		10	4.83
mild liver disease		26	12.56
diabetes		50	24.15
hemiplegia		5	2.42
moderate to severe renal disease		32	15.46
diabetes with endorgan damage		6	2.90
any tumor (incl. leucemia/lymphoma)		16	7.73
moderate to severe liver disease		11	5.31
metastatic solid tumor		3	1.45
AIDS		0	0.00

Surgery (hospital stay)	n	%		
minimum 1 OPS Code 5-xxx	189	91.3		
none	18	8.7		
nervous system	5-01 – 5-05	6	3.17	
face	5-08 – 5-28	11	5.82	
pharynx/larynx/trachea	5-29 – 5-31	19	10.05	
lung/bronchus	5-32 – 5-34	14	7.41	
heart surgery		127	67.20	
	valves/septum	5-35	67	35.45
	coronary vessels	5-36	66	34.92
	rhythm surgery	5-37	41	21.69
vascular surgery	5-38 – 5-39	38	20.11	
digestive tract		33	17.46	
	stomach	5-43 – 5-44	6	3.17
	small intestine/colon	5-45 – 5-46	15	7.94
	liver/pancreas/gall	5-50 – 5-52	15	7.94
	abdomen (others)	5-53 – 5-54	18	9.52
		5-78 – 5-86	13	6.88
musculoskeletal system		88	46.56	
others		88	46.56	

[†] The presence of infection was coded as follows: none (no signs of infection and no targeted therapy with antibiotics), SIRS (no or negative results in microbiology and infection clinical unlikely), infection (positive microbiology or infection clinical likely and targeted therapy with antibiotics), severe sepsis or septic shock (diagnosed according to the ACCP/SCCM criteria (2))

[†]**Encephalopathy:** the presence of reduced vigilance or restlessness or desorientatedness or delir in absence of psychotropic substances

Thrombocytopenia: ≤ 100.000 platelettes/microliter or a decrease of platelettes $>30\%$ in 24 hours without loss of blood as cause

Arterial hypoxia: arterial oxygen partial pressure <10 kPa (75 mmHg) breathing room air or partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio <33 kPa (<250 mmHg) or arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio <27 kPa (<200 mmHg) during pneumonia

arterial hypotension: systolic arterial blood pressure ≤ 90 mmHg or mean arterial blood pressure ≤ 70 mmHg over minimum 1 hour in despite adequate volume therapy

(septic) shock: systolic arterial blood pressure ≤ 90 mmHg for minimum 2 hours or arterial blood pressure ≤ 70 mmHg over minimum 2 hours or vasopressor therapy

renal dysfunction: diuresis ≤ 0.5 ml/kg body weight/hour or serum creatinine more than twice the local reference value

metabolic acidosis: base excess <-5 mmol/l or a serum lactate >1.5 times the local reference value

[‡] german modification (Operationen- und Prozedurenschlüssel, OPS) of the International Classification of Procedures in Medicine (ICPM)

The presence of infection was coded as follows: none (no signs of infection and no targeted therapy with antibiotics), SIRS (no or negative results in microbiology and infection clinical unlikely), infection (positive microbiology or infection clinical likely and targeted therapy with antibiotics), severe sepsis or septic shock (diagnosed according to the ACCP/SCCM criteria (2))

Complete listing of the models:

Capital letters refer to models assessing primary/secondary endpoints and are also used for tables and figures. Models with numbers were only used in secondary analysis.

model		groups	covariates			
A	Ave	SP vs. NSP	age and sex			
	Inter	SP vs. NSP	age and sex			
B	Ave	SP vs. NSP	age and sex	clinical parameter		
	Inter	SP vs. NSP	age and sex	clinical parameter		
1	Ave	SP vs. NSP	age and sex	clinical parameter	c-reactive protein	
	Inter	SP vs. NSP	age and sex	clinical parameter	c-reactive protein	
2	Ave	SP vs. NSP	age and sex	clinical parameter	c-reactive protein	pre-existing pain conditions (y/n)
	Inter	SP vs. NSP	age and sex	clinical parameter	c-reactive protein	pre-existing pain conditions (y/n)
C	Ave	SP vs. NSP vs. Controls	age and sex			
	Inter	SP vs. NSP vs. Controls	age and sex			
3	Ave	SP vs. NSP vs. Controls	age and sex			pre-existing pain conditions (y/n)
	Inter	SP vs. NSP vs. Controls	age and sex			pre-existing pain conditions (y/n)
D	Ave	CIRP vs. Controls	age and sex			
	Inter	CIRP vs. Controls	age and sex			
E	Ave	nCIRP vs. mCIRP vs. Controls	age and sex			
	Inter	nCIRP vs. mCIRP vs. Controls	age and sex			
4	Ave	nCIRP vs. mCIRP vs. CNIRP vs. painfree vs. Controls	age and sex			
	Inter	nCIRP vs. mCIRP vs. CNIRP vs. painfree vs. Controls	age and sex			

Supplement 2

Parameter (β), Wald-statistics (Wald), estimated marginal means (\bar{x}) and standard errors (S.E.) of the generalized estimation equation models comparing patients with severe sepsis or septic shock (SP) vs. non-septic ICU patients (NSP) after ICU discharge (DC) and 6 months after ICU discharge (M6). P-values for mean comparisons are not adjusted for multiple testing.

average pain ratings

	Model A _{Ave}				Model B _{Ave}				M1 _{Ave}				M2 _{Ave}			
	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p
Intercept	4.48	1.03	18.94	<.001	4.65	1.10	17.86	<.001	4.49	1.07	17.69	<.001	4.46	0.98	20.84	<.001
Time:M6	-1.42	0.16	75.97	<.001	-1.42	0.16	75.99	<.001	-1.42	0.16	76.10	<.001	-1.43	0.16	75.63	<.001
group:sepsis	0.14	0.46	0.09	.760	0.33	0.48	0.47	.491	0.03	0.50	0.00	.950	-0.63	0.49	1.64	.200
TimeM6:GroupSepsis	0.41	0.36	1.29	.256	0.41	0.36	1.31	.253	0.41	0.36	1.28	.257	0.40	0.36	1.22	.270
sex:male	-0.68	0.36	3.61	.058	-0.70	0.35	4.02	.045	-0.80	0.35	5.36	.021	-0.91	0.31	8.49	.004
age	-0.01	0.02	0.60	.440	0.00	0.02	0.08	.778	-0.01	0.02	0.38	.540	-0.02	0.01	1.67	.196
LOS					0.00	0.01	0.44	.508	0.00	0.01	0.03	.863	0.00	0.01	0.37	.543
APA					-0.05	0.03	1.89	.169	-0.06	0.04	2.51	.113	-0.05	0.03	1.91	.167
ODF					0.04	0.17	0.05	.819	0.06	0.17	0.14	.712	0.08	0.16	0.24	.626
c-reactive protein									0.0004	0.002	6.12	.013	0.003	0.002	3.99	.046
pre: chronic pain													1.95	0.30	43.23	<.001

interference ratings

	Model A _{Inter}				Model B _{Inter}				M1 _{Ave}				M2 _{Ave}			
	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p
Intercept	58.96	12.95	20.74	<.001	52.15	13.59	14.73	<.001	49.82	13.31	14.01	<.001	48.33	12.89	14.06	<.000
Time:M6	-9.55	1.79	28.60	<.001	-9.55	1.79	28.59	<.001	-9.57	1.79	28.75	<.001	-9.30	1.77	27.73	<.000
group:sepsis	2.31	5.42	0.18	.670	1.36	5.79	0.05	.815	-2.95	5.97	0.24	.621	-7.53	6.03	1.56	.212
TimeM6:GroupSepsis	-2.11	4.96	0.18	.670	-2.11	4.95	0.18	.670	-2.35	4.97	0.22	.637	-2.52	4.98	0.26	.613
sex:male	-7.89	4.37	3.26	.071	-8.59	4.21	4.17	.041	-10.15	4.09	6.15	.013	-10.85	4.01	7.30	.007
age	-0.29	0.19	2.37	.124	-0.14	0.18	0.61	.435	-0.23	0.20	1.35	.245	-0.29	0.19	2.39	.122
LOS					0.18	0.07	5.89	.015	0.14	0.07	4.15	.042	0.16	0.08	4.60	.032
APA					-0.63	0.40	2.44	.118	-0.76	0.40	3.58	.059	-0.67	0.39	2.89	.089
ODF					2.35	2.32	1.03	.310	2.69	2.28	1.39	.239	2.86	2.24	1.63	.202
c-reactive protein									0.06	0.02	7.53	.006	0.05	0.02	5.53	.019
pre: chronic pain													15.39	3.73	17.02	<.000

Marginal means and confidence intervals (CI_{5|95}) from the models

		Model A _{Ave Inter}							Model B _{Ave Inter}						
		SP			NSP				SP			NSP			
		\bar{x}	CI ₅	CI ₉₅	\bar{x}	CI ₅	CI ₉₅	p	\bar{x}	CI ₅	CI ₉₅	\bar{x}	CI ₅	CI ₉₅	p
Ave	DC	3.54	2.71	4.37	3.40	2.96	3.85	.760	3.71	2.84	4.58	3.38	2.94	3.81	.491
	6M	2.54	1.82	3.25	1.98	1.61	2.36	.156	2.7	1.92	3.48	1.96	1.59	2.32	.084
Inter	DC	38.90	28.90	48.90	36.60	31.40	41.70	.670	38.3	28.1	48.4	36.9	31.8	42.1	.815
	6M	27.20	18.70	35.70	27.00	22.20	31.90	.967	26.6	17.4	35.8	27.4	22.6	32.2	.886

		M1 _{Ave}							M2 _{Ave}						
		SP			NSP				SP			NSP			
		\bar{x}	CI ₅	CI ₉₅	\bar{x}	CI ₅	CI ₉₅	p	\bar{x}	CI ₅	CI ₉₅	\bar{x}	CI ₅	CI ₉₅	p
Ave	DC	3.48	2.60	4.37	3.45	3.01	3.89	.950	3.21	2.33	4.08	3.84	3.43	4.25	.200
	6M	2.47	1.69	3.26	2.03	1.67	2.39	.319	2.18	1.38	2.97	2.41	2.06	2.75	.611
Inter	DC	35.10	24.60	45.50	38.00	33.00	43.00	.621	33.30	22.70	43.80	40.80	35.80	45.80	.212
	6M	23.20	13.60	32.70	28.50	23.80	33.10	.336	21.40	11.40	31.50	31.50	26.80	36.20	.082

Number of patients included in the models/missing data

		SP (n=37)		NSP (n=170)				SP (n=37)		NSP (n=170)	
		n	%	n	%			n	%	n	%
Model A _{Ave}	DC	36	97.30	169	99.41	Model 1 _{Ave}	DC	36	97.30	169	99.41
	6M	37	100.00	170	100.00		6M	37	100.00	170	100.00
Model A _{Inter}	DC	35	94.59	167	98.24	Model 1 _{Inter}	DC	35	94.59	167	98.24
	6M	37	100.00	169	99.41		6M	37	100.00	169	99.41
Model B _{Ave}	DC	36	97.30	169	99.41	Model 2 _{Ave}	DC	36	97.30	167	98.24
	6M	37	100.00	170	100.00		6M	36	97.30	167	98.24
Model B _{Inter}	DC	35	94.59	167	98.24	Model 2 _{Inter}	DC	35	94.59	165	97.06
	6M	37	100.00	169	99.41		6M	36	97.30	166	97.65

Supplement 3

Parameter (β), Wald-statistics (Wald), estimated marginal means (\bar{x}) and standard errors (S.E.) of the generalized estimation equation models comparing patients with severe sepsis or septic shock (SP) vs. non-septic ICU patients (NSP) vs. Controls (CON). P-values for mean comparisons are not adjusted for multiple testing.

average pain ratings and interference rating

	Ave								Inter							
	Model C _{Ave}				M3 _{Ave}				Model C _{Inter}				M3 _{Inter}			
	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p
Intercept	1.65	0.65	6.45	.011	1.724	0.577	8.936	.003	20.85	7.73	7.27	.007	20.827	7.510	7.690	.006
Time: M6	0.21	0.26	0.68	.411	0.140	0.251	0.312	.576	4.55	3.61	1.59	.208	4.050	3.561	1.294	.255
group: NSP	2.25	0.33	45.42	<.001	2.276	0.286	63.248	.000	29.96	3.96	57.21	<.001	29.783	3.704	64.668	<.001
group: SP	2.43	0.47	26.46	<.001	1.774	0.438	16.366	.000	32.87	5.63	34.05	<.001	27.929	5.599	24.881	<.001
Time: M6 Group: NSP*	-1.63	0.30	28.83	<.001	-1.568	0.301	27.150	.000	-14.09	4.03	12.23	<.001	-13.339	3.979	11.236	.001
Time: M6 Group: SP*	-1.22	0.41	8.79	.003	-1.168	0.409	8.172	.004	-16.20	5.86	7.64	.006	-15.666	5.840	7.196	.007
sex: male	-0.42	0.30	2.03	.154	-0.601	0.260	5.321	.021	-4.86	3.60	1.82	.177	-6.289	3.436	3.349	.067
age	-0.01	0.01	0.23	.633	-0.015	0.010	2.240	.135	-0.20	0.14	2.12	.145	-0.266	0.131	4.113	.043
pre: chronic pain					2.057	0.258	63.538	.000					17.096	3.361	25.865	<.001

* interaction terms

Marginal means and standard errors (S.E.) of the models

		Model C _{Ave Inter}						M3 _{Ave Inter}									
		SP		NSP		CON		SP		NSP		CON					
		\bar{x}	S.E.	p_{con}	\bar{x}	S.E.	p_{con}	\bar{x}	S.E.	\bar{x}	S.E.	p_{con}	\bar{x}	S.E.			
Ave	DC	3.53	0.42	<.001	3.35	0.22	<.001	1.10	0.24	3.28	0.40	<.001	3.78	0.21	<.001	1.51	0.20
	M6	2.52	0.36	.007	1.93	0.18	.074	1.31	0.29	2.25	0.36	.142	2.35	0.17	.011	1.65	0.23
Inter	DC	39.02	4.97	<.001	36.10	2.59	<.001	6.14	2.75	37.55	4.97	<.001	39.40	2.55	<.001	9.62	2.73
	M6	27.37	4.23	.003	26.56	2.42	<.001	10.69	3.78	25.93	4.54	.028	30.11	2.40	<.001	13.67	3.31

Supplement 4

Parameter (β), Wald-statistics (Wald), estimated marginal means (\bar{x}) and standard errors (S.E.) of the generalized estimation equation models comparing patient groups (see below) and controls (CON). P-values for mean comparisons are adjusted for multiple testing using Tukey's method for pairwise comparisons.

