

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin

**Inzidenz neuropathischer Schmerzen nach Orchidektomie  
und geschlechtsangleichender Operation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Kugel, Andreas Josef**

**2020**

Dekan: Prof. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Grasshoff

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Rausch

Tag der Disputation: 03.02.2020

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	3
1.1 Transsexualismus .....	4
1.2 Geschlechtsangleichende Operation .....	6
1.2.1 Voraussetzungen .....	6
1.2.2 Technik der geschlechtsangleichenden Operation .....	6
1.3 Inguinale Orchidektomie .....	8
1.4 Chronische Schmerzen nach Operationen .....	9
1.5 Psychologie und Verarbeitung chronischer Schmerzen .....	10
1.6 Phantomschmerzen .....	13
1.6.1 Das Phänomen Phantomschmerz .....	13
1.6.2 Klinischer Befund .....	14
1.6.3 Epidemiologie .....	15
1.6.4 Pathophysiologie .....	15
1.6.5 Behandlungsoptionen .....	20
1.7 Fragestellung .....	22
2 Patienten und Methoden .....	24
2.1 Fallgruppen .....	24
2.2 Flussdiagramm .....	25
2.3 Fragebogen .....	25
2.4 Statistik .....	27
3 Ergebnisse .....	29
3.1 Demographische Daten .....	29
3.2 Algesiologischer Befund vor der Operation .....	31
3.2.1. Schmerzlokalisierung vor der Operation und schmerzbedingte Beeinträchtigung der Sexualfunktion .....	31
3.2.2 Schmerzintensität vor der Operation .....	32
3.3 Phantomschmerz .....	34
3.3.1 Phantomschmerz Hoden .....	34
3.3.2 Phantomschmerz Penis .....	36
3.3.3 Schmerzstärke der Phantomschmerzen .....	37
3.3.4 Verlauf und Veränderungen der Phantomschmerzen .....	38
3.4 Phantomgefühl Hoden und Penis .....	39

3.4.1 Phantomgefühl Hoden .....	39
3.4.2 Phantomgefühl Penis .....	40
3.4.3 Phantomempfinden direkt postoperativ .....	40
3.4.4 Größe Phantomhoden, Störung der Sexualfunktion .....	41
3.5 Postoperative Schmerzen .....	41
3.5.1 Häufigkeit von postoperativen Schmerzen im Verlauf .....	41
3.5.2 Chronische postoperative Schmerzen .....	43
3.5.3 Schmerzstärke postoperativer Schmerzen .....	44
3.5.4 Lokalisation postoperativer Schmerzen .....	45
3.6 Neuropathischer Schmerz – Auswertung des PainDetect Fragebogens .....	46
3.7 Periduralkatheter .....	47
3.7.1 Periduralkatheter und chronischer Phantomschmerz .....	47
3.7.2 Periduralkatheter und chronischer Schmerz .....	47
3.8 Einfluss von präoperativem Schmerz auf chronischen Phantomschmerz und auf chronischen postoperativen Schmerz .....	49
3.9 Schmerzbewältigung FESV .....	51
3.9.1 Kognitive Schmerzbewältigung .....	51
3.9.2 Behavioriale Schmerzbewältigung .....	52
3.9.3 Psychische Beeinträchtigung .....	54
4 Diskussion .....	56
4.1 Datenerhebung .....	56
4.2 Demographie .....	57
4.3 Präoperativer Schmerzstatus .....	59
4.4 Phantomschmerzen und Phantomsensationen nach der Operation .....	61
4.5 Schmerzen nach der Operation .....	65
4.6 Periduralkatheter, postoperative Schmerzen und Phantomschmerzen .....	66
4.7 Präoperative Schmerzen .....	67
4.8 Schmerzverarbeitung FESV .....	67
4.9 Forschungsausblick .....	69
5 Zusammenfassung .....	70
6 Literaturverzeichnis .....	72
8 Erklärung zum Eigenanteil .....	79

## 1 Einleitung

Phantomschmerzen sind ein häufiges und viel untersuchtes Phänomen nach Amputation von Gliedmaßen. Ihre genaue Pathogenese und die funktionellen und strukturellen Veränderungen im Bereich des somatosensorischen Kortex sind bisher nur lückenhaft beschrieben. Phantomschmerzen treten bei 60-80% der Amputierten auf (Nikolajsen & Lindvig, 2001). Auch der Verlust von viszeralen Organen ist mit Phantomschmerzen assoziiert. So zeigte Pühse 2010 eine Prävalenz von 53% für Phantomgefühl und von 25% für Phantomschmerzen im Bereich des Hodens nach inguinaler Tumororchidektomie (Puhse et al., 2010). Als Risikofaktoren werden unter anderem schon vor der Operation bestehende Schmerzen, aber auch psychische Aspekte wie Depressivität oder Katastrophisieren beschrieben (Hill, Niven, & Knussen, 1995).

Unter vollkommen anderen Voraussetzungen als die Entfernung eines tumorös veränderten Hodens erfolgt die geschlechtsangleichende Operation vom männlichen zum weiblichen Geschlecht bei transsexuellen Frauen. Bei dieser Operation entfernt man Teile des Penis und beide Hoden und es wird eine aufwändige plastisch chirurgische Umwandlung in ein weibliches Genitale durchgeführt. Das operative Trauma ist im Vergleich zu einer Orchidektomie größer. Im Unterschied zur Tumorchirurgie wird dieser Eingriff aber ausdrücklich gewünscht, die amputierten Gewebe werden abgelehnt bzw. als nicht zum eigenen Körper zugehörig empfunden und erscheinen somit nicht als Verlust. Es muss ein aufwändiges juristisches Verfahren vor der Durchführung des Eingriffes durchlaufen werden.

In unserer Studie sollte die Inzidenz von Phantomschmerzen und chronischen Schmerzen bei chirurgischer Geschlechtsumwandlung vom männlichen in das weibliche Geschlecht im Vergleich zur inguinalen Tumororchidektomie untersucht werden. Die Gruppe der Patienten mit Tumororchidektomie fungiert dabei als Kontrollgruppe zur Stichprobe der Patientinnen, die sich einer Geschlechtsangleichung zum weiblichen Geschlecht unterzogen haben.

## 1.1 Transsexualismus

Das schon seit dem Altertum bekannte Phänomen von Personen mit wechselnden Geschlechterrollen bekam Anfang des 20. Jahrhunderts mit der erstmals vorhandenen Möglichkeit medizinischer Behandlung eine neue Bedeutung. Vorher waren die Begriffe Transsexualität und Transvestitismus praktisch gleichbedeutend gewesen. Transsexuelle Menschen identifizieren sich nicht mit ihrem angeborenen äußerlichen Geschlecht. Die WHO definiert Transsexualität als den Wunsch, als Angehöriger des anderen Geschlechts zu leben und anerkannt zu werden. Laut ICD-10 handelt es sich als Geschlechtsidentitätsstörung um eine Persönlichkeits- und Verhaltensstörung (F64.0). In der 2018 vorgestellten und voraussichtlich ab 2022 gültigen ICD-11 hingegen findet sich Transsexualität nicht mehr unter dem Begriff „Störung“. Transsexualität wird als medizinischer Zustand unter dem Überbegriff „sexueller Gesundheitszustand“ („sexual health condition“) geführt und als „Geschlechtsinkongruenz“ bezeichnet (ICD-11). So soll einer Stigmatisierung entgegengewirkt werden. Eine Befragung aus dem Jahr 2015 ergab, dass Betroffene stärker unter der sozialen Ausgrenzung leiden als an den direkten Folgen ihrer Transsexualität (Robles et al., 2016).

Transsexualität betrifft sowohl Frauen mit physisch männlichem Geschlecht (Transfrauen) als auch Männer mit physisch weiblichem Geschlecht (Transmänner). Die vorliegende Arbeit bezieht sich im Folgenden auf Transfrauen, die sich häufig als Frauen mit transsexueller Vergangenheit oder einfach nur als Frauen bezeichnen. Beim Transsexualismus passt das gefühlte Körperbild nicht zum tatsächlich vorhandenen physischen. Dieses Missverhältnis führt zur Beeinträchtigungen der physischen und psychischen Gesundheit sowie des sozialen Lebens (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2013). Häufig, allerdings nicht zwangsläufig, entsteht aus diesem Konflikt der Wunsch nach einer psychologischen und hormonellen Behandlung und in letzter Konsequenz nach einer geschlechtsangleichenden Operation. Eine belgische Untersuchung aus dem Jahr 2006 ergab für Transsexualität eine Prävalenz von 1.12900 von männlich zu weiblich und von 1:33800 für weiblich zu männlich (De Cuypere et al., 2007). Es ist davon auszugehen, dass sich die gesellschaftliche Akzeptanz von Transsexualität in verschiedenen Kulturen deutlich unterscheidet und sich auch im Lauf der Zeit geändert

hat. So sind auch die unterschiedlichen Zahlen verschiedener Untersuchungen zur Häufigkeit erklärbar, da vor allem in religiös und konservativ geprägten Gesellschaften eine hohe Dunkelziffer anzunehmen ist. Für Transsexualität männlich zu weiblich finden sich Zahlen von 1:2900 in Singapur (Tsoi, 1988) über 1:37000 in Schweden (Walinder, 1968) und 1:42000 in Deutschland (Weitze & Osburg, 1996) bis hin zu 1:100000 in den Vereinigten Staaten von Amerika (Pauly, 1968).

Die Ursachen von Geschlechtsinkongruenz und Transsexualität sind unklar, eine komplexe multifaktorielle biopsychosoziale Genese wird angenommen (Saleem & Rizvi, 2017).

MRT-Untersuchungen bestätigten sowohl funktionelle als auch strukturelle neuroanatomische Unterschiede des Gehirns zwischen den Geschlechtern sowie auch zwischen transsexuellen und nicht transsexuellen Personen (Mohammadi & Khaleghi, 2018). Luders untersuchte zum Beispiel die graue Substanz von Männern, Frauen und männlich zu weiblich Transsexuellen und konnte signifikante Unterschiede in 22 verschiedene Hirnregionen nachweisen. In fast allen dieser Regionen fand er bei Frauen das größte Volumen. Das Volumen des Putamens, welches zu den Basalganglien gehört und feinmotorische Bewegungsabläufe reguliert, war jedoch bei den männlich zu weiblich Transsexuellen am größten, während die sonstige graue Substanz derjenigen der Männer gleich. Er folgerte, dass das Putamen von männlich zu weiblich Transsexuellen dem weiblichen Putamen gleicht (Luders et al., 2009).