Model $D_{Ave|Inter}$: Controls (CON) vs. all patients with chronic ICU-related pain (CIRP=nCIRP+mCIRP)

Model $E_{Ave|Inter}$: Controls (CON) vs. patients with new chronic ICU-related pain (nCIRP) vs. patients with mixed chronic ICU-related pain (mCIRP)

Model 4_{Ave} : Controls (CON) vs. patients with nCIRP vs. patients with mCIRP vs. patients with chronic non ICU related pain (CNIRP) vs. pain free patients (noPain)

I. Average pain ratings:

Model parameter: average pain ratings

	Model D_{Ave}				Model E_{Ave}				Model 4_{Ave}			
	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p
Intercept	0.970	0.738	1.726	0.189	1.077	0.741	2.110	0.146	1.709	0.531	10.347	0.001
Time: 6M	0.214	0.253	0.712	.399	0.213	0.253	0.710	.400	0.235	0.255	0.848	.357
age	0.006	0.014	0.210	.647	0.005	0.013	0.120	.729	-0.009	0.009	0.919	.338
sex: male	-0.307	0.346	0.785	.376	-0.350	0.331	1.118	.290	-0.220	0.233	0.890	.345
group: CIRP	3.578	0.388	85.016	<.001								
group: nCIRP					2.913	0.508	32.853	<.001				
group: mCIRP					4.283	0.463	85.477	<.001				
group: noPain									0.986	0.337	8.580	.003
group: nCIRP									3.004	0.508	34.904	<.001
group: mCIRP									4.391	0.456	92.600	<.001
group: CNIRP									3.189	0.464	47.250	<.001
Time: 6M Group: CIRP*	-1.660	0.385	18.622	<.001								
Time: 6M Group: nCIRP*					-1.168	0.530	4.851	.028				
Time: 6M Group: mCIRP*					-2.153	0.409	27.740	<.001				
Time: 6M Group: noPain*									-1.725	0.318	29.508	<.001
Time: 6M Group: nCIRP*									-1.189	0.530	5.033	.025
Time: 6M Group: mCIRP*									-2.174	0.410	28.085	<.001
Time: 6M Group: CNIRP*									-0.999	0.439	5.186	.023

* interaction terms

Marginal means and standard errors (S.E.) of the models: average pain ratings

		Model D _{Ave}					Model E _{Ave}								
		CIRP		CON			nCIRP			mCIRP			CON		
		\bar{x}	S.E.	p_{con}	\bar{x}	S.E.	\bar{x}	S.E.	p_{con}	\bar{x}	S.E.	p_{con}	p_{CIRP}	\bar{x}	S.E.
Ave	DC	4.76	0.31	<.001	1.18	0.23	4.09	0.46	<.001	5.46	0.40	<.001	.065	1.18	0.23
	M6	3.32	0.25	<.001	1.40	0.28	3.13	0.36	<.001	3.52	0.35	<.001	.729	1.39	0.28

		Model 4 _{Ave}														
		nCIRP		p_{pf}	mCIRP		p_{pf}	CNIRP		p_{pf}	p_{con}	noPain		p_{con}	CON	
		\bar{x}	S.E.		\bar{x}	S.E.		\bar{x}	S.E.			\bar{x}	S.E.		\bar{x}	S.E.
Ave	DC	4.07	0.46	.001	5.46	0.40	<.001	4.26	0.40	<.001	<.001	2.05	0.23	.028	1.07	0.23
	M6	3.12	0.37	<.001	3.52	0.36	<.001	3.49	0.35	<.001	<.001	0.56	0.12	.126	1.30	0.28

p_{con} : respective patient group vs. control data

p_{pf} : respective patient group vs. pain free patients

II. Interference ratings

Model parameter: interference ratings

	Model D _{Inter}				Model E _{Inter}				M4 _{Inter}			
	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p	β	S.E.	Wald	p
Intercept	8.534	7.840	1.185	.276	8.846	7.835	1.275	.259	17.168	6.920	6.155	.013
Time: M6	4.759	3.519	1.829	.176	4.755	3.520	1.825	.177	4.649	3.579	1.687	.194
age	-0.033	0.139	0.056	.814	-0.037	0.138	0.073	.787	-0.153	0.119	1.654	.198
sex: male	2.012	4.358	0.213	.644	1.876	4.306	0.190	.663	-2.265	3.255	0.484	.486
group: CIRP	45.705	4.433	106.292	<.001								
group: nCIRP					43.392	6.001	52.287	<.001				
group: mCIRP					48.215	5.504	76.750	<.001				
group: noPain									15.181	4.116	13.606	<.001
group: nCIRP									44.642	6.071	54.065	<.001
group: mCIRP									50.081	5.585	80.417	<.001
group: CNIRP									34.885	5.687	37.634	<.001
Time: 6M Group: CIRP*	-13.478	5.037	7.159	.007								
Time: 6M Group: nCIRP*					-10.650	6.576	2.622	.105				
Time: 6M Group: mCIRP*					-16.436	5.704	8.303	.004				
Time: 6M Group: noPain*									-14.572	4.090	12.693	<.001
Time: 6M Group: nCIRP*									-10.544	6.607	2.547	.111
Time: 6M Group: mCIRP*									-16.303	5.745	8.052	.005
Time: 6M Group: CNIRP*									-15.206	5.118	8.826	.003

* interaction terms

Marginal means and standard errors (S.E.) of the models: interference ratings

		Model D _{Inter}					Model E _{Inter}								
		CIRP		CON			nCIRP			mCIRP			CON		
		\bar{x}	S.E.	p _{con}	\bar{x}	S.E.	\bar{x}	S.E.	p _{con}	\bar{x}	S.E.	p _{con}	p _{CIRP}	\bar{x}	S.E.
Ave	DC	53.32	3.75	<.001	7.61	2.42	50.98	5.58	<.001	55.80	4.90	<.001	.793	7.59	2.42
	M6	44.60	3.58	<.001	12.37	3.55	45.08	5.27	<.001	44.12	4.77	<.001	.990	12.34	3.55

		M4 _{Inter}														
		nCIRP		p _{pf}	mCIRP		p _{pf}	CNIRP		p _{pf}	p _{con}	noPain		p _{con}	CON	
		\bar{x}	S.E.		\bar{x}	S.E.		\bar{x}	S.E.			\bar{x}	S.E.		\bar{x}	S.E.
Ave	DC	51.12	5.61	<.001	56.56	4.93	<.001	41.36	4.89	.002	<.001	21.66	2.81	.002	6.48	2.64
	M6	45.23	5.36	<.001	44.91	4.74	<.001	30.81	4.31	<.001	.006	11.74	2.24	.999	11.13	3.69

p_{con}: respective patient group vs. control data

p_{pf}: respective patient group vs. pain free patients

Supplement 5

Von Korff scales for patient groups and controls **6 months after ICU discharge**.

nCIRP: new chronic ICU-related pain (no pre-existing chronic pain condition)

mCIRP: mixed chronic ICU-related pain (additional pre-existing chronic pain condition)

CIRP: chronic ICU related pain (nCIRP+mCIRP)

von Korff scales		no*		mild		moderate		severe			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
severity	average	CIRP	3	4.48	34	50.75	24	35.82	6	8.96	
		nCIRP	3	9.10	15	45.50	13	39.40	2	6.10	
		mCIRP	3	8.11	19	51.35	11	29.73	4	10.81	
		Control	21	45.70	19	41.30	6	13.00	0	0.00	
	maximum	CIRP	2	2.99	24	35.82	22	32.84	19	28.36	
		nCIRP	1	3.00	12	36.40	11	33.30	9	27.30	
		mCIRP	1	2.94	12	35.39	11	32.35	10	29.41	
		Control	18	39.10	16	34.80	9	19.60	3	6.50	
	interference	daily living	CIRP	10	15.15	22	33.33	18	27.27	16	24.24
			nCIRP	6	18.20	8	24.20	12	36.40	7	21.20
			mCIRP	4	12.12	14	42.42	6	18.18	9	27.27
			Control	32	69.60	12	26.10	1	2.20	1	2.20
family		CIRP	7	10.61	20	30.30	19	28.79	20	30.30	
		nCIRP	6	18.20	8	24.20	12	36.40	7	21.20	
		mCIRP	1	3.03	12	36.36	7	21.21	13	39.39	
		Control	34	73.90	8	17.40	2	4.30	2	4.30	
work		CIRP	7	10.61	18	27.27	21	31.82	20	30.30	
		nCIRP	5	15.20	7	21.20	10	30.30	11	33.30	
		mCIRP	2	6.06	11	33.33	11	33.33	9	27.27	
		Control	34	73.90	8	17.40	3	6.50	1	2.20	

von Korff grading [†]		0		1		2		3		4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CIRP		3	4.50	23	34.80	2	3.00	14	21.20	24	36.40
nCIRP		2	6.10	11	33.30	1	3.00	7	21.20	12	36.40
mCIRP		1	3.00	12	36.40	1	3.00	7	21.20	12	36.40
Control		33	71.70	12	26.10	0	0	0	0	1	2.20

* no NRS = 0
 mild NRS > 0 and NRS <4
 moderate NRS ≥ 4 and NRS <7
 severe NRS ≥ 7

† grade 0 = no/low pain
 grade 1 = low intensity/low disability
 grade 2 = high intensity/low disability
 grade 3 = high disability/moderately limiting
 grade 4 = high disability/severely limiting

Supplement 6

Von Korff scales for patient groups **in the last 3 months before ICU admission.**

all: all participating patients
 nCIRP: new chronic ICU-related pain 6 months after ICU discharge
 (no pre-existing chronic pain condition)
 mCIRP: mixed chronic ICU-related pain 6 months after ICU discharge
 (additional pre-existing chronic pain condition)
 CIRP: chronic ICU related pain (nCIRP+mCIRP) 6 months after ICU discharge
 CNIRP: chronic non ICU-related pain 6 months after ICU discharge
 pain free: pain free subjects 6 months after ICU discharge

von Korff scales		no*		mild		moderate		severe			
severity	average	n	%	n	%	n	%	n	%		
severity	all	78	37.86	60	29.13	45	21.84	23	11.17		
	CIRP	19	28.36	16	23.88	17	25.37	15	22.39		
	nCIRP	16	48.48	7	21.21	7	21.21	3	9.09		
	mCIRP	3	8.82	9	26.47	10	29.41	12	35.29		
	CNIRP	5	14.71	12	35.29	14	41.18	3	8.82		
	pain free	53	52.48	32	31.68	13	12.87	3	2.97		
interference	daily living	all	87	42.86	56	27.59	33	16.26	27	13.30	
		CIRP	19	28.79	18	27.27	12	18.18	17	25.76	
		nCIRP	16	48.48	9	27.27	4	12.12	4	12.12	
		mCIRP	3	9.09	9	27.27	8	24.24	13	39.39	
		CNIRP	6	18.18	13	39.39	11	33.33	3	9.09	
		pain free	61	61.00	24	24.00	9	9.00	6	6.00	
	family	all	82	40.39	54	26.60	32	15.76	35	17.24	
		CIRP	17	26.15	15	23.08	14	21.54	19	29.23	
		nCIRP	15	46.88	7	21.88	4	12.50	6	18.75	
		mCIRP	2	6.06	8	24.24	10	30.30	13	39.39	
		CNIRP	8	23.53	11	32.35	9	26.47	6	17.65	
		pain free	56	56.00	28	28.00	8	8.00	8	8.00	
	work	all	81	40.10	56	27.72	28	13.86	37	18.32	
		CIRP	19	29.23	13	20.00	13	20.00	20	30.77	
		nCIRP	16	50.00	6	18.75	5	15.63	5	15.63	
		mCIRP	3	9.09	7	21.21	8	24.24	15	45.45	
		CNIRP	7	20.59	12	35.29	7	20.59	8	23.53	
		pain free	54	54.55	30	30.30	8	8.08	7	7.07	
von Korff grading [†]		0		1		2		3		4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	all	92	45.10	30	14.71	12	5.88	25	12.25	45	22.06
	CIRP	22	33.33	7	10.61	1	1.52	10	15.15	26	39.39
	nCIRP	17	51.52	4	12.12	1	3.03	2	6.06	9	27.27
	mCIRP	5	15.15	3	9.09	0	0.00	8	24.24	17	51.52
	CNIRP	8	23.53	7	20.59	2	5.88	8	23.53	9	26.47
	pain free	61	61.00	16	16.00	8	8.00	7	7.00	8	8.00

* no NRS = 0
 mild NRS > 0 and NRS <4
 moderate NRS ≥ 4 and NRS <7
 severe NRS ≥ 7

† grade 0 = no/low pain
 grade 1 = low intensity/low disability
 grade 2 = high intensity/low disability
 grade 3 = high disability/moderately limiting
 grade 4 = high disability/severely limiting

1. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, et al. [Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]. *Der Anaesthesist* 2006;55 Suppl 1:43-56.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical care medicine* 1992;20(6):864-874.

8.3 Anhang 3: Supplement zu Manuskript 2

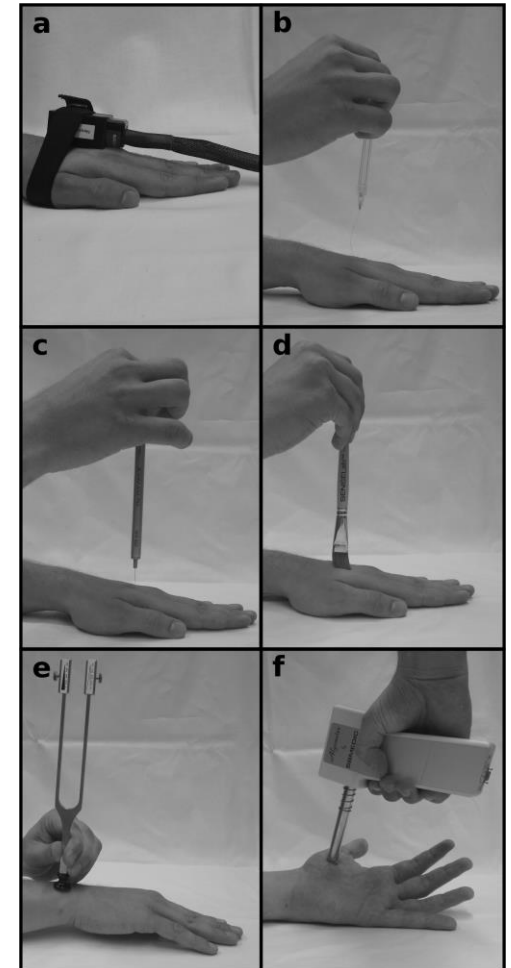
Electronic Supplement I: Quantitative Sensory Testing (QST)

- 1. Overview of the QST procedure**
- 2. Protocol of the QST procedure**
- 3. Control sample description**

References

1. QST procedure

QST	Quantitative sensory testing	figure reference
thermal tests		
CDT	cold detection threshold	a
WDT	warm detection threshold	Peltier thermode sized 30 × 30mm (TSA-II NeuroSensory Analyzer, Medoc, Ramat Yishai, Israel)
TSL	thermal sensory limen	
PHS	paradoxical heat sensations	
CPT	Cold pain threshold	
HPT	heat pain threshold	
mechanical tests		
PPT	pressure pain threshold	f pressure algometer (SOMEDIC, Sollentuna, Sweden)
MPT	mechanical pain threshold	c
MPS	mechanical pain sensitivity	PinPrick stimulators (8 to 512mN) (MRC Systems, Heidelberg, Germany)
DMA	dynamic mechanical allodynia	d standardised brush (Somedic, Sweden), a cotton wisp and a standardised cotton wool tip
WUR	wind-up ratio	c PinPrick stimulators (8 to 512mN) (MRC Systems, Heidelberg, Germany)
MDT	mechanical detection threshold	b von-Frey filaments (0.25 to 512mN) (Marstock, Schriesheim, Germany).
VDT	vibration detection threshold	e Rydel-Seiffer tuning fork (64Hz, 8/8)



Thermal tests:

The baseline temperature of the thermode is 32°C and all thresholds are obtained with ramped stimuli (1°C/s). Depending on the parameter the subject has to push a button, when the respective sensation (e.g. of cooling) occurs. Subsequently the thermode returns to baseline temperature. In case of **CDT** (first sensation of cooling), **WDT** (first sensation of warming), **CPT** (first sensation of pain during cooling) and **HPT** (first sensation of pain during warming) the threshold is defined as the mean of the 3 consecutive measures. To assess **TSL** alternating cold and warm stimuli are presented. The subject has to push the button as soon as a sensation of cooling or warming occurs. In addition, the subject has to indicate if it was a sensation of warming or cooling. If the subject indicates a heat sensation during cooling it is rated as **PHS**.

Mechanical tests:

PPT: 3 ascending pressure stimuli with a ramp of 50kPa/s at the thenar eminence using a pressure algometer.

MPT: Set of pinprick mechanical stimulators (8,16,32,64,128,256,512 mN) which are applied in ascending/descending order for 2s. The force increases until the first perception of pricking and decreases until the subject does not report any pricking. The threshold is defined as geometric mean (pinprick force when “pricking” is reported) of 5 consecutive series.

MPS: Set of pinprick mechanical stimulators (8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN), cotton wisp, cotton wool tip and standardized brush. Fifty stimuli (35 pinprick, 15 tactile) are applied and the subject gives a pain rating on a numeric rating scale (0=no pain, 100=most intense imaginable pain). MPS is defined as geometric mean of all pinprick ratings. **DMA** is defined as geometric mean of the tactile stimuli.

WUR: Three series of single stimuli of 256mN pinprick and 10 repetitive stimuli (256mN, 1/s). WUR is defined as the ratio of the mean pain rating of single stimuli and mean of the pain rating of repetitive stimuli.

MDT: Set of modified von Frey hairs (force between 0.25 and 512mN) which are applied in ascending/descending order for 1-2s. The force increases until the subject perceives the hair and decreases until the hair does not evoke a perception. The threshold is defined as geometric mean (force when hair evokes sensation) of 5 consecutive series.

VDT: Rydell-Seiffer tuning fork over processus styloideus ulnae (64Hz, 8/8 scale). VDT is defined as the mean of 3 series of descending stimulus intensities (scale value when feeling of vibration disappears).

For further details and the exact protocol please see Rolke et al. (2006, (1)).

Description of standardisation procedure:

Since most of the QST parameter are influenced by sex, age and body region (2, 3) the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) provides stratified reference values (2) for males and females, age (20-30y, 30-40y, 40-50y, >60y) and body region (face, hand, feet).

To achieve normal distribution most of the parameter are \log_{10} transformed (CDT, WDT, TSL, PPT, MPT, MPS, WUR, MDT, DMA).

All parameters are Z-standardized for every subject:

$$Z_{individual} = \frac{(Score_{individual} - \mu_{age|gender})}{\sigma_{age|gender}}$$

3. Sample description: QST

We entered 49 controls in our study. In one control the QST protocol could not be applied according to DFNS because of extreme signs of hyperalgesia during Mechanical Pain Sensitivity assessment. One control withdraw consent and 2 controls did not complete the questionnaires for unknown reasons. Thus, the first control sample consisted of 44 controls (**Sample 1**). The German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) published complementary guidelines for the use of reference data:

Gierthmuehlen et al. (4) propose a 2 level approach for inclusion of healthy controls in QST based studies. In the first screening step patients with relevant medical conditions (including chronic pain and psychiatric comorbidities) should be excluded. In the German pain questionnaire 16 controls reported clinical relevant pain conditions. Some of them also showed increased symptoms of anxiety and depression in the Hospital Anxiety and Depression Scale. These subjects were excluded, resulting in the second sample (**Sample 2**) with 28 controls. In the second step subjects with abnormal QST parameter should be examined more comprehensively. Vollert et al. (5) developed an automated tool to analyse declared healthy samples for quality assurance in QST-laboratories. In their analysis they found a cut-off of ≥ 4 abnormal values ($z\text{-score} < -1.96$ or $z\text{-score} > 1.96$) to detect inclusion errors (inclusion of non-healthy controls). After exclusion of subjects with ≥ 4 abnormal values the third sample consisted of 20 controls (**Sample 3**). Finally, to use German reference data the mean (0.01 ± 0.25) and standard deviation (0.99 ± 0.1) of all QST parameter should be in a specific range (2). This strict method can be strongly affected by outlier values. Complementary, the sum of abnormal values should not exceed a specific number depending on the sample size (5).

Short description of the control samples (n=number).

	n	condition	n
all controls	49		
DFNS protocol could not be applied	1		
withdraw consent	1		
missing data	2		
Sample 1	44		
documented pain condition	16	arthrosis	7
		back pain	5
		head pain	2
		acute fracture	1
		arthritis	1
Sample 2	28		
Vollert et al. (5) criteria (≥ 4 abnorm values)	8	9 values	1
		6 values	1
		5 values	2
		4 values	4
Sample 3	20		

3.1 Sample characteristics: Sample 1

Standardized parameter of Quantitative sensory testing (QST) for controls using German age- and sex stratified reference data ((2); mean=0, std=1). Data are presented for left (left-h), right (right-h) and both hands (pooled). Differences to DFNS norm data were tested by independent t-tests as proposed in (2). All p-values were adjusted using Bonferroni-Holm correction.

Standardization formula (means and standard deviations are derived from (2)):

$$Z_{individual} = \frac{(Score_{individual} - \mu_{age|sex})}{\sigma_{age|sex}}$$

	Controls (n=44)								
	left-h			right-h			pooled		
	mean	STD	p _{DFNS}	mean	STD	p _{DFNS}	mean	STD	p _{DFNS}
CDT	0.103	0.915	.999	0.290	0.841	.725	0.196	0.879	.672
WDT	-0.178	1.027	.999	-0.525	1.329	.360	-0.351	1.194	.216
TSL	-0.442	0.918	.306	-0.441	1.006	.360	-0.441	0.957	.024
<i>PHS*</i>	2	(4.55%)		1	(2.27%)		3	(6.82%)	
CPT	0.690	1.140	.033	0.711	1.240	.040	0.701	1.184	<.001
HPT	0.406	1.339	.777	0.280	1.333	.999	0.343	1.330	.275
MDT	-0.424	1.524	.777	-0.534	1.390	.360	-0.479	1.451	.084
MPT	1.074	1.212	<.001	0.875	1.324	.012	0.974	1.266	<.001
MPS	0.197	1.573	.999	0.208	1.581	.999	0.202	1.568	.927
<i>DMA†</i>	0.000	0.000	.999	0.000	0.000	.999	0.000	0.000	.999
WUR	-0.500	0.718	.090	-0.330	0.795	.546	-0.415	0.758	.018
VDT	-0.549	1.502	.376	-0.853	1.312	.012	-0.701	1.410	<.001
PPT	0.058	1.041	.999	0.176	1.020	.999	0.117	1.026	.927
Mean_{all parameter}	0.013								
STD_{all parameter}	1.306								
Sum_{abnormal values}	123						/62		

	Controls (n=44)					
	<-1.96		normal		>1.96	
	n	%	n	%	n	%
CDT	0	0.00	43	97.73	1	2.27
WDT	9	20.45	34	77.27	1	2.27
TSL	6	13.64	38	86.36	0	0.00
CPT	0	0.00	34	77.27	10	22.73
HPT	0	0.00	36	81.82	8	18.18
MDT	9	20.45	31	70.45	4	9.09
MPT	0	0.00	30	68.18	14	31.82
MPS	4	9.09	31	70.45	9	20.45
WUR	0	0.00	44	100.00	0	0.00
VDT	11	25.00	33	75.00	0	0.00
PPT	3	6.82	40	90.91	1	2.27

3.2 Sample characteristics: Sample 2

	Controls (n=28)								
	left-h			right-h			pooled		
	mean	STD	p _{DFNS}	mean	STD	p _{DFNS}	mean	STD	p _{DFNS}
CDT	-0.004	0.946	.999	0.358	0.773	.999	0.177	0.875	.999
WDT	-0.005	0.917	.999	-0.596	1.261	.550	-0.300	1.133	.980
TSL	-0.361	0.857	.999	-0.385	1.043	.999	-0.373	0.946	.360
<i>PHS*</i>	1	(3.57%)		0			1	(3.57%)	
CPT	0.465	1.167	.999	0.579	1.265	.567	0.522	1.207	.140
HPT	0.388	1.477	.999	0.203	1.424	.999	0.295	1.441	.999
MDT	-0.048	1.385	.999	-0.407	1.469	.999	-0.227	1.426	.999
MPT	0.960	1.151	.024	0.828	1.231	.088	0.894	1.183	<.001
MPS	-0.039	1.594	.999	-0.088	1.558	.999	-0.064	1.562	.999
<i>DMA†</i>	0.000	0.000	.999	0.000	0.000	.999	0.000	0.000	.999
WUR	-0.518	0.714	.300	-0.289	0.809	.999	-0.403	0.764	.162
VDT	-0.900	1.687	.209	-1.203	1.450	.012	-1.051	1.566	<.001
PPT	0.038	0.873	.999	0.142	0.852	.999	0.090	0.856	.999
Mean_{all parameter}	-0.040								
STD_{all parameter}	1.300								
Sum_{abnormal value}	72	/42							

	Controls (n=28)					
	<-1.96		normal		>1.96	
	n	%	n	%	n	%
CDT	0	0.00	27	96.43	1	3.57
WDT	5	17.86	23	82.14	0	0.00
TSL	2	7.14	26	92.86	0	0.00
CPT	0	0.00	23	82.14	5	17.86
HPT	0	0.00	23	82.14	5	17.86
MDT	3	10.71	21	75.00	4	14.29
MPT	0	0.00	21	75.00	7	25.00
MPS	4	14.29	18	64.29	6	21.43
WUR	0	0.00	28	100.00	0	0.00
VDT	11	39.29	17	60.71	0	0.00
PPT	1	3.57	27	96.43	0	0.00

3.3 Sample characteristics: Sample 3

	Controls (n=20)								
	left-h			right-h			pooled		
	mean	STD	p _{DFNS}	mean	STD	p _{DFNS}	mean	STD	p _{DFNS}
CDT	0.182	0.900	.999	0.486	0.700	.924	0.334	0.810	.945
WDT	0.148	0.824	.999	-0.512	1.310	.999	-0.182	1.131	.999
TSL	-0.152	0.812	.999	-0.247	1.105	.999	-0.199	0.958	.999
<i>PHS*</i>	0			0			0		
CPT	0.139	1.059	.999	0.224	1.064	.999	0.182	1.049	.999
HPT	0.263	1.345	.999	-0.076	1.168	.999	0.094	1.255	.999
MDT	0.317	1.262	.999	0.059	1.250	.999	0.188	1.247	.999
MPT	0.666	0.960	.456	0.517	1.040	.999	0.592	0.990	.110
MPS	-0.253	1.155	.999	-0.435	1.074	.999	-0.344	1.104	.999
<i>DMA†</i>	0.000	0.000	.999	0.000	0.000	.999	0.000	0.000	.999
WUR	-0.529	0.663	.627	-0.317	0.669	.999	-0.423	0.666	.290
VDT	-0.697	1.744	.999	-1.014	1.490	.192	-0.856	1.609	.072
PPT	0.024	0.898	.999	0.112	0.948	.999	0.068	0.912	.999
Mean_{all parameter}	-0.050			-0.028¹					
STD_{all parameter}	1.147			1.085¹					
Sum_{abnormal value}	33	/32		31¹	/32				

¹ one control with extreme outlier values in VDT (-7.2 and -4.85) was discarded from the analysis

	Controls (n=20)					
	<-1.96		normal		>1.96	
	n	%	n	%	n	%
CDT	0	0.00	19	95.00	1	5.00
WDT	3	15.00	17	85.00	0	0.00
TSL	2	10.00	18	90.00	0	0.00
CPT	0	0.00	19	95.00	1	5.00
HPT	0	0.00	18	90.00	2	10.00
MDT	1	5.00	15	75.00	4	20.00
MPT	0	0.00	16	80.00	4	20.00
MPS	2	10.00	16	80.00	2	10.00
WUR	0	0.00	20	100.00	0	0.00
VDT	7	35.00	13	65.00	0	0.00
PPT	1	5.00	19	95.00	0	0.00

After excluding subjects with pain conditions and possible inclusion errors none of the parameter differed significantly from German reference data. The criteria for the use of German reference data (2) were only slightly violated. During re-assessing the data one subject showed extreme outlier values in VDT, which can appear because of methodological reasons (5). When discarding this subject all criteria were met.

Nonetheless, we decided to use all available controls (Sample 1) for the analysis throughout this manuscript to reduce the exclusion of controls. In addition, Sample 1 seems to be more representative for the general population especially in terms of “chronic pain” conditions.

References

1. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European journal of pain* 2006;10(1):77-88.
2. Magerl W, Krumova EK, Baron R, et al. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010;151(3):598-605.
3. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123(3):231-243.
4. Gierthmuhlen J, Enax-Krumova EK, Attal N, et al. Who is healthy? Aspects to consider when including healthy volunteers in QST--based studies-a consensus statement by the EUROPAIN and NEUROPAIN consortia. *Pain* 2015;156(11):2203-2211.
5. Vollert J, Mainka T, Baron R, et al. Quality assurance for QST-laboratories: Development and validation of an automated evaluation tool for the analysis of declared healthy samples. *Pain* 2015.

Electronic Supplement II: supplementary information and results

- 1. Supplementary clinical data**
- 2. Generalized estimating equations (GEE) approach**
- 3. QST parameters and questionnaire results**

3.1 QST parameters and questionnaire results: data for figure 2

3.2 QST parameters: gain and loss of function

3.3 Questionnaire results: von Korff Chronic Pain Grade

References

1. Supplementary clinical data

Definition/Criteria for organ dysfunctions (derived from (1)):

acute encephalopathy	the presence of reduced vigilance or restlessness or desorientedness or delir in absence of psychotropic substances
thrombocytopenia	(≤ 100.000 platelettes/microliter or a decrease of platelettes $>30\%$ in 24 hours without loss of blood as cause
arterial hypoxia	arterial oxygen partial pressure <10 kPa (75 mmHg) breathing room air or partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio <33 kPa (<250 mmHg) or arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio <27 kPa (<200 mmHg) during pneumonia
arterial hypotension	systolic arterial blood pressure ≤ 90 mmHg or mean arterial blood pressure ≤ 70 mmHg over minimum 1 hour in despite adequate volume therapy
(septic) shock	systolic arterial blood pressure ≤ 90 mmHg for minimum 2 hours or arterial blood pressure ≤ 70 mmHg over minimum 2 hours or vasopressor therapy
renal dysfunction	diuresis ≤ 0.5 ml/kg body weight/hour or serum creatinine more than twice the local reference value
metabolic acidosis	base excess < -5 mmol/l or a serum lactate >1.5 times the local reference value

ICU-admission diagnosis

	all patients		SFD:yes		SFD:no	
	n	%	n	%	n	%
cardiovascular	50	59.5	21	55.3	29	63.0
gastrointestinal	15	17.9	5	13.2	10	21.70
liver	5	6.0	2	5.3	3	6.50
respiratory	7	8.3	5	13.2	2	4.30
trauma	7	8.3	5	13.2	2	4.30

2. Generalized estimating equations (GEE) approach

In general, we decided to use GEE to model our QST data because QST parameters of the right and left hand are not independent. GEE are suitable to model these dependencies and produce robust parameter estimates and standard errors (2).

First, we used factorial models with single QST parameters as dependent variables, *Site* as within-subject variable (right vs. left hand) and *Group* as between-subject factor (patients vs. controls) and the interaction of both factors, respectively. We used a Gaussian link function and the within-subject dependencies were modeled as exchangeable. To obtain the least-square means (marginal means), we used the *lsmeans* R package (3). Finally, to investigate significant group differences, we estimated contrasts for the factor *Group*, controlling for *Site*. The marginal means represent the data of both hands. In the second models factor *Group* had three levels (patients with small fiber deficits, patients without small fiber deficits and controls).

3. QST parameters and questionnaire results

3.1 QST parameters and questionnaire results: data for figure 2

The first part of the table depicts marginal means (mean) and 95% confidence interval (95%CI) of the QST parameters for patients and controls resulting from the GEE models. Negative values indicate deficits in function and positive values indicate a gain in function. In addition, the percentage of patients showing abnormal loss ($Z < -1.96$, %loss) or gain ($Z > 1.96$, %gain) in right and/or left hand is shown. The second part of the table shows the raw means and 95%CI of the questionnaire data. Mean differences for questionnaire data were tested using Mann-Whitney-U tests. Significant differences between patients and controls (p_{con}) and patient groups (patients with or without small fiber deficits, p_{SFD}) are printed bold.

	patients: all						patients: with small fiber deficits						patients: no small fiber deficits						controls					
	mean	95%CI		p_{con}	%loss	%gain	mean	95%CI		p_{con}^a	p_{SFD}^a	%loss	%gain	mean	95%CI		p_{con}^a	%loss	%gain	mean	95%CI		%loss	%gain
CDT	-0.47	-0.73	-0.26	<.001	22.62	0.00	-1.09	-1.45	-0.69	<.001	<.001	50.00	0.00	0.03	-0.21	0.22	.296	0.00	0.00	0.20	-0.03	0.42	0.00	2.27
WDT	-1.00	-1.26	-0.79	<.001	36.90	0.00	-1.83	-2.12	-1.55	<.001	<.001	81.58	0.00	-0.31	-0.53	-0.12	.502	0.00	0.00	-0.35	-0.65	-0.05	20.45	2.27
TSL	-1.15	-1.37	-0.98	<.001	30.95	0.00	-1.88	-2.10	-1.65	<.001	<.001	65.79	0.00	-0.55	-0.74	-0.39	.509	2.17	0.00	-0.44	-0.70	-0.19	13.64	0.00
CPT	1.03	0.77	1.30	.124	0.00	40.48	1.04	0.71	1.45	.556	.942	0.00	47.37	1.02	0.62	1.37	.556	0.00	34.78	0.70	0.39	1.02	0.00	22.73
HPT	0.60	0.32	0.84	.269	0.00	23.81	0.02	-0.22	0.31	.174	<.001	0.00	10.53	1.08	0.67	1.43	.014	0.00	34.78	0.34	-0.02	0.70	0.00	18.18
MDT	-0.61	-0.89	-0.24	.613	25.00	4.76	-0.99	-1.38	-0.45	.227	.127	34.21	5.26	-0.29	-0.68	0.18	.563	17.39	4.35	-0.48	-0.88	-0.08	20.45	9.09
MPT	0.75	0.52	0.95	.297	2.38	21.43	0.88	0.48	1.24	.735	.671	5.26	28.95	0.65	0.40	0.86	.392	0.00	15.22	0.97	0.63	1.32	0.00	31.82
MPS	0.59	0.28	0.84	.640	2.38	21.43	0.70	0.19	1.14	.999	.999	2.63	26.32	0.51	0.14	0.78	.999	2.17	17.39	0.20	-0.25	0.66	9.09	20.45
WUR	-0.20	-0.38	0.00	.189	1.19	4.76	-0.21	-0.46	0.10	.741	.904	2.63	5.26	-0.20	-0.46	0.07	.741	0.00	4.35	-0.42	-0.63	-0.20	0.00	0.00
VDT	-0.83	-1.17	-0.52	.630	23.81	0.00	-1.08	-1.68	-0.54	.626	.622	23.68	0.00	-0.63	-0.95	-0.28	.774	23.91	0.00	-0.70	-1.10	-0.31	25.00	0.00
PPT	0.12	-0.05	0.30	.946	1.19	2.38	0.17	-0.05	0.43	.999	.999	0.00	2.63	0.08	-0.17	0.32	.999	2.17	2.17	0.12	-0.17	0.41	6.82	2.27
avg	1.97	1.56	2.38	.012			2.50	1.86	3.14	.002	.037			1.54	1.04	2.04	.269			1.13	0.69	1.56		
pds	2.52	1.97	3.07	<.001			3.26	2.39	4.14	<.001	.021			1.89	1.23	2.55	.002			0.73	0.25	1.22		
PCS	-0.28	-0.56	0.00	<.001			-0.71	-1.20	-0.22	<.001	.004			0.09	-0.18	0.36	.001			0.70	0.37	1.02		
PF	-0.90	-1.23	-0.58	<.001			-1.56	-2.11	-1.01	<.001	<.001			-0.34	-0.62	-0.05	<.001			0.38	0.11	0.65		
RP	-1.00	-1.25	-0.75	<.001			-1.27	-1.65	-0.90	<.001	.024			-0.76	-1.08	-0.44	<.001			0.17	-0.10	0.44		
BP	0.04	-0.17	0.25	<.001			-0.17	-0.48	0.13	<.001	.077			0.22	-0.05	0.50	.028			0.68	0.42	0.94		
GH	-0.35	-0.57	-0.13	<.001			-0.42	-0.78	-0.07	<.001	.464			-0.28	-0.56	0.00	<.001			0.56	0.22	0.89		
MCS	-0.34	-0.60	-0.08	.011			-0.60	-0.98	-0.22	.005	.075			-0.11	-0.45	0.23	.175			0.16	-0.14	0.47		
VT	-0.16	-0.40	0.08	<.001			-0.40	-0.79	-0.02	<.001	.078			0.05	-0.24	0.34	.017			0.63	0.33	0.92		
SF	-0.51	-0.79	-0.22	.007			-0.91	-1.33	-0.48	.001	.023			-0.17	-0.53	0.19	.267			0.10	-0.18	0.38		
RE	-0.80	-1.13	-0.48	.003			-1.28	-1.81	-0.75	.007	.107			-0.40	-0.75	-0.05	.081			-0.03	-0.34	0.27		
MH	0.01	-0.23	0.26	.112			-0.16	-0.54	0.22	.246	.554			0.16	-0.15	0.47	.554			0.35	0.06	0.64		