Transsexualismus scheint mit einer erhöhten Rate psychiatrischer Erkrankungen assoziiert zu sein, Menschen mit Diagnosen wie Schizophrenie oder Autismus haben eine höhere Prävalenz von Geschlechtsinkongruenz (Judge, O'Donovan, Callaghan, Gaoatswe, & O'Shea, 2014).

Eine italienische Studie zeigte, dass traumatische Kindheitserlebnisse wie Misshandlung und sexueller Missbrauch bei Transsexuellen häufiger als in der Normalbevölkerung vorkommen (Bandini et al., 2011).

Depressionen sind bei Transsexuellen häufiger, die Suizidrate ist erhöht und Substanzmissbrauch kommt häufiger vor (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2013; Garcia-Vega, Camero, Fernandez, & Villaverde, 2018).

Eine weitere Hypothese zur Genese von Transsexualität benennt den Einfluss endokrin wirksamer Chemikalien, vor allem Phthalaten, welche verbreitet als Weichmacher in Kunststoffen vorkommen. Sie könnten zu einer erhöhten fetalen Testosteronexposition und so zu einer Störung der embryonalen Sexualentwicklung beitragen (Dickerson, Cunningham, Patisaul, Woller, & Gore, 2011).

Schließlich wird auch eine genetische Ursache diskutiert, basierend auf Zwillings- und Geschwisterstudien. So scheint die männlich zu weibliche Transsexualität mit Veränderungen des Genes CYP17 assoziiert zu sein (Bentz et al., 2008; Coolidge, Thede, & Young, 2002).

## **1.2 Geschlechtsangleichende Operation**

### **1.2.1 Voraussetzungen**

Die geschlechtsangleichende Operation von Mann zu Frau ist ein umfangreicher chirurgischer Eingriff in einer sensiblen und schmerzempfindlichen Körperregion. Die Operation selbst ist neben der Diagnosestellung, einer begleitenden Psychotherapie, einer gelebten mindestens einjährigen Testphase in der neuen Geschlechterrolle und einer weiblichen Hormonbehandlung der chirurgische Teilaspekt im Gesamtprozess der Geschlechtsangleichung. Da sie unumkehrbar ist, bedarf es deshalb eines umfassenden medizinischen und administrativen Protokolls. Vor ihrer Durchführung müssen rechtliche Voraussetzungen erfüllt sein, die sich in den einzelnen Ländern unterscheiden. In Deutschland wird der Vorgang durch das 1980 verabschiedete „Gesetz über die Änderung der Vornamen und die Feststellung der Geschlechtszugehörigkeit in besonderen Fällen“ (Transsexuellengesetz – TSG) geregelt.

### **1.2.2 Technik der geschlechtsangleichenden Operation**

Bei der geschlechtsangleichenden Operation steht der Operateur vor der Herausforderung, ein ästhetisch ansprechendes weibliches Genitale zu formen, mit dem der Geschlechtsverkehr gut möglich ist. Darüber hinaus sollte das Gewebe auch nerval



intakt sein, um der Patientin ein befriedigendes Sexual- und Orgasmuserleben zu ermöglichen.

Im Folgenden wird die OP-Technik beschrieben, wie sie in Tübingen praktiziert wird (Amend, Seibold, Toomey, Stenzl, & Sievert, 2013).

Die Operation findet in Allgemeinanästhesie statt. Zur peri- und postoperativen Schmerztherapie wird vor Narkoseeinleitung in einigen Zentren ein lumbaler Periduralkatheter angelegt. Der Patient befindet sich zunächst in Rückenlage. Über einen Schnitt in der Mittellinie des Skrotums wird eine beidseitige Orchidektomie durchgeführt. Über einen subcoronalen umlaufenden Schnitt wird die Penishaut einschließlich ihrer oberflächlichen Faszie bis zur Penisbasis freipräpariert. Die Vorhaut wird bei nicht Beschnittenen belassen. Der „gehäutete“ Penis wird nun durch den Schnitt im Scrotum hindurchgezogen. Das dorsale Gefäß-/Nervenbündel mit anhängender Glans wird vorsichtig von den Schwellkörpern freipräpariert. Die durch einen Katheter geschiente Urethra wird ebenfalls vom Schwellkörper getrennt, um nach Entfernung des Katheters am Meatus von der Glans abgetrennt zu werden. Die so freipräparierten anatomischen Strukturen des Penis werden während der Umlagerung des Patienten in die Steinschnittlagerung im Skrotum mit feuchten Tüchern bedeckt verwahrt.

In Steinschnittlagerung wird die Skrotale Inzision in Richtung Perineum und in Richtung Penisbasis vertikal erweitert. Die Urethra wird weiter mobilisiert bis zum Durchtritt durch den Beckenboden. Wenn das Gefäß-/Nervenbündel komplett freigelegt ist, werden die Schwellkörper soweit wie möglich am unteren Schambeinast abgesetzt und reseziert. Dies hat zum einen den Vorteil einer leichteren Blutstillung, da die Gefäßversorgung der Schwellkörper leicht zu identifizieren und zu unterbinden ist, zum anderen wird einer möglichen Verengung der Neovagina bei sexueller Erregung durch noch vorhandenes Schwellkörpergewebe vorgebeugt. Es erfolgt eine scharfe Inzision ins Perineum für den Austritt der Urethra.

Im darauf folgenden Schritt formt der Operateur die Neovagina. Mittels stumpfer Präparation wird ein Raum zwischen Prostata und Rektum geschaffen, die eigentliche Neovagina wird aus peniler Haut gebildet, die in den geschaffenen Raum gestülpt wird. Die noch vorhandene Resturethra wird aufgeschlitzt und zur Erweiterung des neovaginalen Hautschlauches in diesen eingenäht. Mittels zweier Nähte wird die

Neovagina am Ligamentum sakroiliacale fixiert.

Der Mons pubis wird nun aus Teilen der unteren Bauchwand und Unterhautfettgewebe gebildet. Nun wird aus der über das Gefäß-/Nervenbündel vaskularisierten und innervierten Glans die Neoklitoris geformt und im Bereich der früheren Penisbasis auf Hautniveau fixiert. Zum Neomeatus wird das proximale Ende der Urethra. Er wird distal der Neoklitoris platziert. Die kleinen Schamlippen werden aus Gewebe des Penischaftes geformt, die großen Schamlippen aus Skrotalhaut. Um die Tiefe der Neovagina zu erhalten wird für 6 Tage ein Phantom eingeführt, die Urindrainage erfolgt für 4 bis 5 Tage über einen urethralen und einen suprapubischen Katheter.

Häufig muss in einem zweiten Eingriff eine kosmetische Korrekturoperation, zum Beispiel eine Reduktion der Labien, durchgeführt werden (Amend, Seibold, Toomey, Stenzl, & Sievert, 2013).

### **1.3 Inguinale Orchidektomie**

Bei Verdacht auf malignen Hodentumor wird die Indikation zur inguinalen Orchidektomie gestellt. Der Eingriff wird in Vollnarkose oder Spinalanästhesie in Rückenlage durchgeführt. Ein Periduralkatheter zur perioperativen Schmerztherapie gehört nicht zum anästhesiologischen Standard. Der Schnitt erfolgt einen Zentimeter oberhalb des Leistenbandes parallel zu diesem. Nach Darstellung der Externusaponeurose wird die V. epigastrica superficialis ligiert oder koaguliert. Die Externusaponeurose wird vom äußeren Leistenring im Faserverlauf bis auf Höhe des inneren Leistenringes gespalten, hier muß der N. ilioinguinalis geschont werden. Der Samenstrang wird stumpf zirkulär bis zum inneren Leistenring präpariert. Der Hoden kann nun aus dem Skrotum mobilisiert werden, es erfolgt die Ligatur und Durchtrennung des Gubernaculum testis. Bei sicher malignem Befund erfolgt nun die radikale Orchidektomie, der Samenstrang wird bis zum Peritonealsack präpariert, die Gefäße und der Samenstrang werden getrennt ligiert und abgesetzt.

## 1.4 Chronische Schmerzen nach Operationen

Dieses Phänomen entsteht bei 10-50% aller Patienten nach operativen Eingriffen der Hernienchirurgie, der Bypasschirurgie und nach Brust- und Thoraxchirurgischen Operationen. Als wahrscheinlichste Ursache werden iatrogene Nervenverletzungen postuliert (Kehlet, Jensen, & Woolf, 2006). Chronischer postoperativer Schmerz (CPSP „chronic postsurgical pain“) wurde von Macrae wie folgt definiert: Vorhergehender operativer Eingriff, persistierende Schmerzen für mindestens zwei Monate, Ausschluss anderer Schmerzursachen wie chronische Infektion oder persistierende Malignität und Schmerz nicht als Folge vorbestehender Probleme. Der letzte Punkt wurde jedoch als eine unscharfe Grauzone erkannt (Macrae, 2001). Macrae fand in seiner Metaanalyse chronische postoperative Schmerzen bei 13-17% der Patienten nach Brustkrebsoperationen und bei 22% nach Thorakotomien. Neuere Arbeiten wählen längere Untersuchungszeiträume. In einer großen europäischen Beobachtungsstudie in elf Ländern wurden 3120 Patienten 6 und 12 Monate nach ihrer Operation untersucht. Komplette Datensätze konnten von 1044 bzw. 889 Patienten erfasst werden. Hier wurde nach 12 Monaten eine Inzidenz von 11,8% für mittlere bis starke und von 2,2% für starke chronische postoperative Schmerzen ermittelt (Fletcher et al. 2015). In dieser Studie zeigten sich bei 35- 57% der Patienten Zeichen von neuropathischen Schmerzen. Die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten korrelierte mit der Schmerzstärke und dem Vorhandensein neuropathischer Schmerzen. Als Risikofaktoren für die Entstehung von CPSP wurden hier orthopädische Eingriffe, eine chronische Schmerzsituation präoperativ und ein prozentual zeitlich lang andauerndes, hohes Schmerzniveau am Operationstag identifiziert. So war eine 10%ige Zunahme der Zeit mit starken Schmerzen am OP-Tag mit einer 30%igen Zunahme von chronischen postoperativen Schmerzen assoziiert. Van den Ven et. al identifizierten als Risikofaktor für den CPSP einen hohen präoperativen Analgetikabedarf, was auch auf eine präoperative Schmerzsituation schließen lässt (Van de Ven & John Hsia, 2012).