QST: CDT=Cold Detection Threshold, WDT=Warm Detection Threshold, TSL=Thermal Sensory Limen, CPT=Cold Pain Threshold, HPT=Heat Pain Threshold, MDT=Mechanical Detection Threshold, MPT=Mechanical Pain Threshold, MPS=Mechanical Pain Sensitivity, WUR=Wind-Up Ratio, VDT=Vibration Detection Threshold, PPT=Pressure Pain Threshold

Questionnaire data: avg=average pain rating, pds=pain-related disability score; PCS=Physical Component Summary, PF=Physical Functioning, RP=Role Physical, BP=Bodily pain, GH=general health, MCS=Mental Component Summary, VT=Vitality, SF=Social Functioning, RE=Role Emotional, MH=Mental Health

^a P-values were Bonferroni-Holm corrected for multiple group comparisons (patients with SFD, patients without SFD and controls).

3.2 QST parameters: gain and loss of function

Maier and colleagues (4) propose different categories for significant loss and/or gain in function:

	Thermal	Mechanical
Isolated loss of small fiber function	CDT or WDT [<-1.96]	MDT & VDT [normal]
Isolated loss of large fiber function	CDT & WDT [normal]	MDT or VDT [<-1.96]
Mixed loss of function	CDT or WDT [<-1.96]	MDT or VDT [<-1.96]
Isolated thermal hyperalgesia	CPT or HPT [>1.96]	MPT & PPT & MPS & no signs of DMA [normal]
Isolated mechanical hyperalgesia	CPT & HPT [normal]	MPT or PPT or MPS or signs of DMA [>1.96]
Mixed hyperalgesia	CPT or HPT [>1.96]	MPT or PPT or MPS or signs of DMA [>1.96]

Patients:

Loss	Gain									
	none		thermal		mechanical		both		All	
none	12	14.29%	8	9.52%	5	5.95%	4	4.76%	29	34.52%
thermal ¹	6	7.14%	4	4.76%	5	5.95%	5	5.95%	20	23.81%
mechanical ²	5	5.95%	7	8.33%	2	2.38%	3	3.57%	17	20.24%
both ³	6	7.14%	5	5.95%	3	3.57%	4	4.76%	18	21.43%
SFD¹⁺³	12	31.58%	9	23.68%	8	21.05%	9	23.68%	38	45.24%
LFD²⁺³	11	32.35%	12	35.29%	5	14.71%	7	20.59%	35	41.67%
All	29	34.52%	24	28.57%	15	17.86%	16	19.05%		

Controls:

Loss	Gain									
	none		thermal		mechanical		both		All	
none	7	15.91%	2	4.55%	6	13.64%	4	9.09%	19	43.18%
thermal ¹	3	6.82%	1	2.27%	0	0.00%	2	4.55%	6	13.64%
mechanical ²	6	13.64%	3	6.82%	5	11.36%	2	4.55%	16	36.36%
both ³	1	2.27%	0	0.00%	2	4.55%	0	0.00%	3	6.82%
SFD¹⁺³	4	44.44%	1	11.11%	2	22.22%	2	22.22%	9	20.45%
LFD²⁺³	7	36.84%	3	15.79%	7	36.84%	2	10.53%	19	43.18%
All	17	38.64%	6	13.64%	13	29.55%	8	18.18%		

Odds ratio (OR) statistics and 95% confidence intervals (95%CI) for the existence of the categories of sensory loss and/or gain from the logistic regression models. A $OR > 1$ indicates a higher risk for patients (significant OR are printed bold).

comparison	OR	95%CI	p
Loss: none	0.69	0.33 1.46	.337
Loss: thermal ¹	1.98	0.73 5.36	.179
Loss: mechanical ²	0.44	0.20 1.00	.050
Loss: both ³	3.73	1.03 13.44	.044
SFD¹⁺³	3.21	1.37 7.51	.007
LFD²⁺³	0.94	0.45 1.97	.869
Gain: none	0.84	0.39 1.78	.645
Gain: thermal	2.53	0.95 6.77	.064
Gain: mechanical	0.52	0.22 1.22	.132
Gain: both	1.06	0.41 2.71	.905

3.3 Questionnaire results: von Korff Chronic Pain Grade

Scoring and description of the Chronic Pain grade questionnaire (CPG):

pain intensity ratings				
Item1	pain right now	0-10 numeric rating scale		
Item2	worst pain	0-10 numeric rating scale		
Item3	average pain	0-10 numeric rating scale		
characteristic pain intensity:		mean(Item1, Item2, Item3) x 10		
disability days				
Item4	number of disability days:	0-6	days	0 points
		7-14	days	1 point
		15-30	days	2 points
		≥31	days	3 points
pain-related disability ratings				
Item5	daily activities	0-10 numeric rating scale		
Item6	recreational, family and social activities	0-10 numeric rating scale		
Item7	work	0-10 numeric rating scale		
disability score:		mean(Item5, Item6, Item7) x 10		
		0-29	0 points	
		30-49	1 points	
		50-69	2 points	
		≥70	3 points	
disability points:		points for disability days + points for disability score		
Interpretation				
findings		type	Grade	
no pain problems for the prior 6 months		pain free	0	
characteristic pain intensity <50 disability points <3		low disability-low intensity pain	I	
characteristic pain intensity ≥50 disability points <3		low disability-high intensity pain	II	
disability points 3 or 4		high disability-moderately limiting	III	
disability points 5 or 6		high disability-severely limiting	IV	

Korff gradings for patients and patients with small fiber deficits (SFD:yes) and without small fiber deficits (SFD:no) and controls

		patients		SFD:yes		SFD:no		controls	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
CPG	0	39	47.6	14	37.80	25	55.60	18	40.90
	1	23	28	9	24.30	14	31.10	25	56.80
	2	2	2.4	1	2.70	1	2.20	0	0.00
	3	6	7.3	4	10.80	2	4.40	0	0.00
	4	12	14.6	9	24.30	3	6.70	1	2.30
	≥3	18	21.4	13	35.10	5	11.10	1	2.30

Chronic Pain Grade 0 = no/low pain
 Chronic Pain Grade 1 = low intensity pain/low disability
 Chronic Pain Grade 2 = high intensity pain/low disability
 Chronic Pain Grade 3 = high disability/moderately limiting
 Chronic Pain Grade 4 = high disability/severely limiting

Odds ratio (OR) statistics and 95% confidence intervals (95%CI) for the existence of high disabling pain (Korff gradings ≥3) from the logistic regression models. An OR>1 indicates a higher risk for the first category (e.g. patients; significant OR are printed bold).

comparison	OR	95%CI	p
patients vs. controls	12.09	1.56 93.98	.017
SFD:yes vs. controls	23.29	2.87 189.13	.003
SFD:no vs. controls	5.37	0.60 48.02	.132
SFD:yes vs. SFD:no	4.33	1.37 13.67	.012

References

1. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, et al. [Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]. *Der Anaesthesist* 2006;55 Suppl 1:43-56.
2. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;42(1):121-130.
3. Lenth RV, Herve M. lsmeans: Least-Squares Means]. In. R package version 2.15; 2015.
4. Maier C, Baron R, Tolle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;150(3):439-450.

Electronic Supplement III: Baseline data analyses and covariate adjustment

- 1. Description of baseline data acquisition**
- 2. Baseline data results**
- 3. Six months results: baseline adjusted results**
- 4. Six months results: age and sex adjusted results**
- 5. Raw data of the SF-36**

References

1. Description of baseline data acquisition

Six months after ICU-discharge patients also received retrospective versions (Baseline, Discharge) of the questionnaires.

parameter	questionnaire	timepoint	
pain (Chronic Pain Grade Questionnaire)	average pain rating	baseline	within 4 weeks before ICU-admission
		discharge	within 4 weeks after ICU-discharge
		6 months	<i>within the last 4 weeks</i>
	pain-related disability items	baseline	within 3 months before ICU-admission
		discharge	within 3 months after ICU-discharge
		6 months	<i>within the last 3 months</i>
Health related quality of life	SF-36/SF-12	baseline	SF-36: within 4 weeks before ICU-admission
		discharge	SF-12: within 4 weeks after ICU-discharge
		6 months	<i>SF 36: within the last 4 weeks</i>

Average pain intensity in the 4 weeks before ICU-admission (baseline, BL) and 4 weeks after ICU-discharge (DC) on an 11-point numeric rating scale (NRS, 0=no pain to 10=worst imaginable pain). Pain-related disability for the last 3 months before ICU-admission (BL) and 3 months after ICU-discharge (DC) was assessed with 3 (daily living; recreational/social activities and work; work) 11-point NRS (0=no interference to 10=most severe interference). The pain-related disability score is defined as mean of these disability ratings (1, 2). In addition, the number of days with disability due to pain was assessed. Finally, the Chronic Pain Grade according to von Korff et al. (2) was derived. In addition, patients received a retrospective version of the SF-36 for the 4 weeks before ICU-admission (BL) and the SF12 for the 4 weeks after ICU-discharge.

2. Baseline data results

Raw means and 95% confidence interval (95%CI) for patients, patients with small fiber deficits (SFD:yes) and patients without small fiber deficits (SFD:no) and controls are shown. Baseline (BL=prior to ICU-admission) and ICU discharge (DC) data were obtained retrospectively 6 months after ICU discharge (M6). Controls were only assessed once. To analyse baseline differences between patients with or without small fiber deficits we used Mann-Whitney-U tests. Significant p-values are printed bold (p_{SFD})

parameter	timepoint	all patients		SFD:yes		SFD:no		p_{SFD}	controls	
		mean	s.e.	mean	s.e.	mean	s.e.		mean	s.e.
avg	BL	2.21	0.26	2.40	0.44	2.07	0.31	.858	1.13	0.22
	DC	3.70	0.30	3.75	0.47	3.65	0.40	.946		
pds	BL	2.53	0.33	2.57	0.54	2.50	0.42	.786	0.73	0.25
	DC	3.73	0.33	3.77	0.48	3.70	0.45	.941		
PCS ¹	BL	-0.12	0.15	-0.47	0.26	0.18	0.16	.058	0.70	0.16
	DC	-2.06	0.10	-2.08	0.14	-2.04	0.15	.919		
PF	BL	-0.81	0.19	-1.31	0.30	-0.38	0.23	.021	0.38	0.14
RP	BL	-0.72	0.14	-0.98	0.21	-0.49	0.17	.057	0.17	0.14
BP	BL	0.12	0.13	0.06	0.20	0.17	0.16	.747	0.68	0.13
GH	BL	-0.42	0.14	-0.34	0.24	-0.49	0.17	.571	0.56	0.17
MCS ¹	BL	-0.46	0.16	-0.43	0.22	-0.50	0.22	.949	0.11	0.15
	DC	-0.70	0.18	-0.62	0.28	-0.76	0.24	.687		
VT	BL	-0.31	0.16	-0.42	0.25	-0.21	0.22	.534	0.63	0.15
SF	BL	-0.49	0.16	-0.58	0.24	-0.40	0.21	.786	0.10	0.14
RE	BL	-0.45	0.16	-0.36	0.24	-0.52	0.22	.359	-0.03	0.16
MH	BL	-0.41	0.16	-0.46	0.25	-0.37	0.22	.655	0.35	0.15

avg=average pain rating, pds=pain-related disability score; PCS=Physical Component Summary, PF=Physical Functioning, RP=Role Physical, BP=Bodily pain, GH=general health, MCS=Mental Component Summary, VT=Vitality, SF=Social Functioning, RE=Role Emotional, MH=Mental Health

¹ for the discharge timepoint only the SF-12 was assessed (here only PCS and MCS can be obtained)

3. Six months results: baseline adjusted results

Marginal means and 95% confidence intervals (95%CI) for patients with small fiber deficits (SFD:yes) and patients without small fiber deficits (SFD:no) six months after ICU discharge are shown. All means are adjusted for the baseline value prior to ICU-admission of the respective parameter.

	SFD:yes			SFD:no			p
	mean	95%CI		mean	95%CI		
avg	2.47	1.87	3.07	1.58	1.06	2.10	.025
pds	3.22	2.48	3.97	1.93	1.26	2.59	.009
PCS	-0.77	-1.19	-0.35	0.09	-0.29	0.47	.003
PF	-1.58	-2.03	-1.12	-0.31	-0.74	0.11	<.001
RP	-1.31	-1.67	-0.95	-0.76	-1.10	-0.42	.028
BP	-0.16	-0.45	0.13	0.23	-0.05	0.50	.052
GH	-0.49	-0.81	-0.16	-0.31	-0.60	-0.01	.413
MCS	-0.69	-1.02	-0.36	-0.13	-0.43	0.17	.013
VT	-0.41	-0.76	-0.06	0.01	-0.31	0.34	.076
SF	-0.87	-1.24	-0.50	-0.22	-0.57	0.13	.001
RE	-1.32	-1.74	-0.89	-0.39	-0.78	0.00	.001
MH	-0.16	-0.47	0.14	0.12	-0.17	0.41	.178

avg=average pain rating, **pds**=pain-related disability score; **PCS**=Physical Component Summary, **PF**=Physical Functioning, **RP**=Role Physical, **BP**=Bodily pain, **GH**=general health, **MCS**=Mental Component Summary, **VT**=Vitality, **SF**=Social Functioning, **RE**=Role Emotional, **MH**=Mental Health

4. Six months results: age and sex adjusted results

Marginal means and 95% confidence intervals (95%CI) for patients, patients with small fiber deficits (SFD:yes) and patients without small fiber deficits (SFD:no) and controls six months after ICU discharge are shown. All means are adjusted for age and sex.

	patients				SFD:yes				SFD:no				controls			
	mean	95%CI		p _{con}	mean	95%CI		p _{con} ^a	p _{SFD} ^a	mean	95%CI		p _{con} ^a	mean	95%CI	
avg	1.98	1.55	2.40	.020	2.54	1.94	3.13	.003	.023	1.55	1.01	2.08	.332	1.17	0.63	1.70
pds	2.57	2.02	3.12	<.001	3.36	2.59	4.13	<.001	.011	1.95	1.26	2.64	.017	0.72	0.03	1.42

avg=average pain rating, **pds**=pain-related disability score

^a p-values were Bonferroni-Holm corrected for multiple group comparisons (patients with SFD, patients without SFD and controls)

5. Raw data of the SF-36

Raw means and 95% confidence interval (95%CI) for patients, patients with small fiber deficits (SFD:yes) and patients without small fiber deficits (SFD:no) and controls are shown. Baseline data (BL) 4 weeks prior to ICU admission and 4 weeks after ICU discharge (DC) were obtained retrospectively 6 months after ICU discharge (M6). Controls were only assessed once.