Mithilfe präoperativer Screening- Tests wurde evaluiert, ob psychologische und soziale Verstärker zu einer Schmerzchronifizierung beitragen. So konnte eine Korrelation zwischen dem Grad der Neigung zu „Katastrophisieren“ (übertriebener Pessimismus bezüglich des Ergebnisses der Operation) und der Inzidenz von CPSP gezeigt werden. Angst, fehlende Unterstützung im Umfeld der Patienten und eine übertriebene

Schmerzreaktion auf experimentelle Schmerzreize scheinen ebenso das Risiko für CPSP zu erhöhen (Kehlet, Jensen, & Woolf, 2006; Theunissen, Peters, Bruce, Gramke, & Marcus, 2012).

In einer systematischen Literaturrecherche unter Einschluss von 281 Studien wurde die neuropathische Komponente des chronischen postoperativen Schmerzes untersucht. Hier zeigte sich eine hohe Prävalenz neuropathischer Schmerzen vor allem nach Thorax- und Brustchirurgie (66- bzw. 68%), nach Leistenhernien (31%) und nach Knie- oder Hüftendoprothetik (6%) (Haroutiunian, Nikolajsen, Finnerup, & Jensen, 2013).

Mechanismen, die zur Entstehung und Chronifizierung neuropathischer Schmerzen führen, scheinen auch bei nicht nachweisbarer manifester Nervenschädigung eine Rolle bei der Entstehung von CPSP zu spielen. Einer dieser Mechanismen ist die zentrale Sensibilisierung in Form von synaptischer Plastizität auf Rückenmarksebene. Durch chirurgische und postoperative mechanische sowie humorale Stimuli kommt es zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und zur Aktivierung von Gliazellen und dadurch zu einer Schmerzverstärkung. Zentrale Sensibilisierung zeigt sich klinisch in einer messbaren Hyperalgesie, die mit einem nachweislich erhöhten Risiko für CPSP assoziiert ist (Martinez et al., 2012).

## **1.5 Psychologie und Verarbeitung chronischer Schmerzen**

Am Beginn einer chronischen Schmerzerkrankung steht meist ein auslösendes Ereignis, zum Beispiel eine Verletzung, eine Operation oder ein entzündlicher Prozess. Nach akutem Beginn sind an der Aufrechterhaltung der Symptomatik und an der Chronifizierung des Geschehens verschiedene psychosoziale und neurophysiologische Prozesse beteiligt (Coderre, Katz, Vaccarino, & Melzack, 1993). Zentralnervöse Veränderungen können Betroffene sowohl für schmerzhaftere Reize sensibilisieren, wobei verschiedene Lernprozesse sowie kognitive und affektive Faktoren als Modulatoren eine Rolle spielen. Normalerweise kommt es nach wiederholten schmerzhaften Reizen zu einer Gewöhnung oder Habituation an diese und zu einer nachlassenden Schmerzreaktion. Bei chronischen Schmerzpatienten tritt hingegen häufig eine Sensibilisierung ein (Woolf & Mannion, 1999).

Fordyce geht in seinem Chronifizierungsmodell davon aus, dass ein für das Umfeld sichtbar auffälliges Schmerzverhalten wie Stöhnen, Hinken oder Klagen Schmerzen steigern kann, indem es über größere Zuwendung und Aufmerksamkeit zu einer positiven Verstärkung führt. Eine negative Verstärkung wird zum Beispiel mit kurzzeitiger Schmerzlinderung durch Medikamente oder körperlicher Schonung erreicht. Auch das Fehlen gesundheitsförderlichen Verhaltens wie körperliche oder soziale Aktivität führt zu einer Zunahme chronischer Schmerzen. Durch diese erlernten Prozesse kann es zu einer Konservierung von Schmerzereignissen auch ohne nozizeptiven Reiz kommen und Schmerzverhalten, was ursprünglich durch einen direkten Schmerzreiz herbeigeführt wurde, kann nun auch durch andere erlernte Faktoren getriggert werden (Fordyce, 1976).

Nicht nur das Schmerzverhalten ist wirksam konditionierbar, sondern auch das subjektive Schmerzempfinden und physiologische Prozesse der Schmerzverarbeitung (Flor, 2011).

Neben der Schmerzstärke spielen auch die Bewertung und die Bewältigung der Schmerzen eine wichtige Rolle bei der Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung (*Psychological approaches to pain management*, 1996).

Erwartungen spielen eine große Rolle im Schmerzerleben und Schmerzverhalten. Die Erwartung, Schmerz positiv beeinflussen zu können, wirkt über einen Placeboeffekt schmerzlindernd. Neurophysiologische Veränderungen des Placeboeffektes betreffen das Opioidsystem sowie das dopaminerge System, während beim Noceboeffekt z.B. Cholecystokinin als Transmitter fungiert. (Klinger, Schedlowski, & Enck, 2011). Benedetti konnte zeigen, dass der analgetische Placeboeffekt wirksamer als ein starkes Analgetikum sein kann (Benedetti et al., 2003).

Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen Erwartungen und Überzeugungen, schmerzbezogene Überzeugungen haben Einfluss auf das Erleben des Schmerzes und die damit einhergehende Beeinträchtigung der Betroffenen, sowohl in emotionaler als auch in funktioneller Hinsicht (Kroner-Herwig, 2014). Ist jemand überzeugt, Arbeit verstärke seine Schmerzsymptomatik, so ist dies zum einen mit einer deutlich verringerten Arbeitsfähigkeit, zum anderen auch mit weniger allgemeiner Aktivität und höherem Vermeidungsverhalten vergesellschaftet (Vowles & Gross, 2003).

Ein wichtiges Konstrukt im Rahmen der Beeinflussung von Schmerzen (aber auch anderer Belastungen) ist die Selbstwirksamkeitsüberzeugung. Sie steht für die Gewissheit, eigene Möglichkeiten zur Beeinflussung und Kontrolle einschneidender Lebensereignisse, wie es unter anderem Schmerzen sein können, zu haben (Bandura, 1997). So korreliert ein höheres Selbstwirksamkeitserleben sowohl mit geringerer Schmerzstärke als auch mit weniger Verlust an Lebensqualität (Kroner-Herwig & Frettlöh, 2011).

Negative Erwartungen an die eigenen körperlichen Fähigkeiten sowie fehlende Kontrolle über die Schmerzsituation führen bei den Betroffenen zu Hilflosigkeit, Resignation, Inaktivität und inadäquaten Antworten auf Schmerzen und können die zentrale Sensibilisierung beeinflussen (Flor, 2011). Wenn Schmerzen als nicht beeinflussbar wahrgenommen werden, kommt es zu keinen oder nur zu passiven Bewältigungsbemühungen. Geissner konnte zeigen, dass die durch Schmerzen erlebte Beeinträchtigung und auch die Schmerzintensität eher durch die Art der (passiven) Bewältigungsstrategien oder negativen schmerzbezogenen Kognitionen wie Katastrophisieren vorausgesagt werden können als durch die Schwere der den Schmerzen zugrundeliegenden Erkrankung. Die Einschätzung des eigenen Einflusses und die so mögliche Kontrolle des Schmerzgeschehens können das Aktivitätsniveau und die schmerzbedingte Beeinträchtigung besser vorhersagen als die Angabe der Schmerzintensität und Schmerzhäufigkeit (Geissner, 1991).

Der Begriff „Coping“ steht für ein Modell, das die Verarbeitung oder den Umgang mit Stressoren oder Belastungen jeglicher Art beschreibt und auch auf Schmerzen und ihre Verarbeitung übertragen werden (Lazarus & Folkman, 1984). Es besagt, dass eine Situation erst dann zum Stressor wird, wenn sie als bedrohlich empfunden wird und der Betroffene auf dysfunktionale Weise auf sie reagiert. So kann zum Beispiel eine neu aufgetretene Schmerzsymptomatik als harmlose Überanstrengung und somit als vorübergehend oder aber als Zeichen einer schweren Erkrankung interpretiert werden. Bestimmend für eine sinnvolle Reaktion des Betroffenen ist die Gewissheit, funktionierende Strategien zur Verfügung zu haben, um die Stresssituation zu bewältigen. Coping beinhaltet konkrete Handlungen zum Zweck der Problembewältigung. Durch die Einschätzung, eine Verletzung sei wenig bedrohlich, verbunden mit der Gewissheit, selbst eine hilfreiche Aktion ausführen zu können, wird

ein konkretes Verhalten angestoßen. Günstiges Coping beeinflusst zum großen Teil die Stärke des Leidens, die Intensität des Schmerzempfindens und dadurch auch das Ausmaß der Beeinträchtigung (Kroner-Herwig, 2014). Besonders passive, vermeidende und emotional gesteuerte Copingstrategien haben einen ungünstigen Einfluss auf Schmerzen (Van Damme, Crombez, & Eccleston, 2008).

Verfahren zur Erfassung der Schmerzverarbeitung sind im deutschsprachigen Raum das Kieler Schmerz Inventar KSI, (Hasenbring, 1994) und der Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung (FESV, Geissner, 2000). Beide enthalten Subskalen. Der FESV beinhaltet z.B. Items der kognitiven und der behavioralen Schmerzverarbeitung sowie der schmerzbedingten psychischen Beeinträchtigung.

## **1.6 Phantomschmerzen**

### **1.6.1 Das Phänomen Phantomschmerz**

Das Phänomen Phantomschmerz wurde erstmals vom französischen Militärchirurgen Ambroise Paré (1510-1590) Mitte des 16. Jahrhunderts erstaunlich umfassend und genau beschrieben. Er unterschied zwischen präoperativen und charakteristisch neuen postoperativen Schmerzen, trennte Stumpfschmerzen von Phantomsensationen des abgetrennten Glieds sowie schmerzlose Phantomsensationen von Phantomschmerzen. Paré beschrieb bereits schmerzmodulierende Umstände wie das Wetter oder Massagen, die Variabilität des Verlaufs und der Schwere der Symptome sowie den Einfluss psychologischer Faktoren. Als Ursache des Symptoms postulierte Paré zwei Mechanismen: zum einen periphere Veränderungen in den Stumpfnerven und zum anderen Veränderungen im Gehirn, die später von G. Keil im Sinne eines Schmerzgedächtnisses interpretiert wurden. (Keil, 1990).