Baseline data (4 weeks before ICU admission).

	patients			SFD:yes			SFD:no			controls		
	mean	95%CI		mean	95%CI		mean	95%CI		mean	95%CI	
PCS	40.01	37.09	42.92	37.22	32.57	41.87	42.33	38.75	45.91	51.92	49.37	54.47
PF	60.20	52.31	68.09	51.52	39.92	63.12	67.88	57.52	78.23	90.23	84.80	95.65
RP	48.77	39.07	58.46	41.45	27.22	55.68	55.23	42.13	68.33	85.80	77.31	94.28
BP	67.31	60.85	73.77	66.29	56.20	76.38	68.21	59.83	76.59	82.70	76.13	89.28
GH	53.68	48.57	58.80	55.51	46.89	64.12	52.12	46.09	58.15	74.06	68.41	79.71
MCS	49.52	46.92	52.12	50.21	46.52	53.90	48.95	45.27	52.62	52.79	50.35	55.23
VT	55.13	49.21	61.04	53.51	44.67	62.35	56.51	48.49	64.54	71.86	66.61	77.11
SF	76.70	70.54	82.86	75.33	66.02	84.64	77.91	69.64	86.17	88.64	83.36	93.91
RE	75.42	66.59	84.25	78.38	65.42	91.34	72.87	60.71	85.02	88.64	80.99	96.28
MH	67.19	61.92	72.46	66.81	58.99	74.63	67.52	60.31	74.74	78.67	74.07	83.28

PCS=Physical Component Summary, **PF**=Physical Functioning, **RP**=Role Physical, **BP**=Bodily pain, **GH**=general health, **MCS**=Mental Component Summary, **VT**=Vitality, **SF**=Social Functioning, **RE**=Role Emotional, **MH**=Mental Health

Baseline data (4 weeks after ICU discharge).

	patients			SFD:yes			SFD:no			controls		
	mean	95%CI		mean	95%CI		mean	95%CI		mean	95%CI	
PCS	26.49	24.96	28.02	26.20	24.21	28.19	26.73	24.45	29.01	51.48	49.16	53.80
MCS	47.08	44.15	50.00	47.72	43.21	52.23	46.53	42.67	50.40	53.45	51.02	55.87

PCS=Physical Component Summary, **MCS**=Mental Component Summary

Six months after ICU discharge.

	patients			SFD:yes			SFD:no			controls		
	mean	95%CI		mean	95%CI		mean	95%CI		mean	95%CI	
PCS	38.24	36.02	40.45	34.98	31.63	38.34	41.04	38.33	43.74	51.92	49.37	54.47
PF	58.74	52.39	65.09	47.15	37.11	57.18	68.75	61.88	75.62	90.23	84.80	95.65
RP	39.33	30.74	47.92	30.92	18.46	43.38	46.59	35.04	58.14	85.80	77.31	94.28
BP	65.07	59.49	70.66	59.82	51.46	68.17	69.61	62.28	76.94	82.70	76.13	89.28
GH	54.81	50.98	58.63	54.00	47.93	60.07	55.52	50.65	60.38	74.06	68.41	79.71
MCS	50.88	48.52	53.25	48.79	45.32	52.26	52.68	49.51	55.86	52.79	50.35	55.23
VT	57.65	53.16	62.15	53.42	46.31	60.53	61.40	55.88	66.91	71.86	66.61	77.11
SF	75.76	69.87	81.66	68.09	59.44	76.75	82.39	74.77	90.00	88.64	83.36	93.91
RE	64.61	55.33	73.89	52.25	37.37	67.13	75.00	64.14	85.86	88.64	80.99	96.28
MH	74.07	70.01	78.14	71.58	65.36	77.80	76.28	70.97	81.58	78.67	74.07	83.28

PCS=Physical Component Summary, **PF**=Physical Functioning, **RP**=Role Physical, **BP**=Bodily pain, **GH**=general health, **MCS**=Mental Component Summary, **VT**=Vitality, **SF**=Social Functioning, **RE**=Role Emotional, **MH**=Mental Health

References

1. Klasen BW, Hallner D, Schaub C, et al. Validation and reliability of the German version of the Chronic Pain Grade questionnaire in primary care back pain patients. *Psycho-social medicine* 2004;1:Doc07.
2. Vonkorff M, Ormel J, Keefe FJ, et al. Grading the Severity of Chronic Pain. *Pain* 1992;50(2):133-149.

8.4 Anhang 4: Supplement zu Manuskript 3

Electronic Supplement

Table of contents

1. Description and results of the Quantitative Sensory Testing (QST) procedure.		
TableS1.1	QST-parameter description	2
FigureS1	QST results: single parameters	3
TableS1.2	QST results: abnormal values	4
2. Categorical clinical data and drop out analysis.		
TableS2.1	Categorical clinical data	5
TableS2.2	Drop out analysis	6
3. Supplementary material for logistic regression analysis.		
TableS3.1	Standards for the use and reporting of logistic regression	8
TableS3.2-5	Regression diagnostics and model selection: complete sample	9
TableS3.6-9	Regression diagnostics and model selection: QST-subsample	12
4. Comparison of patients with or without QST		
TableS4	Baseline comparisons of patients with or without QST	15
5. Health Related Quality of Life: baseline data and adjusted data.		
TableS5	Baseline data and baseline/age/sex adjusted data	16
6. Health Related Quality of Life: subgroup analysis		
TableS6.1	3-group comparisons	17
TableS6.2	4-group comparisons	18
7. Post-hoc analyses for surgery		
TableS7.1	Number of admissions to the operating room	19
TableS7.2	Descriptive statistics for surgical variables	19
Table7.3-4	Modelling for the complete sample	20
Table7.5-7	Modelling for the QST subsample	21
8. References		
		23

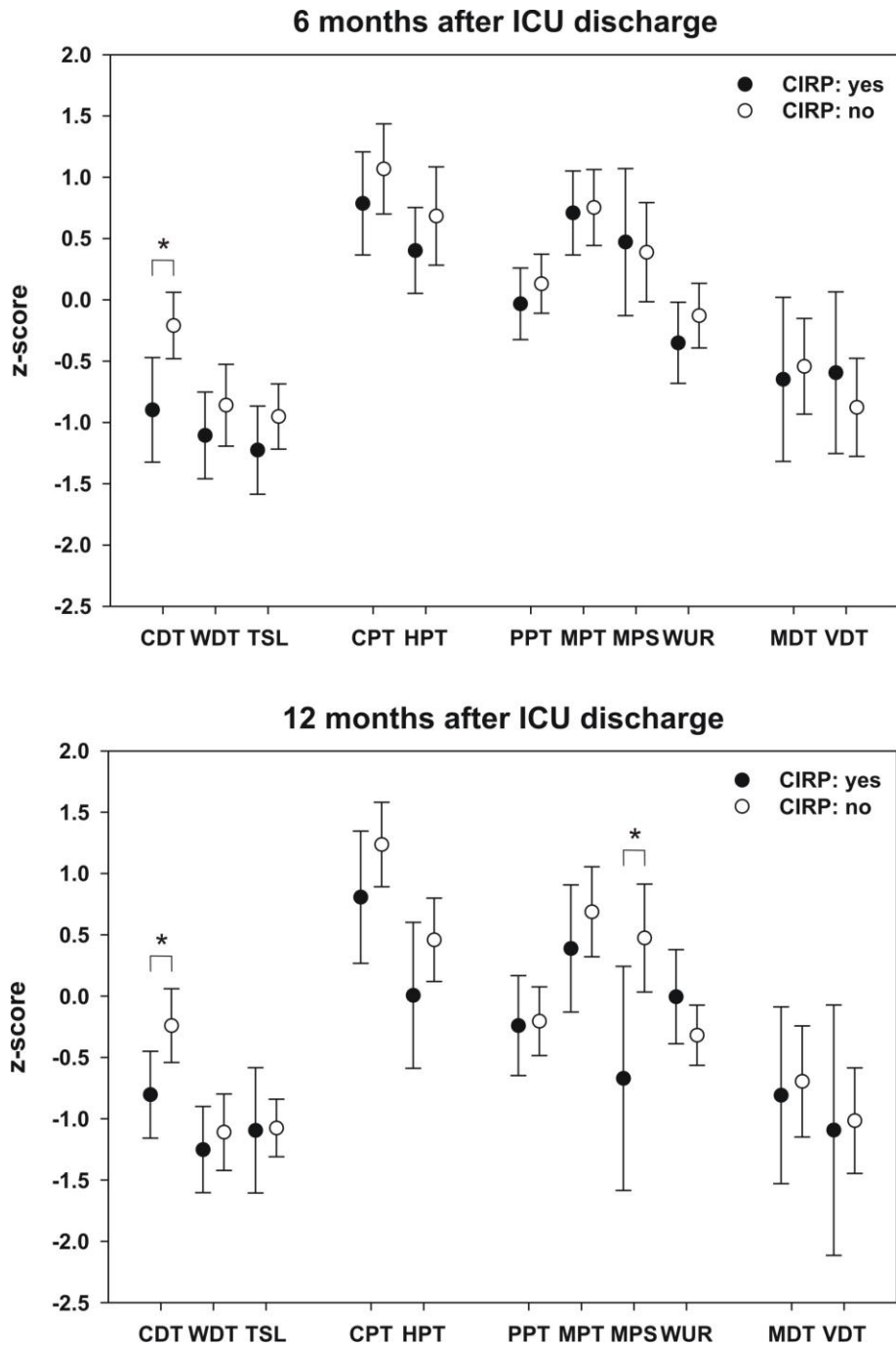
Supplement 1 Description and results of the QST procedure

TableS1.1. Overview of the 13 Quantitative Sensory Testing parameter according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS, (Rolke et al., 2006a; Rolke et al., 2006b)), underlying nerve fibers (fiber) and test instruments.

		fiber	test instrument
thermal tests			
cold detection threshold	(CDT)	A δ	Peltier thermode sized 30 × 30mm (TSA-II NeuroSensory Analyzer, Medoc, Ramat Yishai, Israel)
warm detection threshold	(WDT)	C	
thermal sensory limen	(TSL)	A δ ,C	computer assisted application of ramped warm and cool stimuli (1°C/s) with baseline temperature of 32°C stimuli are terminated when the subject presses a button (e.g. first perception of cooling)
paradoxical heat sensations	(PHS)	A δ ,C	
cold pain threshold	(CPT)	A δ ,C	
heat pain threshold	(HPT)	A δ ,C	
mechanical tests			
pressure pain threshold	(PPT)	A δ ,C	pressure algometer (SOMEDIC, Sollentuna, Sweden)
mechanical pain threshold	(MPT)	A δ ,C	
mechanical pain sensitivity	(MPS)	A δ ,C	ramped PinPrick stimulators (8 to 512mN (MRC Systems, Heidelberg, Germany)
wind-up ratio	(WUR)	A δ ,C	
dynamic mechanical allodynia	(DMA)	A β	standardised brush (Somedic, Sweden), a cotton wisp and a standardised cotton wool tip
mechanical detection threshold	(MDT)	A β	ramped von-Frey filaments (0.25 to 512mN) (Marstock, Schriesheim, Germany).
vibration detection threshold	(VDT)	A β	Rydel-Seiffer tuning fork (64Hz, 8/8)

All parameters (except PHS) were standardized using age- and sex-stratified normative data for the hand area (Magerl et al., 2010). Standardization allows a correction for effects of the body site, age and sex, as well as a direct comparison between QST parameters (population mean=0, population standard deviation=1). A standardized value of zero indicates normal function, negative values indicate a loss and positive values indicate a gain of function. Absolute Z-standardized QST parameters outside the 95% confidence interval (CI, Z-value<-1.96 or >1.96) are interpreted as abnormal (see also **TableS1.2**)

FigureS1. Marginal means of standardized QST values of both hands using German age- and sex stratified reference data resulting from generalized estimating equations (GEE) for patients with or without chronic intensive care-related Pain (CIRP). Negative Z-scores indicate deficits and positive Z-scores indicate gain of somatosensory function.



TableS1.2. Number (n) and percent (%) of patients with or without chronic intensive care-related pain (CIRP) exhibiting loss or gain in specific QST-parameters. Loss and gain were defined according to Maier and colleagues (Maier et al., 2010).

		CIRP: yes		CIRP: no		
Loss of small fiber function		n	%	n	%	
CDT	[< -1.96]	6M	6	22.22	9	18.00
	[< -1.96]	12M	8	47.06	7	18.42
WDT	[< -1.96]	6M	11	40.74	15	30.00
	[< -1.96]	12M	8	47.06	13	34.21
TSL	[< -1.96]	6M	11	40.74	11	22.00
	[< -1.96]	12M	9	52.94	11	28.95
Loss of large fiber function						
MDT	[< -1.96]	6M	7	25.93	14	28.00
	[< -1.96]	12M	8	47.06	10	26.32
VDT	[< -1.96]	6M	5	18.52	13	26.00
	[< -1.96]	12M	6	35.29	8	21.05
Thermal hyperalgesia						
CPT	[> 1.96]	6M	10	37.04	21	42.00
	[> 1.96]	12M	7	41.18	20	52.63
HPT	[> 1.96]	6M	6	22.22	14	28.00
	[> 1.96]	12M	2	11.76	9	23.68
Mechanical hyperalgesia						
MPT	[> 1.96]	6M	6	22.22	10	20.00
	[> 1.96]	12M	3	17.65	8	21.05
MPS	[> 1.96]	6M	6	22.22	10	20.00
	[> 1.96]	12M	3	17.65	7	18.42
DMA	[present]	6M	0	0.00	0	0.00
	[present]	12M	0	0.00	0	0.00
PPT	[> 1.96]	6M	0	0.00	1	2.00
	[> 1.96]	12M	0	0.00	3	7.89
Additional parameter						
WUR	[> 1.96]	6M	1	3.70	3	6.00
	[> 1.96]	12M	1	5.88	3	7.89
Isolated loss small fiber function^a	[yes]	6M	9	33.33	7	14.00
	[yes]	12M	4	23.53	10	26.32
Isolated loss large fiber function	[yes]	6M	5	18.52	12	24.00
	[yes]	12M	3	17.65	8	21.05
Mixed loss of function^b	[yes]	6M	4	14.81	12	24.00
	[yes]	12M	8	47.06	6	15.79
Small fiber deficits^{a+b}	[yes]	6M	13	48.14	19	38.00
	[yes]	12M	12	70.59	16	42.11
Isolated thermal hyperalgesia						
	[yes]	6M	8	29.63	16	32.00
	[yes]	12M	5	29.41	13	34.21
Isolated mechanical hyperalgesia						
	[yes]	6M	5	18.52	9	18.00
	[yes]	12M	3	17.65	5	13.16
Mixed hyperalgesia						
	[yes]	6M	5	18.52	8	16.00
	[yes]	12M	2	11.76	10	26.32

†

- Encephalopathy:** the presence of reduced vigilance or restlessness or desorientatedness or delir in absence of psychotropic substances
- Thrombocytopenia:** ≤ 100.000 platelettes/microliter or a decrease of platelettes $>30\%$ in 24 hours without loss of blood as cause
- Arterial hypoxia:** arterial oxygen partial pressure <10 kPa (75 mmHg) breathing room air or partial pressure of arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio <33 kPa (<250 mmHg) or arterial oxygen/fraction of inspired oxygen ratio <27 kPa (<200 mmHg) during pneumonia
- arterial hypotension:** systolic arterial blood pressure ≤ 90 mmHg or mean arterial blood pressure ≤ 70 mmHg over minimum 1 hour in despite adequate volume therapy
- (septic) shock:** systolic arterial blood pressure ≤ 90 mmHg for minimum 2 hours or arterial blood pressure ≤ 70 mmHg over minimum 2 hours or vasopressor therapy
- renal dysfunction:** diuresis ≤ 0.5 ml/kg body weight/hour or serum creatinine more than twice the local reference value
- metabolic acidosis:** base excess < -5 mmol/l or a serum lactate > 1.5 times the local reference value

‡ German modification (Operationen- und Prozedurenschlüssel, OPS) of the International Classification of Procedures in Medicine (ICPM)

Drop-out-analysis

Table S2.2. Categorical and continuous parameter used for the prediction of chronic Intensive care-related pain displayed for patients participating at 6 and 12 months after ICU-discharge and drop-outs. We found no significant differences in χ^2 -tests (p_{χ^2}) or Mann-Whitney-U tests (p_{M-W-U}).

Parameter	(unit)	Both time points n=152			Drop outs n=45			p_{χ^2}
		n	%	n	%			
Sex	(female)	41	27.0	14	31.1		.587	
Surgery	(yes)	137	90.1	42	93.3		.513	
Pre-existing pain	(yes)	59	38.8	13	28.9		.224	
Average pain after ICU discharge	(≥ 4 NRS)	63	41.4	22	48.9		.376	
HADS: depression (baseline)	(≥ 8)	51	33.6	13	28.9		.557	
HADS: anxiety (baseline)	(≥ 8)	56	36.8	16	35.6		.875	
		median	Q ₁	Q ₃	median	Q ₁	Q ₃	p_{M-W-U}
Age	(years)	66.17	57.83	71.96	63.75	56.38	72.17	.360
BMI	(kg/m ²)	26.36	23.88	29.41	25.86	24.42	29.92	.596
LOS _{ICU}	(weeks)	0.72	0.53	1.14	0.75	0.55	1.21	.661
LOS _{Hospital} – LOS _{ICU}	(weeks)	1.43	0.99	2.44	1.48	0.97	2.51	.459
Sum ODF		3.00	2.00	3.00	3.00	2.00	4.00	.261
CCCI		4.00	3.00	5.00	4.00	2.50	5.50	.514
Mechanical ventilation	(hours)	9.80	5.44	50.29	10.92	5.05	66.33	.827
APACHE-II		16.00	13.00	20.00	18.00	12.50	23.50	.156
C-reactive protein	(mg/cl)	1.88	1.43	2.43	2.08	1.45	2.81	.331

APACHE-II=acute physiology and chronic health evaluation (Knaus et al., 1985), BMI=body mass index, LOS_{Hospital}=length of hospital stay, LOS_{ICU}=length of ICU stay, LOS_{Hospital} – LOS_{ICU}=difference between LOS_{Hospital} and LOS_{ICU}, sum ODF=sum of organ dysfunctions, CCCI=Charlson Combined Comorbidity Index (Charlson et al., 1987; Quan et al., 2005)

Supplement 3

3.1 *Standards for the use and reporting of logistic regression*

3.2 *Regression diagnostics and model selection: complete sample*

3.3 *Regression diagnostics and model selection: QST-subsample*

3.1 Standards for the use and reporting of logistic regression

TableS3.1.The required standards for the reporting of logistic regression models are reported according to (Bagley et al., 2001; Ottenbacher et al., 2004).

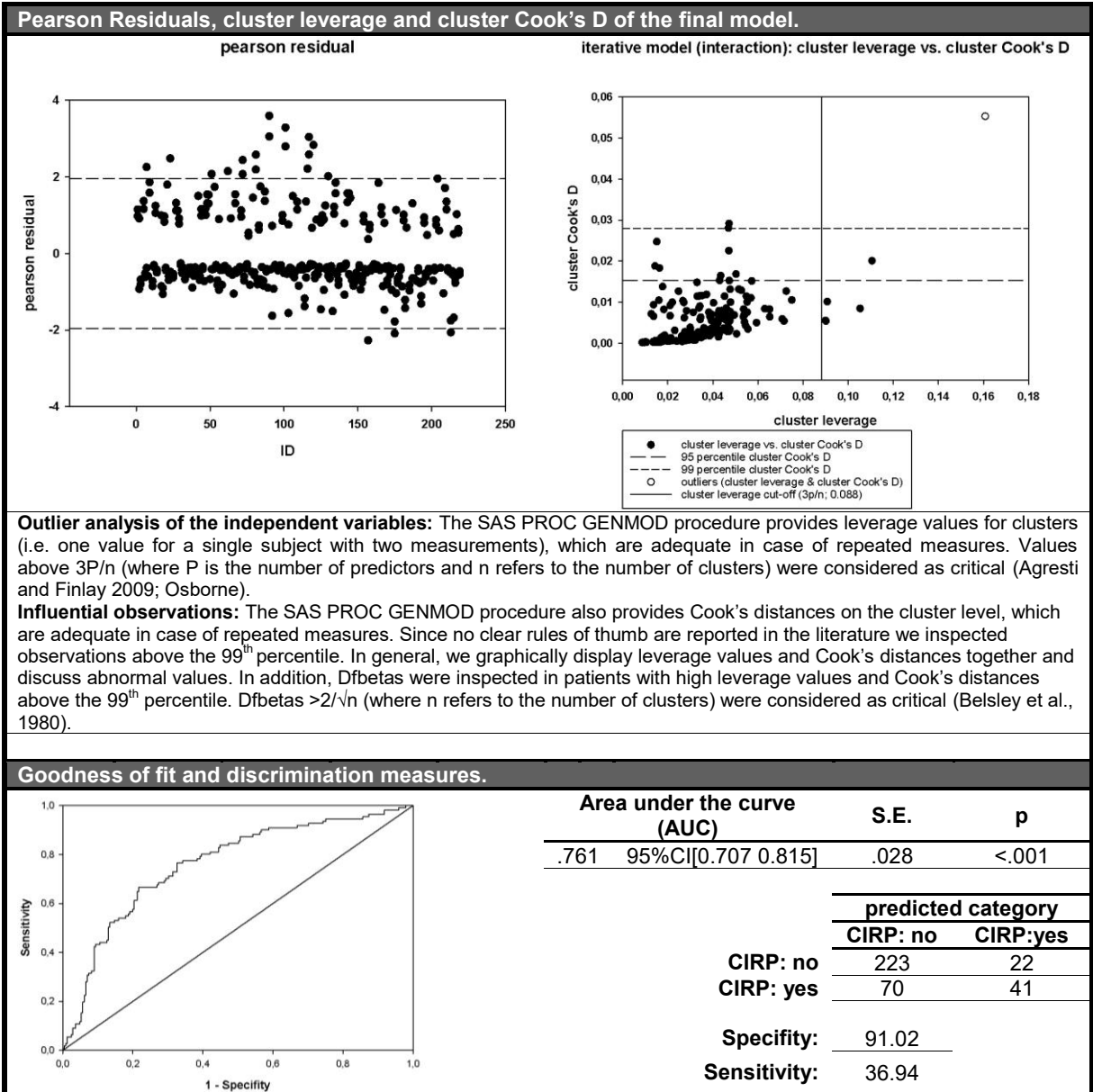
Requirement	Description
Sufficient events per independent variable	The ratio of outcome events in one variable to number of independent variables should be 10:1 or higher.
Conformity with linear gradient for continuous variables	The association between the log-odds of the dependent variable and continuous independent variables should be linear. We used the approach proposed by (Field 2009; Hosmer et al.,). The interaction between the continuous variable and its natural logarithm was entered in the model. A p-value of the interaction term <0.05 indicates violation of the assumption.
Tests for interactions	The inclusion and/or exclusion of interaction terms is discussed.
Collinearity	Collinearity should be tested and reported. We report Variance Inflation Factors (VIF) for the multivariate models containing all variables with p-values ≤ 0.25 in univariate analyses. To obtain VIF we used the multiple linear regression procedure in SPSS (Version 22). VIF ≥ 10 are considered as critical (Myers 1990).
Validation	First, we used the same set of predictors in the subsample of patients who underwent Quantitative Sensory Testing. Second, we ran 1000-step, non-parametric bootstrap on the final models and report bias-corrected and accelerated bootstrap confidence intervals of the Odds ratios.
Statistical significance	Statistical tests for the complete model and single predictors are reported.
Goodness-of-fit and discrimination measures	Goodness-of-Fit or discrimination statistics (Receiver-Operating-Characteristic, ROC) should be reported. We report the Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC) and ROC-Analysis.
Selection of independent variables	We primarily based our selection on literature on chronic post-surgical pain and chronic-Intensive care-related pain.
Coding of variables	The coding of the variables is reported in the methods section and in every table reporting results of the logistic regression models.
Fitting procedure	The steps of entering/removing variables followed the procedure proposed by Hosmer and Lemeshow (Bursac et al., 2008; Hosmer et al.,). In addition, the change of goodness-of-fit was considered by means of the QIC.

3.2 Regression diagnostics and model selection: complete sample

TableS3.2

Sufficient events per independent variable.					
	number of events	number of independent variables	ratio	interpretation	
full multivariate	111	10	11.1	sufficient	
final model	111	6	18.5	sufficient	
Conformity with linear gradient for continuous variables in the final model.					
	β	S.E.	Wald	df	p
Age X Ln(age)	-0.10	0.06	2.68	1	0.102
CRP X Ln(CRP)	0.63	0.45	1.92	1	0.165
significant values indicate a violation of this assumption					
Evaluation of multicollinearity of the variables in the final model.					
variable	VIF	rating			
Time	1.003	fulfilled			
Age	1.089	fulfilled			
gender	1.029	fulfilled			
LOS: ICU	1.166	fulfilled			
LOS: hospital – LOS: ICU	1.090	fulfilled			
C-reactive protein	1.168	fulfilled			
Pre-existing pain (peP)	1.972	fulfilled			
Average pain after discharge	1.162	fulfilled			
HADS: anxiety (baseline)	1.935	fulfilled			
peP x HADS: anxiety	3.039	fulfilled			
Bootstrapped (n=1000, bias-corrected and accelerated bootstrap confidence intervals) regression coefficients of the final model.					
predictor	(unit)	original	bias	95%CI	
Intercept		1.17	0.99	0.16	9.68
Time	(12 months)	0.72	0.99	0.50	1.01
Age	(years)	0.97	1.00	0.94	1.00
Gender	(male)	0.60	1.01	0.31	1.13
C-reactive protein	(mg/l/100)	1.45	1.01	1.02	1.95
Average pain after ICU discharge	(≥ 4 NRS)	2.71	1.03	1.52	5.35
Pre-existing pain x HADS: anxiety	(yes & ≥ 8)	3.22	1.03	1.54	6.71
Number (n) and percent (%) of the pearson residuals with absolute values >1.96 of the final model.					
	n	%			
abs(x)>1.96	20	5.62			
Bonferroni-Holm corrected	0	0.00			
The Pearson-residuals from the final models were saved. Because these are approximately normally distributed we obtained the t-value for every residual and the corresponding p-value. We report the number of observations with p-values ≤ 0.05 . In addition, we applied a Bonferroni-Holm correction (corrected for number of observations) and report observations with Bonferroni-Holm corrected p-values ≤ 0.05					

TableS3.3



TableS3.4. Model selection for the complete sample. The table displays the p-values of the predictors in the multivariate logistic regression models and the model fit by means of Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC). In each row the highest p-value is marked bold. The corresponding predictor is removed from the subsequent model. Italic QIC values indicate a worsening of model fit.

	time	age	sex	LOI	LOH D	CRP	peP	AVE	HADSA	QIC ^a
Model 1	.079	.036	.099	.129	.503	.083	.091	.001	.055	405.416
Model 2	.078	.025	.100	.125		.060	.103	.001	.060	402.428
Model 3	.086	.013	.101			.017	.110	.001	.075	402.366
Model 4	.091	.020	.116			.009		<.001	.027	403.381
Model 5^b	<i>.093</i>	<i>.023</i>				.014		<.001	<i>.030</i>	<i>404.379</i>
Model 6	.089	.015				.025	.128	.001	.081	403.527
Model 7		.016				.023	.138	<.001	.082	403.135
Model 8		.024				.013		<.001	.031	403.930

^a smaller values indicate a better model fit

^b at this stage the iterative approach according to Hosmer and Lemeshow (Bursac et al., 2008) stops

time= time point (12 vs 6 months after ICU discharge), **LOI**=length of ICU stay, **LOH D**= length of hospital stay – length of ICU stay, **CRP**=c reactive protein, **peP**=pre-existing pain, **AVE**=average pain after ICU discharge ≥ 4 (11 point numeric rating scale), **HADSA**=anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale before ICU-admission, **QIC**= Quasi Likelihood under Independence Model Criterion

TableS3.5. Model selection for the complete sample **with interaction term** between pre-existing pain (yes) and anxiety subscale (≥ 8 vs. < 8) of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The table displays the p-values of the predictors in the multivariate logistic regression models and the model fit by means of Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC). In each row the highest p-value is marked bold. The corresponding predictor is removed from the subsequent model. Italic QIC values indicate a worsening of model fit.

	time	age	sex	LOI	LOH D	CRP	peP	AVE	HADSA	pePxHADSA	QIC ^a
Model 1	.074	.056	.098	.175	.500	.092	.886	.001	.815	.107	406.753
Model 2	.074	.054	.099	.181	.505	.090		.001	.840	.024	404.018
Model 3	.074	.054	.099	.187	.507	.074		.001		.001	401.345
Model 4	.073	.037	.101	.180		.072		.001		.001	397.977
Model 5^b	<i>.079</i>	<i>.020</i>	<i>.100</i>			.021		.001		.001	<i>397.321</i>
Model 6	.082	.022				.033		<.001		.002	398.374
Model 7		.021	.090			.020		.001		.002	396.912
Model 8		.024				.031		<.001		.002	398.056

^a smaller values indicate a better model fit

^b at this stage the iterative approach according to Hosmer and Lemeshow (Bursac et al., 2008) stops

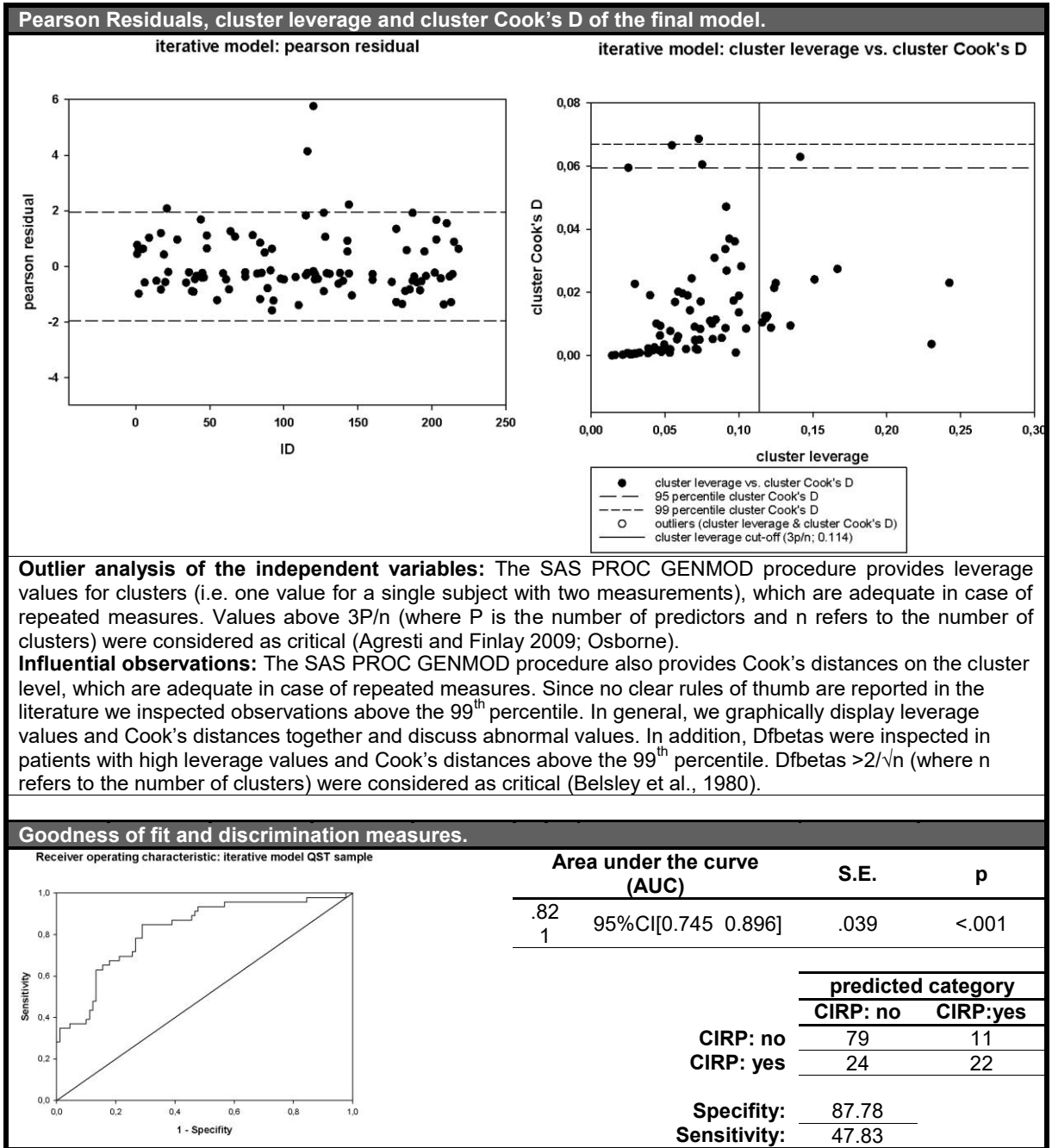
time= time point (12 vs 6 months after ICU discharge), **LOI**=length of ICU stay, **LOH D**= length of hospital stay – length of ICU stay, **CRP**=c reactive protein, **peP**=pre-existing pain, **AVE**=average pain after ICU discharge ≥ 4 (11 point numeric rating scale), **HADSA**=anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale before ICU-admission, **peP x HADSA**=interaction of peP and HADSA, **QIC**= Quasi Likelihood under Independence Model Criterion