Den Ausdruck „Phantomschmerz“ („phantom limb pain“) benutzte als erster Weir Mitchell, der sich als Chirurg im Amerikanischen Bürgerkrieg mit einer Vielzahl von traumatischen Amputationen konfrontiert sah (Mitchell, 1871). Seither erschienen zahlreiche Publikationen zum Thema, wobei sich die meisten mit dem Verlust von Gliedmaßen beschäftigten. Es zeigte sich jedoch, dass Phantomschmerzen auch nach

dem Verlust anderer Körperteile und dem Verlust von inneren Organen auftreten können (Flor, 2002).

### **1.6.2 Klinischer Befund**

Auf die Amputation einer Gliedmaße folgt häufig die Empfindung, dass das abgetrennte Stück noch vorhanden ist. Diese nicht schmerzhaften Empfindungen können eine bestimmte Körperposition, Form oder Bewegung des Phantomes suggerieren und mit Temperaturempfindungen, Kribbelparästhesien, Juckreiz, elektrischen Missempfindungen oder anderen Parästhesien einhergehen (Kooijman, Dijkstra, Geertzen, Elzinga, & van der Schans, 2000). Schmerzsymptome im Phantom selbst beschreiben Betroffene sehr unterschiedlich. So können Phantomschmerzen beispielsweise als stechend, brennend, pochend oder krampfartig imponieren. Am distalen Ende des Phantomgliedes wird der Schmerz oft am stärksten empfunden. Phantomschmerz ist oftmals schwer zu unterscheiden von Schmerzen des angrenzenden Gewebes. In den meisten Fällen sind Stumpfschmerz und Phantomschmerz miteinander assoziiert (Hill, 1999; Montoya et al., 1997). Am Stumpf selbst können ebenso nichtschmerzhafte Phänomene wie Juckreiz, Krämpfe oder unwillkürliche Bewegungen auftreten.

Es ist wichtig, beim Postamputationsschmerz zwischen Wundschmerz, Stumpfschmerz und Phantomschmerz zu unterscheiden, da hier unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen und dementsprechend unterschiedliche therapeutische Maßnahmen indiziert sind (Flor, 2002).

Bei ca. 30% der von Phantomschmerz betroffenen Patienten tritt sogenanntes „Telescoping“ auf. Das betroffene Glied fühlt sich kürzer an, das Phantom wird sozusagen zum Stumpf hin- oder in manchen Fällen sogar in diesen hineingezogen. Man nimmt an, dass zentrale Umbauprozesse, Telescoping und Phantomschmerzen miteinander verknüpft sind, Telescoping also ein ungünstiger Marker bezüglich der Entwicklung und Chronifizierung von Phantomschmerzen ist (Flor, 2002; Montoya et al., 1997).

Manche Patienten mit Phantomschmerzen berichten von auf das Phantom projizierten Empfindungen bei der Berührung benachbarter Areale am Stumpf, zum Teil auch bei



Berührung entfernter Körperregionen. Es ließ sich bei wenigen sogar eine Punkt zu Punkt Korrelation feststellen (Ramachandran, Stewart, & Rogers-Ramachandran, 1992).

### **1.6.3 Epidemiologie**

Schmerzen im nicht mehr vorhandenen Körperteil treten bei 60-80% aller Amputierten auf, wobei die Prävalenz in älteren Arbeiten meist deutlich niedriger angegeben wird. Wahrscheinlich wurde dem Symptom früher weniger Bedeutung beigemessen, haben Betroffene ihre Symptome aus Scham und Angst vor Stigmatisierung verschwiegen oder allein wegen des Symptoms „Schmerz“ keinen Arzt aufgesucht (Nikolajsen & Jensen, 2001). Gründe für den Verlust von Gliedmaßen waren und sind neben traumatischen Amputationen Infektionen, Neoplasien oder zunehmend häufiger Amputationen vaskulärer Genese.

Phantomschmerzen nach dem Verlust von Gliedmaßen sind ein der breiten Öffentlichkeit bekanntes Phänomen, nicht aber nach dem Verlust viszeraler Körperteile oder Gewebe zum Beispiel nach Amputationen der weiblichen Brust, des Auges, des Rektums, bei Verlust von Zunge oder Zähnen oder bei der Amputation von Hoden oder Penis (Flor, 2002). So sind Phantomsensationen nach Mastektomie häufig und treten bei 25% der Patientinnen auf (Hansen, Kehlet, & Gartner, 2011). In einer anderen Studie lag die Prävalenz für Phantomschmerz nach Mastektomie zwölf Monate nach Operation bei 13,6% und für Phantomsensationen bei 17% (Ahmed et al., 2014).

In einer älteren Studie traten bei 10 von 81 Patienten Phantomsensationen des Hodens nach Orchidektomie auf, bei einem Patienten beidseitig, sieben Patienten berichteten hier von schmerzhaften Phantomgefühlen (Bokemeyer, Frank, Schoffski, Poliwoda, & Schmoll, 1993). Puhse fand bei einem größeren Kollektiv (539 Patienten) eine Prävalenz von 53% für Phantomgefühl und von 25% für Phantomschmerz (Puhse et al., 2010) des Hodens nach tumorbedingter Orchidektomie.

### **1.6.4 Pathophysiologie**

Phantomschmerzen werden den neuropathischen Schmerzen zugeordnet. An ihrer Entstehung sind mutmaßlich periphere und zentrale neuronale Veränderungen beteiligt.

Psychologische Faktoren beeinflussen den Verlauf und die Schwere des Symptoms. Die meisten Autoren schreiben diesen aber keine kausale Bedeutung zu (Sherman, Sherman, & Bruno, 1987). Schmerz-, Temperatur-, Berührungs- und Druckempfindungen werden über das anterolaterale System in das ZNS transportiert, wobei Schmerz und Temperatur auf Rückenmarksebene auf die Gegenseite kreuzen und über den Tractus spinothalamicus lateralis im Vorderseitenstrang über den Hirnstamm in den Thalamus und von dort unter anderem in den Gyrus postcentralis im Parietallappen ziehen, welcher den sensorischen Homunculus beherbergt. Genaugenommen werden Schmerzimpulse aus der unteren Extremität von einem peripheren Rezeptor über das erste Neuron, welches in der Hinterwurzel sitzt, auf Rückenmarksebene im Hinterhorn auf ein zweites Neuron umgeschaltet und dort von Interneuronen moduliert. Im Thalamus erfolgt die Umschaltung auf ein drittes Neuron und schließlich die Weiterleitung an verschiedene übergeordnete Zentren wie o.g. Gyros postcentralis oder aber z.B. das limbische System (Buntjen et al., 2017). Es verwundert nicht, dass eine Amputation in einem so komplexen System mit vielfältigen Signalübermittlungen ein großes Potential hat, problematische neurologische Entwicklungen zu verursachen.

Zu den peripheren Mechanismen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Phantomschmerzen zählen der initiale nozizeptive Input, der an der Stelle der Nervenschädigung generiert wird. Diese Annahme wird von der Beobachtung gestützt, dass Patienten mit vorbestehenden Schmerzen, starken perioperativen Schmerzen und starken Stumpfschmerzen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Phantomschmerzen haben. Ektope Entladungen aus Stumpfneurinomen werden hiermit in Zusammenhang gebracht (Wall & Gutnick, 1974). Bei der Durchtrennung oder Schädigung peripherer Nerven kommt es durch Reparaturmechanismen zur Aussprossung von Axonen in umliegendes Gewebe. Im verbleibenden Stumpf kann ein Neurinom aus unorganisierten, vergrößerten C-Fasern sowie demyelinisierten A-Fasern entstehen, dieses zeigt eine erhöhte Rate an Spontanaktivität (Flor, 2002). In einer Studie, in der die Opfer von traumatischen Amputationen mit bestehenden Phantomschmerzen mittels Ultraschall untersucht wurden, konnten in bis zu 50% der Fälle Neurinome am Nervenstumpf dargestellt werden. Weitere Ergebnisse waren die Darstellung von Inflammation und Ödemen im Gewebe vor allem bei Patienten, bei denen die

Amputation nicht lange zurücklag und die Darstellung von Infekten bzw. Abszessen bei Patienten nach lange zurückliegender Amputation (Aydemir, Demir, Guzelkucuk, Tezel, & Yilmaz, 2017).

Die ektopen Entladungen der verletzten Nervenendigungen und Neurinome im Amputationsstumpf werden chemisch und mechanisch generiert und verstärkt und verursachen eine hohe Entladungsrate. Dies kann nach lokaler Reizung, aber auch spontan geschehen und scheint ein Resultat der Hochregulation oder Neubildung von Natriumkanälen zu sein (Devor, Govrin-Lippmann, & Angelides, 1993). Allerdings tritt Phantomschmerz oft schon unmittelbar nach Amputationen auf, bevor sich Neurinome gebildet haben können und eine Injektion von Lokalanästhetika in den Stumpf beseitigt Phantomschmerzen nicht in jedem Fall (Birbaumer et al., 1997).

Es gibt Beobachtungen, die nahelegen, dass auch Veränderungen des zentralen Nervensystems sowohl auf Rückenmarks- als auch auf zerebraler Ebene eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Phantomphänomenen spielen. So berichteten zum Beispiel Patienten während einer Spinalanästhesie von neu aufgetretenen Phantomschmerzen, die sie vorher noch nie verspürt hatten (Schmidt, Takahashi, & de Paula Posso, 2005). Verstärkte Aktivität peripherer Nozizeptoren führt zu bleibenden Veränderungen in synaptischen Strukturen im Hinterhorn des Rückenmarks, der sogenannten zentralen Sensibilisierung (Doubell, Mannion, & Woolf, 1999). Charakteristisch sind eine erhöhte Erregbarkeit der Hinterhornneurone, eine Reduktion inhibitorischer Prozesse und strukturelle Veränderungen zentraler Nervenendigungen der primären sensorischen Neurone, der Interneurone und der Projektionsneurone. Bei dieser zentralen Sensibilisierung spielen der NMDA- Rezeptor und sein Transmitter Glutamat eine wichtige Rolle (Sandkuhler, 2000). Möglicherweise werden niederschwellige Afferenzen funktionell mit aufsteigenden Projektionsneuronen, welche nozizeptive Informationen weiterleiten, verknüpft oder inhibitorische Interneurone werden durch die schnellen Entladungen aus verletztem Gewebe zerstört und es entsteht ein überreagibles Rückenmark (Flor, 2002). Durch periphere Nervenverletzungen kann es zu einer Degeneration terminaler C-Fasern in Lamina 2 des Rückenmarks kommen. Im Verlauf kann es zur Einsprossung von A- $\beta$ -Faserendigungen in dieses Areal kommen, die hier normalerweise nicht repräsentiert sind (Woolf, Shortland, & Coggeshall, 1992). Die nun hier eingehenden Signale der A-

$\beta$ -Fasern können als Schmerzreize interpretiert oder fehlgedeutet werden und das anatomische Substrat für Allodynie sein.

Der wegen der Deafferenzierung fehlende sensorische Input könnte auch zu einer generellen Enthemmung des Rückenmarkes mit einer Reduktion GABAerger Aktivität und einer Downregulation von Opioidrezeptoren führen (Flor, 2002).

Zusätzlich relevant für die Entstehung von Phantomsensationen könnte die Übernahme von Arealen im Rückenmark sein, die vormals den deafferenzierten Körperteil repräsentiert haben. Im Tiermodell konnte eine Ausdehnung von Innervationsgebieten und eine Aktivitätsveränderung in deafferenzierten Bereichen beobachtet werden (Cook, Woolf, Wall, & McMahon, 1987). Woolf und Mannion beschreiben eine Veränderung der Neuronen bei der Fähigkeit zur Ausschüttung von Neuropeptiden wie Substanz P. Normalerweise werden diese durch C-Fasern und A-delta-Fasern exprimiert. Nach peripheren Nervenverletzungen können das jedoch auch A-beta-Fasern, die dadurch zur Übererregbarkeit des Rückenmarks bei Schmerzreizen führen können (Woolf & Mannion, 1999).

Supraspinale Mechanismen bezüglich Phantomschmerzen betreffen den Hirnstamm, den Thalamus und den Kortex (Florence & Kaas, 1995). Im Kortex spielt neuronale Plastizität eine wichtige Rolle beim Verständnis von Phantomsensationen. So konnten im primären somatosensorischen Kortex von Affen Veränderungen der funktionellen und strukturellen Architektur nach Amputation und Deafferenzierung gezeigt werden. In diesen Studien führte die Amputation von Fingern bei erwachsenen Affen zu einer Invasion angrenzender Regionen in die Repräsentationszonen der amputierten Finger (Merzenich et al., 1984). Die Ergebnisse decken sich auch mit den Beobachtungen von Ramachandran. Nach Amputationen der oberen Extremität sprossen die Neurone des im Homunculus nach Penfield benachbarten somatosensorischen Kortex, der das Gesicht repräsentiert, in die deafferenzierten Regionen ein und übernehmen sie (Ramachandran, Stewart, & Rogers-Ramachandran, 1992).

Bei Amputationen kommt es zu einem „remapping“, d.h. einer Übernahme des deafferenzierten Bereiches durch benachbarte Regionen. Diese „Kreuzverkabelung“ scheint eine wichtige Rolle für Entstehung von Phantomschmerz zu spielen. Sie kann jedoch auch in nicht rein somatosensorischen Bereichen entstehen. Sivan zeigte eine Korrelation von Phantomschmerzen und intestinalen Aktivitäten. Bei einigen Patienten

wurden Phantomschmerzen durch Defäkation oder Miktion beeinflusst, zum Beispiel nahmen bei einem Patienten mit zunehmender Blasenfüllung die Phantomschmerzen zu und nach Miktion wieder ab (Sivan, Stoppard, & Kirker, 2010).

Auch mittels Bildgebung konnte der Mechanismus der zentralen Reorganisation gezeigt werden, so konnte in mehreren Studien mittels funktioneller MRT- Untersuchungen bei Arm- oder Handamputierten eine Verschiebung der Repräsentationszone des Mundes zu der der Hand gezeigt werden. Mit der Ausdehnung der Verschiebungszone nahmen die Phantomschmerzen zu (Birbaumer et al., 1997; Flor et al., 1995; Ramachandran et al., 1992). Jiang et al. wiesen strukturelle Veränderung des Gehirnes nach Amputationen nach. Sie konnten zeigen, dass bei Patienten nach Verlust der rechten unteren Extremität eine Tendenz zur Ausdünnung der weißen Substanz im korrespondierenden linken prämotorischen Kortex bestand (Jiang et al., 2015). Preissler untersuchte mittels MRT die graue Hirnsubstanz von Patienten mit Amputationen der oberen Extremität und unterschied zwischen Patienten mit mittelschweren bis schweren Phantomschmerzen und solchen mit leichten Phantomschmerzen. Erstere hatten einen Verlust von grauer Substanz in Arealen, die an Schmerzprozessen beteiligt sind. Interessanterweise hatten die Patienten mit leichten Phantomschmerzen einen Zuwachs der grauen Substanz im visuellen System. Er stellte die Hypothese auf, dass visuelle Adaptionenmechanismen den Mangel an sensomotorischem Feedback kompensieren können und so protektiv gegen die Entwicklung schwerer Phantomschmerzen wirken (Preissler et al., 2013).

Ein weiterer Aspekt im Hinblick auf die Ätiopathogenese ist die genetische Disposition. So wird von den Autoren Young, Lariviere, & Belfer, 2012 postuliert, dass chronischer Schmerz in 30-70% eine genetische Komponente hat. Dies könnte auch die meist chronischen Phantomschmerzen betreffen. So wurden einzelne Nukleotidpolymorphismen auf den Genen GCH1 und KCNS1 entdeckt, die im Mausmodell Schmerzen verstärkten. GCH1 kodiert für Serotonin, Stickoxid und einen Katecholaminkofaktor. Eine Blockade des Gens führte zu Analgesie (Latremoliere & Costigan, 2011). Man kann folglich annehmen, dass eine stärkere GCH1 Expression eine höhere Schmerzempfindlichkeit bedingt. Das KCNS1 – Gen kodiert Untereinheiten von Kaliumkanälen und Mutationen führen zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit, wie auch bei Patienten nach Amputationen beschrieben (Srivastava, 2017).

Wie eingangs erwähnt spielen auch psychologische Faktoren eine große Rolle, so wurde früher angenommen, dass Phantomsensationen und –schmerzen ein Ausdruck ungelösten Kummers über den Verlust des Körperteils wären und somit ein psychosomatischer Ausdruck einer prämorbidem Persönlichkeit. Empirische Studien, die psychische Diagnosen bei Patienten mit Phantomschmerzen untersuchten, zeigten aber eher normale psychologische Profile (Sherman, Sherman, & Bruno, 1987). Phantomschmerz wird jedoch durch psychologische Faktoren getriggert und verstärkt. Es konnte ein Zusammenhang von psychischem Stress und dem Auftreten und der Exazerbation von Phantomschmerzschüben gezeigt werden. Hierfür machte man eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems im Sinne einer adrenergen Reaktion und einen erhöhten Muskeltonus verantwortlich (Arena, Sherman, Bruno, & Smith, 1990). Kognitive Faktoren sind für die Modulation von Phantomschmerzen ebenso relevant. Patienten, die keine adäquaten Copingstrategien besitzen oder dazu tendieren das Schlimmste zu befürchten, wenn sie mit Schmerzen konfrontiert werden, das sogenannte Katastrophisieren, leiden stärker unter ihren Schmerzen als Patienten mit guten Copingstrategien. (Hill, Niven, & Knussen, 1995).

### **1.6.5 Behandlungsoptionen**

Die Langzeitverläufe bei Patienten mit Phantomschmerzen sind sehr unterschiedlich. Bei manchen sistieren sie spontan, andere leiden Jahrzehnte unter ihren Symptomen. Die Therapie erfolgt medikamentös, adjuvant oder auch chirurgisch. Leider sind die meisten Behandlungsoptionen ineffektiv und nicht auf die mutmaßlichen, noch nicht in vollem Umfang verstandenen Mechanismen der Schmerzentstehung ausgerichtet (Sherman, Sherman, & Gall, 1980). Auch aktuelle Literaturreviews machen es schwierig, eindeutige Schlussfolgerungen bezüglich der pharmakologischen Therapie chronischer Phantomschmerzen zu ziehen. Die meisten Studien sind qualitativ nicht ausreichend und haben zu kleine Fallzahlen. Viele beschäftigen sich nicht spezifisch mit Phantomschmerzen, sondern allgemein mit neuropathischem Schmerz. Diejenigen, die sich spezifisch mit Phantomschmerzen auseinandersetzen, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. So zeigten einzig NMDA-Antagonisten beständige positive Ergebnisse (Hall & Eldabe, 2018).

In der Praxis orientiert sich die medikamentöse Therapie an der Behandlung neuropathischer Schmerzen. Hier werden meist Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opioide oder eine Kombination dieser Medikamente eingesetzt. Eine Reduktion von Phantomschmerzen konnte in kontrollierten Studien für Opioide, Kalzitonin und Ketamin gezeigt werden (Huse, Larbig, Flor, & Birbaumer, 2001; Jaeger & Maier, 1992; Nikolajsen et al., 1996). Alviar et al. fassten in einer systematischen Cochrane-analyse 2016 die Datenlage zur medikamentösen Therapie von Phantomschmerzen zusammen. Eine Schmerzlinderung zeigte sich hier nur für Opioide und NMDA-Antagonisten mit jeweils entsprechenden Nebenwirkungen. Die Daten für Gabapentin waren widersprüchlich und für Calcitonin nicht eindeutig. Für Botulinumtoxin und Amitriptylin konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden (Alviar, Hale, & Dungca, 2016). Die adjuvante Therapie beinhaltet transkutane Nervenstimulationen, Spiegeltherapie, Biofeedback, Akkupunktur und Massagen. Bei der Spiegeltherapie wird dem Patienten mithilfe der Spiegelung seiner gesunden Seite suggeriert, körperlich unversehrt zu sein. Mithilfe dieser optischen Illusion soll der kortikalen Reorganisation entgegengewirkt werden. In einem aktuellen Literaturreview wird die Spiegeltherapie als effektiv beschrieben, einschränkend wird allerdings auf die niedrige methodische Qualität der meisten Studien hingewiesen (Campo-Prieto & Rodriguez-Fuentes, 2018).