3.3 Regression diagnostics and model selection: QST-subsample

TableS3.6

Sufficient events per independent variable.					
	number of events	number of independent variables		ratio	interpretation
full multivariate	44	8		5.5	insufficient
final model	44	5		8.8	insufficient*
* in simulation studies in models, especially with significant associations, 5-9 event per variable seem to be sufficient (Vittinghoff and McCulloch 2007)					
Conformity with linear gradient for continuous variables in the final model.					
	β	S.E.	Wald	df	p
APACHE II X Ln(APACHE II)	-0.16	0.26	0.36	1	0.547
CRP X Ln(CRP)	0.15	0.61	0.06	1	0.808
significant values indicate a violation of this assumption					
Evaluation of multicollinearity of the variables in the final model.					
variable	VIF		rating		
Gender	1.075		fulfilled		
APACHE-II	1.231		fulfilled		
C-reactive protein	1.236		fulfilled		
Average pain after ICU discharge	1.073		fulfilled		
Small fiber deficits	1.075		fulfilled		
Bootstrapped (n=1000, bias-corrected and accelerated bootstrap confidence intervals) regression coefficients of the final model.					
predictor	(unit)	original	bias	95%CI	
Intercept		0.39	0.96	0.06	2.33
Gender	(male)	0.37	0.95	0.12	1.04
APACHE-II		0.90	0.99	0.77	1.00
C-reactive protein	(mg/l/100)	1.79	1.03	0.96	3.33
Average pain after ICU discharge	(≥ 3 NRS)	6.25	1.12	2.29	17.70
Small fiber deficits	(yes)	2.99	1.05	1.00	10.30
Number (n) and percent (%) of the pearson residuals with absolute values >1.96 of the final model.					
	n	%			
abs(x)>1.96	4	3.03			
Bonferroni-Holm corrected	2	1.52			
The Pearson-residuals from the final models were saved. Because these are approximately normally distributed we obtained the t-value for every residual and the corresponding p-value. We report the number of observations with p-values ≤ 0.05 . In addition, we applied a Bonferroni-Holm correction (corrected for number of observations) and report observations with Bonferroni-Holm corrected p-values ≤ 0.05					

TableS3.7



TableS3.8. Model selection for the subsample of patients who underwent Quantitative Sensory Testing. The table displays the p-values of the predictors in the multivariate logistic regression models and the model fit by means of Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC). In each row the highest p-value is marked bold. The corresponding predictor is deleted in the subsequent model. Italic QIC values indicate a worsening of model fit.

	time	sex	LOI	APA	CRP	peP	AVE	SFD	QIC^a
Model 1	.337	.021	.258	.026	.081	.083	<.001	.034	142.204
Model 2	.335	.024		.044	.021	.108	<.001	.022	141.760
Model 3		.025		.038	.020	.111	<.001	.023	140.776
Model 4^b		.041		.041	.022		<.001	.031	<i>141.667</i>

^a smaller values indicate a better model fit

^b at this stage the iterative approach according to Bursac and colleagues stops (Bursac et al., 2008)

time= time point (12 vs 6 months after ICU discharge), **LOI**=length of ICU stay, **APA**=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, **CRP**=c reactive protein, **peP**=pre-existing pain, **AVE**=average pain after ICU discharge ≥ 4 (11 point numeric rating scale), **SFD**=small fiber deficits in Quantitative Sensory Testing, **QIC**= Quasi Likelihood under Independence Model Criterion

TableS3.9. Comparisons of model 3 and model 4.

		Model 3			Model 4				
		OR	95%CI		p	OR	95%CI		p
Intercept		0.31	0.06	1.68	.176	0.39	0.08	1.83	.233
Sex	(male)	0.32	0.12	0.86	.025	0.37	0.14	0.96	.041
APACHE-II		0.90	0.81	0.99	.038	0.90	0.81	1.00	.041
C-reactive protein	(mg/dl)	1.80	1.10	2.94	.020	1.79	1.09	2.95	.022
Pre-existing pain^a	(yes)	2.17	0.84	5.64	.111				
Average pain after ICU discharge^b	(≥ 4 NRS)	5.70	2.33	13.96	<.001	6.25	2.57	15.17	<.001
Small fiber deficits	(yes)	3.23	1.18	8.85	.023	2.99	1.11	8.11	.031

^a the p-value was above 0.1 but removing of the predictor resulted in a worse model fit

^b NRS=11 point numeric rating scale (0=no pain, 10=worst pain): subjects with NRS<4 are the reference group

sample: in total 132 datasets from 81 subjects were entered in the analysis

Supplement 4 Comparisons of patients with or without QST

TableS4. Baseline comparisons of patients with or without Quantitative Sensory Testing (QST). Descriptive statistics (n=number, %=percent, $Q_{1\beta}$ =1st and 3rd Quantile) of the clinical variables and variables used as predictors in the logistic regression models are displayed. Significant differences in χ^2 -tests (p_{χ^2}) or Mann-Whitney-U tests (p_{M-W-U}) are printed bold.

		QST: no		QST: yes			p_{χ^2}	
		n	%	n	%			
CIRP	(yes)	40	32.52	28	34.57		.761	
Time	(6M)	120	60.91	77	39.09			
	(12M)	104	65.41	55	34.59			
Sex	(female)	35	28.46	23	28.40		.993	
Sepsis	(yes)	18	14.63	23	28.40		.016	
Surgery		111	90.24	74	91.36		.789	
Pre-existing pain	(yes)	39	31.71	35	43.21		.095	
Average pain after ICU discharge	(≥ 4 NRS)	51	41.46	37	45.68		.552	
HADS: anxiety (baseline)	(≥ 8)	40	32.52	26	32.10		.950	
HADS: depression (baseline)	(≥ 8)	43	34.96	32	39.51		.510	
		median	Q ₁	Q ₃	median	Q ₁	Q ₃	p_{M-W-U}
Age	(years)	66.59	58.12	73.92	64.08	56.08	69.08	.018
BMI	(kg/m ²)	26.67	24.09	29.42	25.80	23.46	29.37	.385
LOS_{ICU}	(weeks)	0.76	0.55	1.15	0.68	0.50	1.39	.634
LOS_{Hospital} – LOS_{ICU}	(weeks)	1.30	0.90	2.29	1.85	1.15	2.64	.009
CCCI		4.00	3.00	6.00	4.00	3.00	5.00	.065
APACHE-II		16.00	13.00	21.00	16.00	12.25	20.00	.488
Mechanical ventilation	(days)	0.37	0.23	2.13	0.60	0.22	2.05	.167
C-reactive protein	(mg/cl)	2.00	1.46	2.52	1.81	1.38	2.56	.588

APACHE-II=acute physiology and chronic health evaluation, **BMI**=body mass index, **CCCI**=Charlson Combined Comorbidity Index, **CIRP**=chronic intensive care-related pain, **LOS_{Hospital}**=length of hospital stay, **LOS_{ICU}**=length of ICU stay, **LOS_{Hospital} – LOS_{ICU}**=difference between **LOS_{Hospital}** and **LOS_{ICU}**

Supplement 5 Baseline data on Health Related Quality of life and adjusted data for 6 and 12 months after ICU discharge

TableS5. Baseline rows (BL): Raw means and 95% confidence intervals (95%CI) for baseline SF-36 component summaries and domains (4 weeks before ICU admission). Significant p-values (p) of the independent t-tests comparing patients with or without chronic intensive care-related pain (CIRP) are printed bold.

6M/12M rows: Adjusted means (respective baseline value, age, sex) and 95%CI of SF-36 component summaries and domains 6 and twelve months after ICU discharge. Significant p-values (p) of the contrasts comparing patients with or without CIRP are printed bold.

		CIRP: yes			CIRP: no			p
		mean	95%CI		mean	95%CI		
PCS	BL	37.43	34.43	40.44	41.72	37.24	41.62	.290
	6M	33.23	30.93	35.53	43.04	39.97	43.47	<.001
	12M	33.94	31.46	36.43	55.33	41.13	44.96	<.001
PF	BL	55.01	46.44	63.58	63.21	49.28	61.39	.951
	6M	48.07	41.76	54.38	64.54	58.09	68.32	<.001
	12M	50.73	44.06	57.40	42.97	59.29	69.79	<.001
RP	BL	38.73	28.20	49.26	50.35	35.40	50.54	.518
	6M	25.43	17.10	33.76	61.05	42.36	58.35	<.001
	12M	23.17	13.91	32.44	69.49	52.82	69.28	<.001
BP	BL	55.65	48.05	63.24	75.21	64.04	74.95	.004
	6M	50.22	44.29	56.14	76.07	71.10	79.32	<.001
	12M	48.51	41.87	55.15	52.07	70.48	81.65	<.001
GH	BL	46.27	40.68	51.86	57.44	48.05	56.09	.097
	6M	44.47	40.15	48.78	57.72	54.34	60.54	<.001
	12M	47.13	42.20	52.07	47.23	54.00	61.44	.001
MCS	BL	44.52	41.36	47.68	50.98	45.04	49.42	.160
	6M	47.11	44.36	49.85	50.70	49.15	52.81	.013
	12M	46.08	43.11	49.05	49.87	48.65	52.74	.008
VT	BL	46.55	40.24	52.86	62.04	45.15	54.59	.410
	6M	46.04	41.40	50.68	60.02	58.20	65.88	<.001
	12M	47.11	41.42	52.81	72.85	56.24	63.80	<.001
SF	BL	67.25	59.81	74.70	78.15	67.85	77.86	.209
	6M	63.20	56.30	70.10	79.46	73.85	82.46	<.001
	12M	62.52	54.58	70.45	66.41	74.84	84.09	<.001
RE	BL	60.09	49.32	70.87	69.97	58.79	74.02	.342
	6M	55.63	45.54	65.73	74.17	62.19	77.76	.022
	12M	43.26	30.67	55.86	63.75	65.64	82.69	<.001
MH	BL	57.68	51.22	64.13	74.55	59.53	67.97	.111
	6M	65.21	60.18	70.23	73.18	71.31	77.80	.001
	12M	67.06	61.49	72.62	41.72	69.61	76.75	.057

CIRP: yes =chronic intensive care-related pain (**nCIRP**=new chronic intensive care-related pain + **mCIRP**=mixed chronic intensive care-related pain) **CIRP: no** = **all others** (**CNIRP**=chronic non-Intensive care-related pain + **pain free**=patients without chronic pain)

PCS=Physical Component Summary, **PF**=Physical Functioning, **RP**=Role Physical, **BP**=Bodily Pain, **GH**= General Health
MCS=Mental Component Summary, **VT**=Vitality, **SF**=Social Functioning, **RE**=Role Emotional, **MH**=Mental Health

Supplement 6 Health Related Quality of Life for patient subgroups.

TableS6.1. Baseline rows (BL): Raw means and 95% confidence intervals (95%CI) for baseline SF-36 component summaries and domains (4 weeks before ICU admission). **6M/12M rows:** Adjusted means (respective baseline values, age, sex) and 95%CI of SF-36 component summaries and domains 6 and twelve months after ICU discharge. P-values were adjusted for 3 group comparisons using Scheffe's method. Significant p-values are printed bold.

		CIRP: yes				Pain free				CNIRP			
		mean	95%CI		p _{pain free} ¹	p _{CNIRP} ²	mean	95%CI		p _{CNIRP} ³	mean	95%CI	
PCS	BL	37.43	34.43	40.44	.072	.091	41.85	39.49	44.20	<.001	31.55	27.28	35.81
	6M	33.02	30.72	35.33	<.001	.028	43.12	41.22	45.03	.008	37.83	34.77	40.88
	12M	33.66	31.19	36.14	<.001	.125	45.56	43.77	47.36	<.001	37.89	34.35	41.44
PF	BL	55.01	46.44	63.58	.627	.118	60.28	53.41	67.16	.017	39.17	28.11	50.23
	6M	47.80	41.49	54.11	<.001	.064	64.84	59.29	70.39	.334	58.75	51.02	66.47
	12M	50.26	43.59	56.93	<.001	.167	66.68	61.37	71.98	.393	60.41	51.50	69.32
RP	BL	38.73	28.20	49.26	.381	.401	48.21	39.56	56.87	.052	25.83	11.64	40.02
	6M	25.21	16.98	33.45	<.001	.083	52.82	43.70	61.94	.547	43.56	28.87	58.25
	12M	22.94	13.69	32.20	<.001	.005	65.72	56.74	74.71	.239	51.17	35.97	66.38
BP	BL	55.65	48.05	63.24	<.001	.453	76.29	70.61	81.96	<.001	47.30	36.38	58.22
	6M	49.53	43.80	55.27	<.001	.394	82.25	78.31	86.20	<.001	56.17	48.27	64.08
	12M	47.38	40.95	53.81	<.001	.799	87.68	83.84	91.52	<.001	51.40	41.23	61.57
GH	BL	46.27	40.68	51.86	.070	.866	54.68	50.07	59.28	.075	43.56	35.96	51.16
	6M	44.36	40.09	48.62	<.001	.024	58.68	55.23	62.13	.336	53.93	48.27	59.59
	12M	47.02	42.12	51.92	<.001	.278	59.69	55.69	63.70	.259	53.61	47.03	60.19
MCS	BL	44.52	41.36	47.68	.288	.928	47.73	45.23	50.22	.738	45.61	41.03	50.20
	6M	47.10	44.36	49.84	.025	.493	51.43	49.47	53.39	.605	49.62	46.26	52.97
	12M	46.04	43.09	49.00	.030	.131	50.80	48.55	53.05	.990	50.54	47.15	53.93
VT	BL	46.55	40.24	52.86	.246	.328	53.55	48.16	58.95	.020	37.83	29.31	46.35
	6M	45.90	41.31	50.48	<.001	.035	63.94	59.79	68.08	.155	56.63	49.66	63.59
	12M	46.84	41.33	52.35	<.001	.065	62.13	57.93	66.34	.118	55.77	50.32	61.22
SF	BL	67.25	59.81	74.70	.189	.833	75.77	70.10	81.43	.138	63.33	53.23	73.43
	6M	63.11	56.21	70.01	<.001	.058	78.95	74.35	83.56	.808	75.96	67.53	84.38
	12M	62.41	54.49	70.32	<.001	.054	81.01	76.04	85.98	.560	76.22	68.07	84.37
RE	BL	60.09	49.32	70.87	.585	.947	67.35	58.77	75.93	.912	63.33	46.65	80.01
	6M	55.59	45.54	65.65	.062	.435	71.15	62.32	79.97	.852	66.61	52.68	80.53
	12M	43.20	30.62	55.78	<.001	.054	76.82	67.74	85.90	.649	68.21	51.57	84.85
MH	BL	57.68	51.22	64.13	.116	.979	65.96	61.17	70.75	.210	56.53	48.01	65.06
	6M	65.13	60.13	70.14	.001	.535	76.41	72.89	79.93	.045	69.11	63.76	74.46
	12M	66.84	61.36	72.33	.089	.467	74.00	70.17	77.83	.787	71.73	65.68	77.79

CIRP=chronic intensive care-related Pain, CNIRP=chronic non-intensive-care-related Pain, pain free=no chronic pain condition

PCS=Physical Component Summary, PF=Physical Functioning, RP=Role Physical, BP=Bodily Pain, GH= General Health, MCS=Mental Component Summary, VT=Vitality, SF=Social Functioning, RE=Role Emotional, MH=Mental Health