Richardson fasste 2017 die aktuelle Datenlage zur Therapie von Phantomschmerzen zusammen, er analysierte hierzu 83 Therapieformen. Insgesamt beschreibt er eine geringe Evidenz. In einer hochqualitativen Studie zeigten wiederholte transkutane Magnetstimulationen eine signifikante Schmerzreduktion nach 15 Tagen, aber keinen Unterschied nach 30 Tagen. Signifikante Ergebnisse aus Studien moderater Qualität wurden für Gabapentin, Ketamin und Morphin gezeigt. Die Spiegeltherapie und vergleichbare Methoden wurden in zwei systematischen Reviews beurteilt, es zeigte sich hier keine ausreichende Evidenz, diese Verfahren zu unterstützen (Richardson & Kulkarni, 2017).

Ein anderer Ansatz, die kortikale Reorganisation zu vermindern, ist der Einsatz von Prothesen, die ein sensorisches Feedback an den Stumpf liefern. Es konnte sowohl die Funktionalität der Prothese gesteigert, als auch Phantomschmerz reduziert werden (Dietrich et al., 2012). In eine ähnliche Richtung geht der Einsatz von Virtueller Realität. Ortiz-Catalan et al. benutzten einen myoelektrischen Sensor, um

Muskelpotentiale am Stumpf zu detektieren, so die vom Patienten geplanten Bewegungen vorherzusagen und diese dann auf einem Bildschirm durch eine virtuelle Gliedmaße durchzuführen. Es entsteht analog zur Spiegeltherapie die Illusion, nicht amputiert zu sein. Bei den 14 Teilnehmern der Studie kam es zu einer durchschnittlichen Schmerzreduktion von 50% (Ortiz-Catalan et al., 2016).

## **1.7 Fragestellung**

Wie oben gezeigt, ist der Verlust von viszeralen Organen mit Phantomschmerzen assoziiert. So wurden nach Brust- und Rektumamputationen Phantomschmerzen und Phantomsensationen als häufiges Phänomen beschrieben (Boas, Schug, & Acland, 1993; Medina Jde, Fabro, Amaral e Silva, Thuler, & Bergman, 2015; Ahmed et al., 2014). Puhse et. al demonstrierten nach inguinaler Tumororchidektomie eine Inzidenz von 53% für Phantomgefühl und von 25% für Phantomschmerzen im Bereich des Hodens (Puhse et al., 2010). Diese Arbeit wirft die Frage auf, ob die Orchidektomie unter vollkommen anderen Voraussetzungen, nämlich im Rahmen einer geschlechtsangleichenden Operation von transsexuellen Frauen, mit einer ähnlich hohen Inzidenz von Phantomschmerzen verbunden ist. Bei dieser Operation werden Teile des Penis und beide Hoden entfernt und es wird eine aufwendige plastisch-chirurgische Umwandlung in ein weibliches Genital durchgeführt. Das operative Trauma ist im Vergleich zu einer inguinalen Orchidektomie größer und somit sind auch mögliche chirurgisch bedingte Nervenverletzungen wahrscheinlicher. Im Unterschied zur Tumorchirurgie wird dieser Eingriff aber ausdrücklich gewünscht. Die amputierten Gewebe werden abgelehnt oder als nicht zum eigenen Körper zugehörig empfunden und erscheinen somit nicht als Verlust.

Für diese Studie sollte daher folgende Fragestellung untersucht werden:

Ist die Inzidenz von Phantomschmerzen und von chronischen lokalen Schmerzen bei chirurgischer Geschlechtsangleichung von männlichem an weibliches Geschlecht im Vergleich zur inguinalen Tumororchidektomie geringer?

Die Gruppe der Patienten mit Tumororchidektomie fungiert dabei als Kontrollgruppe zur Stichprobe der Patientinnen, die sich einer Geschlechtsangleichung unterzogen haben. Neben der Inzidenz für den Phantomschmerz und den chronischen lokalen



postoperativen Schmerz im Vergleich der beiden Gruppen wurden als sekundäre Untersuchungsziele das Auftreten von Phantomgefühl, die Art des Schmerzes und die Schmerzstärke definiert. Die Kompetenz zur Schmerzbewältigung wurde in unserer Stichprobe mittels des Fragebogens zur Erfassung der Schmerzverarbeitung (FESV) erhoben, der psychische, behaviorale und kognitive Fähigkeiten zur Schmerzverarbeitung beinhaltet. Auch mutmaßliche Einflussfaktoren wie präoperativ bestehende Schmerzen oder eine perioperative Periduralanästhesie waren Gegenstand unserer Untersuchung.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Fallgruppen**

Konzeption und Studiendurchführung wurden von der Ethikkommission der Universität Tübingen im August 2014 unter der Projekt-Nr. 611/2013BO2 positiv beschieden.

Zwei Patientengruppen wurden vergleichend untersucht, die Gruppe nach geschlechtsangleichender Operation (GAC) und die nach inguinaler Orchidektomie wegen eines Hodentumors (ORC). Die Patientenrekrutierung erfolgte aus der Urologischen Universitätsklinik Tübingen und der Urologischen Klinik München Bogenhausen. Aus der urologischen Klinik München Bogenhausen wurden nur Patienten nach Geschlechtsangleichender Chirurgie (GAC) in die Studie rekrutiert. Ein entsprechendes Votum der dort zuständigen Ethikkommission war zu diesem Zweck eingeholt worden.

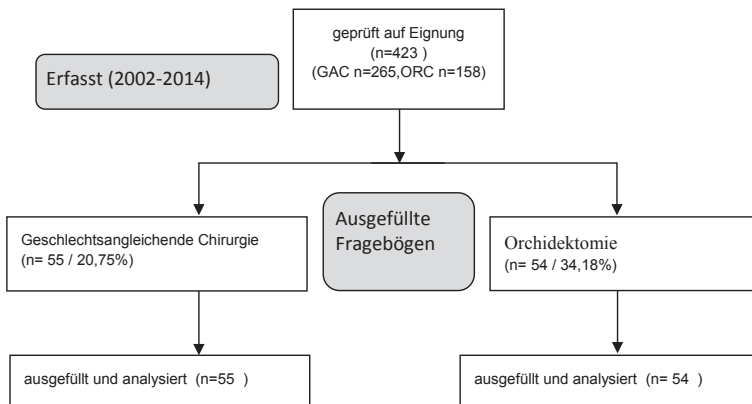
Aus dem Patientendatenmanagement ISH Med (SAP) der Universitätsklinik für Urologie Tübingen konnten wir die Fallnummern von 46 Patientinnen, die sich einer geschlechtsangleichenden Operation unterzogen hatten und von 158 Patienten nach tumorbedingter Orchidektomie identifizieren. Wir erfassten die Adressen der Patienten sowie deren Alter und die OP-Daten. Die Patienten wurden schriftlich kontaktiert. Neben der erklärenden Patienteninformation zu unserer Studie enthielt das Schreiben die vorbereiteten pseudonymisierten Fragebögen und die Einverständniserklärung zur Nutzung und Auswertung der erhobenen Daten. Alle Anschreiben mit Fragebögen und Einverständniserklärung enthielten einen adressierten frankierten Rückumschlag zum Studienzentrum der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Die Fragebogenerhebung fand einmalig statt.

Insgesamt wurden 265 transsexuelle Frauen angeschrieben, 46 davon waren in Tübingen operiert worden und 219 in München. Die Operationen hatten zwischen den Jahren 2002 und 2014 stattgefunden. Einschlusskriterien für die Untersuchung waren ein Abstand von mindestens sechs Monaten zwischen der Operation und dem Ausfüllen des Fragebogens und das Verständnis der deutschen Sprache.

Für die Gruppe der Patienten nach Orchidektomie wurden 158 Männer, die zwischen 2010 bis 2014 in Tübingen operiert worden waren, kontaktiert.

Die Pseudonymisierung erfolgte mit einer Buchstaben- und Zahlenkombination, welche mit einem Keygenerator-Programm („Random Code Generator“) erstellt wurden. Jedem Patienten wurde ein abstrakter Code zugewiesen. In einer einzigen Nachweisliste sind Codes, Patientennamen und Geburtsdatum erfasst. Zur Auswertung kamen 55 ausgefüllte Fragebögen aus der GAC-Gruppe. Das entspricht einer Rücklaufquote von 20,75% und 54 ausgefüllte Fragebögen aus der ORC-Gruppe entsprechend 34,18% Rücklauf. Die Daten der Fragebögen wurden mittels des Programmes Microsoft Access digitalisiert und anschließend zur weiteren statistischen Auswertung in eine SPSS-Datenbank überführt.

## 2.2 Flussdiagramm



## 2.3 Fragebogen

Die Patienten erhielten einen in mehrere Kategorien unterteilten Fragebogen. Diese Kategorien beinhalteten Fragen zur Demographie, zu prä- und postoperativen Schmerzen sowie Phantomschmerzen, zur Schmerzverarbeitung, zur Lebensqualität, zum Sexualleben und urologische Fragestellungen.

Das demographische Modul des Fragebogens erfasste die verschiedenen Merkmale der beiden untersuchten Gruppen und das Operationsdatum. Das Schmerzmodul bestand aus verschiedenen Items bezüglich der Inzidenz von Schmerzen vor der Operation und der Inzidenz von Schmerzen und von Phantomschmerzen nach der Operation, zum Beispiel Schmerzen im Bereich der Hoden, des Penis in der ORC-Gruppe und Schmerzen im Bereich der neuen Vulva mittels dichotomer Fragen. Die Schmerzintensität wurde zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ mittels der elfstufigen Numerischen Rating Skala (NRS) erfasst (von 0 entsprechend „kein Schmerz“ bis 10 entsprechend „maximal vorstellbare Schmerzen“). Es wurde hier jeweils unterschieden zwischen „Schmerzen bis 6 Monate nach der Operation“, „länger als 6 Monate nach der Operation andauernde Schmerzen“ und „anhaltende Schmerzen“. Zusätzlich wurde nach Phantomgefühl ohne Schmerzsensation in den genannten Regionen gefragt und es wurde erhoben, ob perioperativ eine Periduralanästhesie zur Schmerzbehandlung durchgeführt worden war.

Der PainDetect Fragebogen zur Erfassung neuropathischer Schmerzen wurde in den Fragenkatalog zur Schmerzqualität integriert. Dieser Fragebogen wurde speziell zur Detektion neuropathischer Schmerzkomponenten entwickelt und hat eine Sensitivität und Spezifität von ca. 80%. So konnten zum Beispiel bei 37% der Patienten eines Kollektivs mit lumbalen Rückenschmerzen vorwiegend neuropathische Schmerzanteile gezeigt werden (Freyenhagen, Baron, Gockel, & Tolle, 2006). Im PainDetect wird aus mehreren Fragen ein Summenscore ermittelt. Mit diesem erfolgt die Einteilung in die Kategorien „negativ“ (neuropathische Schmerzkomponente unwahrscheinlich d.h. kleiner 15%), „unklar“ (Aussage nicht eindeutig, neuropathische Schmerzkomponente kann dennoch vorhanden sein) oder „positiv“ (neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich d.h. größer 90%).

Die Kompetenz zur Schmerzbewältigung wurde mit dem von E.Geissner entwickelten Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung (FESV) erfasst, die Lizenz wurde vom Hogreve Verlag erworben. Der FESV untersucht die verschiedenen Facetten der Schmerzbewältigung, des Copingverhaltens und der schmerzbedingten psychischen Beeinträchtigung. Er unterteilt sich in neun verschiedene Dimensionen der Schmerzbewältigung. Durch Addition der Zahlenwerte der entsprechend angekreuzten Items wird ein Rohwert gebildet. Dieser Rohwert wird in Relation zu den Werten einer

Referenzstichprobe gesetzt. Die Referenzstichprobe besteht aus 400 Schmerzpatienten, die im Rahmen der Validierung des FESV im Rahmen der zentralen Erprobung des FESV getestet wurden. Dabei wurde ein T-Wert ermittelt ( $T = 50$  als Mittelwert mit einer Standardabweichung von 10). Außerdem wird ein anteiliger Prozentrang für die jeweilige Dimension im FESV angegeben (Geissner, 2000).

Angaben im FESV von Personen, die nicht unter Schmerzen leiden sind nicht sinnvoll und auswertbar, weil sie nur hypothetisches Verhalten abbilden. Aus den hier entstandenen Werten können keine Aussagen abgeleitet werden. Deshalb flossen in unsere Auswertung nur die Daten derer Patienten ein, die durch die Operation Geschlechtsangleichung (GAG) oder inguinale Orchidektomie (ORC) chronische Schmerzen entwickelten und den FESV Fragebogen vollständig beantworteten.

Ein weiteres Cluster des Fragebogens beschäftigte sich mit Angaben zur sexuellen Zufriedenheit und zu den operativen urologischen Komplikationen. Schließlich wurde die Allgemeine Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem SF 12 (Short Form -12 Fragebogen) erfasst. Die beiden letztgenannten Module des Fragebogens werden in einer Arbeit zum urologischen Outcome separat ausgewertet. Der Fragebogen wurde nach der Konzipierung auf Praktikabilität und Verständnis bei zwei Testpatientinnen geprüft und danach erneut bearbeitet. Die beiden Testpatientinnen gingen nicht in die Auswertung ein.

## **2.4 Statistik**

Vorarbeiten von Puhse et al. zeigten, dass ca. 25 % der Patienten nach einer Orchidektomie Phantomschmerzen angeben (Puhse et al., 2010). Daraus ermittelten wir unsere notwendige statistische Stichprobengröße. Als relevant wurde ein Unterschied von 20% zwischen den Gruppen Orchidektomie und geschlechtsangleichende Operation angesehen. Die Power sollte bei 80%, das Signifikanzniveau bei 5% liegen, sodass wir mindestens 40 Frauen für unsere Befragung gewinnen mussten. Insgesamt waren 55 Fragebögen von Frauen nach geschlechtsangleichender Operation und 54 Fragebögen von Männern nach Orchidektomie auswertbar.

Die demografischen Daten wurden als arithmetischer Mittelwert mit einfacher Standardabweichung oder als Prozentwert dargestellt. Der Gruppenvergleich wurde bei

den qualitativen Daten mit dem Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher) durchgeführt. Mittelwertsvergleiche quantitativer Daten erfolgten mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p = 0,05$  festgesetzt (Kennzeichnung in Schaubildern \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ , n.s. nicht signifikant). Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

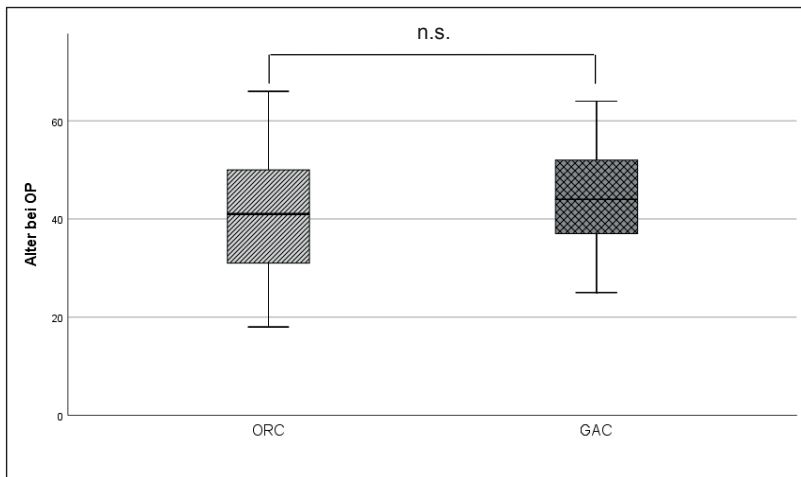
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Bei Datenerhebung betrug das Alter in der ORC-Gruppe durchschnittlich 43,69 (22-70) Jahre, in der GAC-Gruppe 48,78 (26-72) Jahre. Zum Zeitpunkt der Operation war das Durchschnittsalter bei ORC 40,65 (18-66) Jahre, bei GAC mit 44,26 (25-64) Jahren etwas höher (Tabelle 1, Abbildung 1). Das Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Operation unterschied sich nicht signifikant ( $p=0,081$ ; Tabelle 1, Abbildung 1).

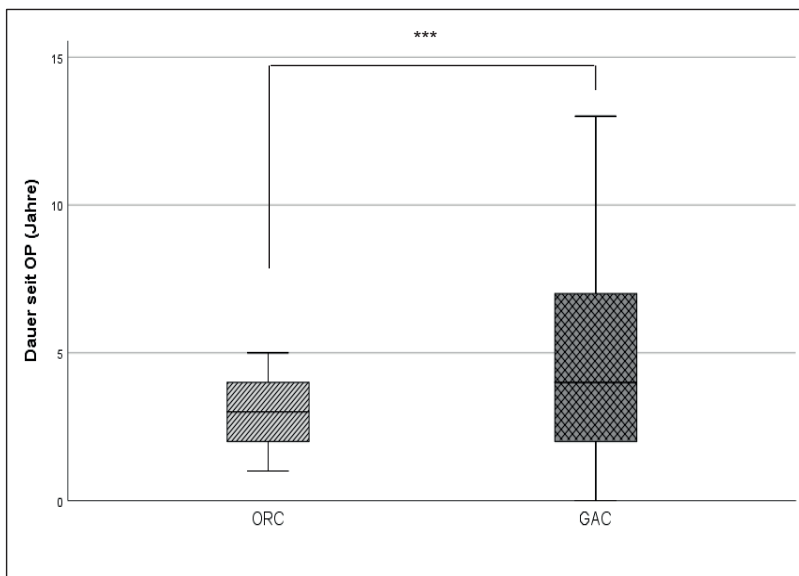
**Tabelle 1: Alter in Jahren bei Befragung bzw. bei Operation, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, m Mittelwert, N Anzahl, sd Standardabweichung**

	ORC			GAC			p
	m	N	sd	m	N	sd	
Alter bei Befragung	43,69	54	11,696	48,78	54	10,097	<b>0,017</b>
Alter bei OP	40,65	54	11,357	44,26	54	9,892	0,081



**Abbildung 1: Alter in Jahren bei der Operation, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, Mittelwertvergleich: T-Test bei unabhängigen Stichproben,  $p=0,081$**

Der Zeitraum zwischen Datenerhebung und Operation betrug in der ORC- Gruppe durchschnittlich 3,04 Jahre, in der GAC- Gruppe war er mit durchschnittlich 4,52 Jahren signifikant länger ( $p=0,001$ ; Abbildung 2).