¹ CIRP: yes vs. pain free | ² CIRP: yes vs. CNIRP | ³ pain free vs. CNIRP

TableS6.2. Baseline rows (BL): Raw means and 95% confidence intervals (95%CI) for baseline SF-36 component summaries and domains (4 weeks before ICU admission). **6M/12M rows:** Adjusted means (respective baseline values, age, sex) and 95%CI of SF-36 component summaries and domains 6 and twelve months after ICU discharge. P-values were adjusted for 3 group comparisons using Scheffe's method. Significant p-values are printed bold

		nCIRP					mCIRP				CNIRP			pain free					
		mean	95%CI		p ₁ ^{pain free}	p _{mCIRP} ²	p _{CNIRP} ³	mean	95%CI		p ₄ ^{pain free}	p _{CNIRP} ⁵	mean	95%CI		p ₆ ^{pain free}			
PCS	BL	43.62	39.40	47.85	.899	<.001	.001	31.42	28.14	34.70	<.001	.999	37.72	27.28	35.81	.001	41.85	39.49	44.20
	6M	33.24	29.42	37.06	<.001	.998	.342	32.81	30.47	35.16	<.001	.059	37.86	34.62	40.82	.018	43.24	41.33	45.15
	12M	35.68	32.66	38.70	<.001	.105	.820	30.30	26.98	33.62	<.001	.016	39.17	34.30	41.43	.001	45.63	43.84	47.43
PF	BL	69.57	57.75	81.39	.589	.006	.006	40.85	30.21	51.49	.038	.998	58.45	28.11	50.23	.034	60.28	53.41	67.16
	6M	48.03	38.79	57.27	.010	.999	.416	47.53	39.83	55.23	.001	.198	60.38	50.45	66.45	.470	65.20	59.69	70.71
	12M	56.28	48.87	63.68	.079	.025	.917	40.14	31.20	49.09	<.001	.010	25.83	51.34	69.42	.587	66.87	61.57	72.17
RP	BL	57.14	41.64	72.65	.767	.006	.035	20.83	9.04	32.63	.013	.973	43.27	11.64	40.02	.098	48.21	39.56	56.87
	6M	26.57	15.00	38.15	.004	.992	.358	24.05	13.03	35.08	<.001	.196	51.06	28.65	57.89	.712	53.10	43.97	62.23
	12M	29.51	17.47	41.55	<.001	.255	.166	12.15	-0.09	24.40	<.001	.001	47.30	35.81	66.31	.395	65.93	56.95	74.90
BP	BL	73.37	63.67	83.07	.966	<.001	.005	38.42	29.91	46.93	<.001	.665	56.02	36.38	58.22	<.001	76.29	70.61	81.96
	6M	49.24	40.29	58.19	<.001	.999	.752	49.89	42.81	56.97	<.001	.701	51.39	48.10	63.94	<.001	82.46	78.50	86.41
	12M	52.18	44.18	60.19	<.001	.223	.999	39.62	30.60	48.65	<.001	.395	43.56	41.18	61.61	<.001	87.80	83.97	91.63
GH	BL	57.58	49.78	65.37	.933	.001	.099	35.28	29.03	41.53	<.001	.523	54.01	35.96	51.16	.131	54.68	50.07	59.28
	6M	43.38	37.23	49.52	<.001	.975	.100	45.31	39.64	50.99	.001	.174	53.69	48.35	59.66	.558	58.62	55.18	62.06
	12M	46.19	39.61	52.76	.006	.964	.471	48.56	42.25	54.86	.035	.736	45.61	47.07	60.30	.463	59.65	55.63	63.66
MCS	BL	49.90	46.19	53.60	.858	.007	.603	39.29	34.79	43.80	.010	.254	49.63	41.03	50.20	.886	47.73	45.23	50.22
	6M	46.12	42.73	49.51	.046	.873	.529	48.09	44.36	51.81	.450	.941	50.61	46.27	53.00	.814	51.40	49.45	53.35
	12M	45.68	42.19	49.17	.096	.983	.251	46.88	42.02	51.73	.550	.655	37.83	47.24	53.99	.999	50.77	48.52	53.01
VT	BL	58.14	49.59	66.69	.847	.004	.021	35.28	27.55	43.01	.005	.984	56.64	29.31	46.35	.040	53.55	48.16	58.95
	6M	45.71	39.41	52.01	<.001	.999	.162	46.08	40.12	52.04	<.001	.135	55.79	49.62	63.67	.312	63.91	59.76	68.05
	12M	46.30	39.48	53.13	.001	.994	.209	47.78	39.29	56.27	.029	.436	63.33	50.34	61.23	.246	62.11	57.89	66.32
SF	BL	82.86	74.15	91.56	.658	<.001	.057	52.08	42.30	61.87	.001	.465	76.04	53.23	73.43	.225	75.77	70.10	81.43
	6M	60.86	51.85	69.87	.005	.921	.105	65.36	55.74	74.97	.084	.423	76.39	67.66	84.43	.939	78.95	74.34	83.55
	12M	62.63	52.88	72.38	.010	.999	.194	62.40	49.67	75.14	.073	.354	63.33	68.20	84.59	.790	80.96	75.99	85.93
RE	BL	77.14	64.08	90.20	.733	.017	.660	43.52	28.16	58.88	.054	.345	66.59	46.65	80.01	.979	67.35	58.77	75.93
	6M	54.00	40.44	67.57	.207	.990	.645	57.21	43.28	71.14	.399	.821	68.31	52.72	80.45	.952	71.26	62.45	80.07
	12M	46.25	29.85	62.65	.012	.938	.307	38.47	20.41	56.53	.003	.119	56.53	51.63	85.00	.837	76.88	67.79	85.96
MH	BL	68.46	59.78	77.13	.967	.005	.292	47.19	38.91	55.48	.002	.507	69.14	48.01	65.06	.345	65.96	61.17	70.75
	6M	62.76	56.34	69.18	.002	.754	.509	67.50	60.84	74.16	.117	.983	71.94	63.79	74.49	.102	76.44	72.95	79.92
	12M	67.89	61.49	74.29	.438	.980	.839	65.69	57.10	74.29	.362	.669	37.72	65.90	77.99	.944	73.97	70.17	77.76

nCIRP=new Intensive care-related Pain, mCIRP=mixed Intensive care-related Pain, CNIRP=chronic non-Intensive care-related Pain, pain free=no chronic pain condition

PCS=Physical Component Summary, PF=Physical Functioning, RP=Role Physical, BP=Bodily Pain, GH= General Health, MCS=Mental Component Summary, VT=Vitality, SF=Social Functioning, RE=Role Emotional, MH=Mental Health

¹ nCIRP vs. pain free | ² nCIRP vs. mCIRP | ³ nCIRP vs. CNIRP | ⁴ mCIRP vs. pain free | ⁵ mCIRP vs. CNIRP | ⁶ CNIRP vs. pain free

Supplement 7 Post-hoc analyses for surgery

The number of admissions to the operating room is defined as admission to the operating room for major surgical procedures (German modification of the International Classification of Procedures in Medicine, 5-xx codings).

TableS7.1. Number of admissions to the operating room for the complete sample (all) and for patients with or without chronic intensive care-related pain (CIRP).

admissions	All		CIRP: yes		CIRP: no	
	n	%	n	%	n	%
0	19	9.31	6	8.82	13	9.56
1	117	57.35	36	52.94	81	59.56
2	38	18.63	10	14.71	28	20.59
3	14	6.86	7	10.29	7	5.15
4	6	2.94	3	4.41	3	2.21
5	3	1.47	2	2.94	1	0.74
7	3	1.47	2	2.94	1	0.74
8	1	0.49	0	0.00	1	0.74
9	1	0.49	1	1.47	0	0.00
≥10	2	0.98	1	1.47	1	0.74

TableS7.2. Descriptive statistics (n=number, %=percent) of the surgical variables (admissions to operating room) used as predictors for the existence of chronic intensive care-related pain (CIRP). In total 356 datasets from 204 subjects were entered in the analysis. The Odds ratio (OR), 95%CI and p-values (p) resulting from the univariate logistic regression models are shown. Significant p-values are printed bold.

Variable	Category ^a	Time	All		CIRP:yes		CIRP: no		OR	95%CI	p	
			n	%	n	%	n	%				
SURyn	[0 vs. >0]	6M	179	90.86	59	90.77	120	90.91	1.28	0.48	3.45	.622
		12M	143	89.94	43	93.48	100	88.50				
SUR_dichL1 ^b	[>1 vs. 0-1]	6M	64	32.49	24	36.92	40	30.30	1.78	1.01	3.12	.045
		12M	47	29.56	21	45.65	26	23.01				
SUR_dichL2	[>2 vs. 0-2]	6M	28	14.21	15	23.08	13	9.85	3.37	1.64	6.93	.001
		12M	22	13.84	13	28.26	9	7.96				
SUR_dichL3	[>3 vs. 0-3]	6M	15	7.61	8	12.31	7	5.30	3.20	1.31	7.86	.011
		12M	15	9.43	9	19.57	6	5.31				
SUR_cat1	[none]	6M	18	9.14	6	9.23	12	9.09				<i>reference</i>
		12M	16	10.06	3	6.52	13	11.50				
	[1]	6M	115	58.38	35	53.85	80	60.61	1.03	0.37	2.85	.954
		12M	96	60.38	22	47.83	74	65.49				
	[2]	6M	36	18.27	9	13.85	27	20.45	1.02	0.33	3.21	.966
		12M	25	15.72	8	17.39	17	15.04				
	[>2]	6M	28	14.21	15	23.08	13	9.85	3.46	1.10	10.91	.034
		12M	22	13.84	13	28.26	9	7.96				
SUR_cat2	[0-1]	6M	133	67.51	41	63.08	92	69.70				<i>reference</i>
		12M	112	70.44	25	54.35	87	76.99				
	[2]	6M	36	18.27	9	13.85	27	20.45	1.00	0.48	2.07	.998
		12M	25	15.72	8	17.39	17	15.04				
	[>2]	6M	28	14.21	15	23.08	13	9.85	3.37	1.61	7.06	.001
		12M	22	13.84	13	28.26	9	7.96				

In univariate analysis the **number of admissions to the operating room (continuous)** was associated with a higher risk for CIRP (OR: 1.13, 95%CI: 0.94, 1.37, p=.193). Because of the p-value ≤0.250 it was entered in the multivariate model (see TableSX.3). It was deleted in the first step of the backward deletion procedure (p=0.787).

^a refers to the number of admissions to the operating

^b This variable was deleted in the first step of the backward deletion procedure in multivariate analysis (p=0.741).

TableS7.3. Model selection for the dichotomous variable SUR_dichL2 (number of admissions to operating room: >2 vs. 0-2). The table displays the p-values of the predictors in the multivariate logistic regression models and the model fit by means of Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC). In each row the highest p-value is marked bold. The corresponding predictor is removed from the subsequent model. Italic QIC values indicate a worsening of model fit.

	time	age	sex	LOI	LOH D	CRP	peP	AVE	HADSA	pePxHADSA	SURdichL2	QIC ^a
Model 1	.082	.062	.102	.367	.686	.161	.923	.001	.692	.121	.111	403.623
Model 2	.076	.091	.099	.445	.667	.159		.001	.701	.033	.110	400.912
Model 3	.075	.091	.098	.460	.666	.174		.001		.001	.117	398.486
Model 4	.075	.079	.098	.476		.162		.001		.001	.091	395.584
Model 5	.078	.069	.099			.104		.001		.001	<i>.042</i>	393.193
Model 6	.087	.069	.120					.001		.001	.010	394.069
Model 7^b	.091	.074						.001		.001	.011	394.508

^a smaller values indicate a better model fit

^b at this stage the iterative approach according to Hosmer and Lemeshow (Bursac et al., 2008) stops

time= time point (12 vs 6 months after ICU discharge), LOI=length of ICU stay, LOH D= length of hospital stay – length of ICU stay, CRP=c-reactive, protein, peP=pre-existing pain, AVE=average pain after ICU discharge ≥ 4 (11 point numeric rating scale), HADSA=anxiety subscale of the Hospital, Anxiety and Depression Scale before ICU-admission, peP x HADSA=interaction of peP and HADSA, SURdichL2=number of admissions to operating, room (>2 vs. 0-2), QIC= Quasi Likelihood under Independence Model Criterion

TableS7.4. Comparison of model 5 and 7. The Odds ratio (OR), 95%CI and p-values (p) resulting from the multivariate logistic regression models are shown.

	Model 5				Model 7			
	OR	95%CI		p	OR	95%CI		p
<i>Intercept</i>	0.86	0.12	6.02	.880	0.96	0.15	6.16	.966
Time		(6M)						
	0.72	0.50	1.04	.078	0.73	0.51	1.05	.091
Age		(years)						
	0.98	0.95	1.00	.069	0.98	0.95	1.00	.074
Sex^a		(male)						
	0.59	0.32	1.10	.099				<i>not modelled</i>
C-reactive protein^a		(mg/dl)						
	1.30	0.95	1.79	.104				<i>not modelled</i>
Average pain after ICU discharge^b		(≥ 4 NRS)						
	2.69	1.49	4.85	.001	2.85	1.57	5.16	.001
pePxHADSA		(yes yes)						
	3.35	1.60	7.02	.001	3.19	1.57	6.50	.001
SURdichL2		(>2 vs. 0-2)						
	2.40	1.03	5.59	.042	2.92	1.27	6.68	.011

^a the p-values were above 0.1 but removing of the predictors resulted in a worse model fit

^b NRS=11 point numeric rating scale (0=no pain, 10=worst pain): subjects with NRS<4 are the reference group

peP=pre-existing pain, HADSA=anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale before ICU-admission

peP x HADSA=interaction of peP and HADSA, SURdichL2=number of admissions to operating room (>2 vs. 0-2)

TableS7.5. Model selection for the dichotomous variable SUR_dichL2 (number of admissions to operating room: >2 vs. 0-2) for the **subsample of patients who underwent Quantitative Sensory Testing**. The table displays the p-values of the predictors in the multivariate logistic regression models and the model fit by means of Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC). In each row the highest p-value is marked bold. The corresponding predictor is removed from the subsequent model. Italic QIC values indicate a worsening of model fit.

	time	sex	LOI	APA	CRP	peP	AVE	SFD	SURdichL2	QIC ^a
Model 1^a	.356	.021	.429	.036	.174	.116	.000	.037	.238	142.699
Model 2^a	.357	.022		.053	.111	.144	.000	.025	.146	141.473
Model 3^a		.023		.049	.114	.148	.000	.026	.137	140.415
Model 4^a		.041		.057	.125		.000	.036	.075	140.558
Model 5^{a,c}		.044		.114			.000	.041	.009	141.876
Model 6		.059					.000	.071	.017	143.005

^a the number of events per independent variable is insufficient in the model (n=44)

^b smaller values indicate a better model fit

^c at this stage the iterative approach according to Hosmer and Lemeshow (Bursac et al., 2008) stops: >20% change in remaining regression coefficients

time= time point (12 vs 6 months after ICU discharge), **LOI**=length of ICU stay, **APA**=APACHE-II, **peP**=pre-existing pain, **AVE**=average pain after ICU discharge ≥ 4 (11 point numeric rating scale), **SFD**=small fiber deficits in Quantitative Sensory Testing, **SURdichL2**=number of admissions to operating room (>2 vs. 0-2), **QIC**= Quasi Likelihood under Independence Model Criterion

TableS7.6. Model selection for the dichotomous variable SUR (number of admissions to operating room: continuous) for **subsample of patients who underwent Quantitative Sensory Testing**. The table displays the p-values of the predictors in the multivariate logistic regression models and the model fit by means of Quasi Likelihood under Independence Model Criterion (QIC). In each row the highest p-value is marked bold. The corresponding predictor is removed from the subsequent model. Italic QIC values indicate a worsening of model fit.

	time	sex ^a	LOI	APA	CRP	peP	AVE	SFD	SUR	QIC ^b
Model 1a	.309	.035	.644	.059	.340	.072	.000	.028	.095	142.291
Model 2^a	.293	.037		.078	.315	.074	.000	.021	.053	140.083
Model 3^a	.295	.041		.119		.063	.000	.023	.001	139.492
Model 4^a		.046		.109		.067	.000	.023	.001	138.737
Model 5^{a,c}		.050				.082	.000	.038	.004	139.881

^a the number of events per independent variable is insufficient in the model (n=44)

^b smaller values indicate a better model fit

^c at this stage the iterative approach according to Hosmer and Lemeshow (Bursac et al., 2008) stops

time= time point (12 vs 6 months after ICU discharge), **LOI**=length of ICU stay, **APA**=APACHE-II, **peP**=pre-existing pain, **AVE**=average pain after ICU discharge ≥ 4 (11 point numeric rating scale), **SFD**=small fiber deficits in Quantitative Sensory Testing, **SUR**=number of admissions to operating room (continuous), **QIC**= Quasi Likelihood under Independence Model Criterion

TableS7.7. The Odds ratio (OR), 95%CI and p-values (p) resulting from the multivariate logistic regression model with **patients who underwent Quantitative Sensory Testing** is shown.

		Model 5			
		OR	95%CI		p
Intercept		0.28	0.05	1.69	0.165
Sex	(male)	0.35	0.12	0.98	0.046
APA^a	(mg/dl)	0.93	0.85	1.02	0.109
peP	(yes)	2.46	0.94	6.46	0.067
Average pain after ICU discharge^b	(≥4NRS)	6.07	2.44	15.06	0.000
SFD	(yes)	3.23	1.17	8.89	0.023
SUR	(number)	1.41	1.14	1.75	0.001

^a the p-values were above 0.1 but removing of the predictors resulted in a worse model fit

^b NRS=11 point numeric rating scale (0=no pain, 10=worst pain): subjects with NRS<4 are the reference group

APA=APACHE-II, **peP**=pre-existing pain, **SFD**=small fiber deficits in Quantitative Sensory Testing,

SUR=number of admissions to operating room (continuous)

References

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical care medicine* 1992;20: 864-874.
- Agresti A and Finlay B. *Statistical methods for the social sciences*. 4th. Upper Saddle River, N.J.: Pearson Prentice Hall. 2009.
- Bagley SC, White H, Golomb BA. Logistic regression in the medical literature: Standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol* 2001;54: 979-985.
- Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. Detecting Influential Observations and Outliers. In: *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity*. Hoboken NJ USA: John Wiley & Sons; 1980; 6-84.
- Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code for Biology and Medicine* 2008;3.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 1987;40: 373-383.
- Field AP. *Discovering statistics using SPSS : (and sex, drugs and rock 'n' roll)*. 3rd. Los Angeles: SAGE Publications. 2009.
- Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. Third edition /.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985;13: 818-829.
- Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010;151: 598-605.
- Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmuhlen J, Flor H, Geber C, Hugel V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uceyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;150: 439-450.
- Myers RH. *Classical and modern regression with applications*. 2nd. Boston: PWS-KENT. 1990.
- Osborne JW. *Best practices in logistic regression* SAGE Publications. 2014.

- Ottenbacher KJ, Ottenbacher HR, Tooth L, Ostir GV. A review of two journals found that articles using multivariable logistic regression frequently did not report commonly recommended assumptions. *J Clin Epidemiol* 2004;57: 1147-1152.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Medical care* 2005;43: 1130-1139.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hugel V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006a;123: 231-243.
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006b;10: 77-88.
- Vittinghoff E and McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007;165: 710-718.