**Abbildung 2: Zeitraum zwischen OP und Befragung in ganzen Jahren, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, Mittelwertsvergleich: T-Test bei unabhängigen Stichproben,  $p=0,001$**

Die weiteren demographischen Daten der an unserer Erhebung teilnehmenden 54 Männer nach tumorbedingter Orchidektomie (im folgenden ORC) und 55 Frauen nach geschlechtsangleichender OP (im folgenden GAC) sind in Tabelle 2 dargestellt:



**Tabelle 2: ORC Patienten nach Orchidektomie, GAC Patienten nach Geschlechtsangleichung, Angaben als Anzahl N und als Spaltenprozent**

		ORC		GAC		p
		N	(%)	N	(%)	
Familienstand	ledig	12	22,2%	17	30,9%	0,387
	geschieden	3	5,6%	13	23,6%	<b>0,013</b>
	verheiratet	32	59,3%	14	25,5%	<b>&lt;0,001</b>
	verwitwet	0	0,0%	1	1,8%	1,000
	feste Partnerschaft	7	13,0%	10	18,2%	0,599
Berufliche Situation	in Ausbildung	5	9,6%	2	3,6%	0,262
	berufstätig	43	82,7%	36	65,5%	<b>0,050</b>
	Rentner	3	5,8%	7	12,7%	0,322
	Frührentner	1	1,9%	2	3,6%	1,000
	arbeitslos	0	0,0%	7	12,7%	<b>0,013</b>
	Haushalt	0	0,0%	1	1,8%	1,000
Schulabschluss	keiner	0	0,0%	1	1,9%	1,000
	Volks-/Hauptschule	10	18,5%	16	29,6%	0,260
	Realschule	4	7,4%	11	20,4%	0,093
	Gymnasium	33	61,1%	19	35,2%	<b>0,012</b>
	andere Schule	7	13,0%	7	13,0%	1,000
Konfession	keine	13	24,1%	27	49,1%	<b>0,010</b>
	römisch-katholisch	13	24,1%	10	18,2%	0,489
	evangelisch	23	42,6%	16	29,1%	0,165
	freikirchlich	1	1,9%	0	0,0%	0,495
	muslimisch	2	3,7%	0	0,0%	0,243
	sonstige	2	3,7%	2	3,6%	1,000

## 3.2 Algesiologischer Befund vor der Operation

### 3.2.1. Schmerzlokalisierung vor der Operation und schmerzbedingte Beeinträchtigung der Sexualfunktion

Im algesiologischen Modul unseres Fragebogens wurde zunächst nach schon vor der jeweiligen Operation bestehenden Schmerzen, ihrer Lokalisation und nach schmerzbedingten Beeinträchtigungen gefragt. In der Gruppe ORC gaben 22 Personen (40,74%) präoperativ bestehende Schmerzen an, in der GAC Gruppe litten 3 Personen

(5,56%) unter präoperativen Schmerzen ( $p < 0,001$ ). Als Schmerzlokalisierung wurden vor allem die Hoden und die Leistengegend angegeben. In ihrer Sexualfunktion durch die Schmerzen beeinträchtigt waren 4 Männer der ORC-Gruppe, eine schmerzbedingte ärztliche Behandlung erhielten 6 Männer aus der ORC- Gruppe und eine Frau aus der GAC-Gruppe (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Zusammenfassung der algesiologischen Befunde vor der Operation, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, Angaben als Anzahl N und Prozentwerte in Bezug auf das Gesamtkollektiv, bei Schmerzlokalisierung Mehrfachangaben möglich**

	ORC		GAC		p
	N	%	N	%	
Schmerzen im Genitalbereich vor OP	22	40,74	3	5,56	<b>&lt;0,001</b>
Schmerz rechter Hoden	11	20,37	1	1,81	
Schmerz linker Hoden	8	14,81	1	1,81	
Schmerz Leiste	5	9,26	0	0,00	
Schmerz Glans Penis	0	0,00	1	1,81	
Unklare Schmerzlokalisierung	2	3,70	0	0,00	
Gestörte Sexualfunktion wegen Schmerz	4	7,40	0	0,00	
Ärztliche Behandlung wegen Schmerz	6	11,11	1	1,81	

### 3.2.2 Schmerzintensität vor der Operation

Es wurde die durchschnittliche und die maximale Schmerzstärke mittels einer elfstufigen NRS- Skala erfragt, wobei 0 „keine Schmerzen“ und 10 „maximal vorstellbare Schmerzen“ entspricht. In der ORC- Gruppe wurde die durchschnittliche Schmerzstärke mit NRS 3,36/10 (+/- 2,770) angegeben, in der GAC- Gruppe durchschnittlich mit NRS 1,67 (+/-1,528). Die maximale Schmerzstärke betrug bei den Patienten vor Orchidektomie NRS 5,14 (+/- 2,713), bei den Frauen vor Geschlechtsangleichung NRS 7,0 (+/- 1,0) (Tabelle 3).

Die Einschätzung der eigenen Schmerzempfindlichkeit auf einer Skala von 0 (unempfindlich) bis 10 (sehr empfindlich) ergab in beiden Gruppen einen fast identischen Mittelwert von 4,48 (ORC) bzw. 4,44 (GAC) (Tabelle 4, Abbildung 3 und 4,  $p = 0,867$ ).

Tabelle 4: durchschnittliche und maximale Schmerzstärke vor OP, NRS 0-10, allgemeine Schmerzempfindlichkeit von 0-10, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, m Mittelwert, N Anzahl, sd Standardabweichung, Mittelwertsvergleich: T-Test bei unabhängigen Stichproben

	ORC			GAC			p
	m	N	sd	m	N	sd	
Ø Schmerzstärke	3,36	22	2,770	1,67	3	1,528	0,315
max. Schmerzstärke	5,14	22	2,713	7,00	3	1,000	0,258
Allgemeine Schmerzempfindlichkeit	4,48	54	1,587	4,44	55	2,275	0,867

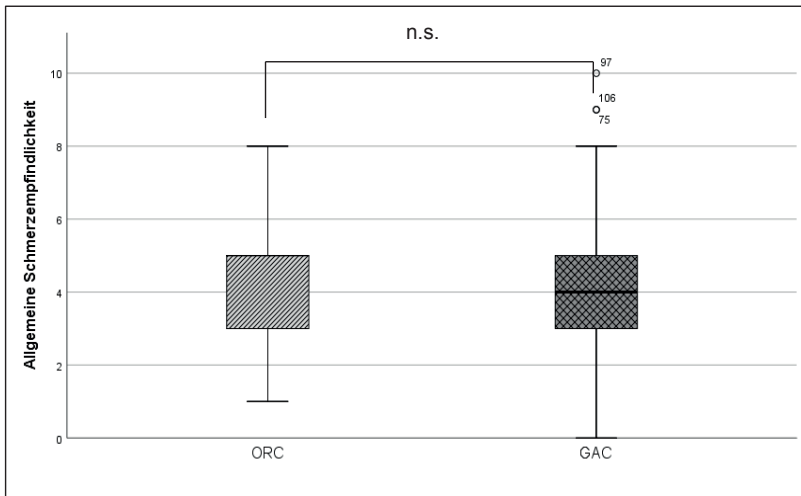


Abbildung 3: Allgemeine Schmerzempfindlichkeit von 0-10, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, Mittelwertsvergleich: T-Test bei unabhängigen Stichproben, p= 0,867

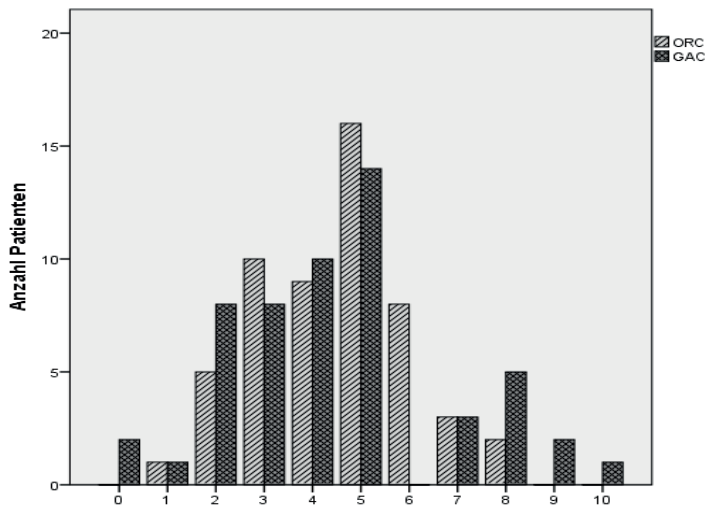


Abbildung 4: Verteilung der allgemeinen Schmerzempfindlichkeit von 0-10 mit 10 als maximale Schmerzempfindlichkeit, Anzahl, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung

### 3.3 Phantomschmerz

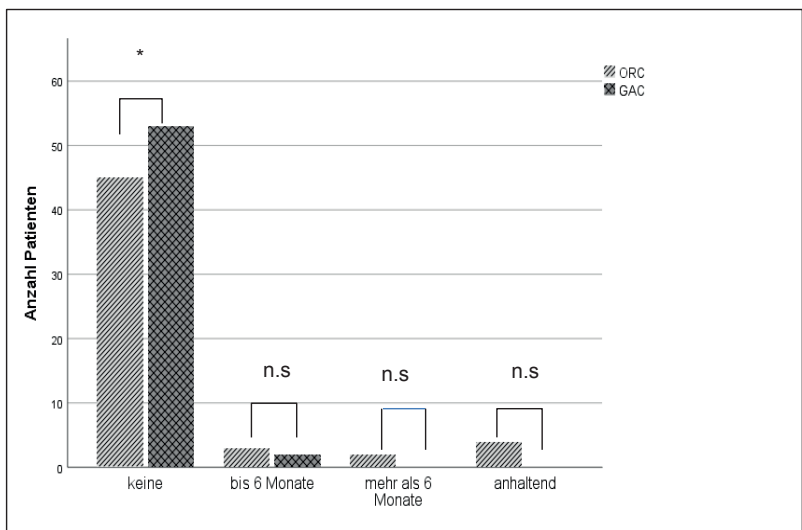
#### 3.3.1 Phantomschmerz Hoden

45 Männer (83,3%) aus der ORC-Gruppe hatten zu keinem Zeitpunkt im Bereich des Hoden Phantomschmerzen, bei drei Männern (5,6%) traten Phantomschmerzen bis sechs Monate nach der Operation auf, bei zwei Männern (3,7%) länger als sechs Monate. Bei vier Männern (7,4%) aus der ORC-Gruppe traten anhaltende Phantomschmerzen im Bereich des ehemaligen Hodens auf.

53 Frauen der GAC-Gruppe (96,4%) hatten im Bereich der Hoden keine Phantomschmerzen, zwei Frauen hatten bis zu sechs Monate nach der Operation Phantomschmerzen in diesem Bereich. Unter anhaltenden Phantomschmerzen über 6 Monate hinaus litt keine Frau (Tabelle 5, Abbildung 5).

**Tabelle 5: Phantomschmerz Hoden im zeitlichen Verlauf nach der Operation, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, N Anzahl, % als Spaltenprozent**

Phantomschmerzen	ORC		GAC		p
	N	(%)	N	(%)	
keine	45	83,3%	53	96,4%	<b>0,029</b>
bis 6 Monate	3	5,6%	2	3,6%	0,679
mehr als 6 Monate	2	3,7%	0	0,0%	0,243
anhaltend	4	7,4%	0	0,0%	0,057



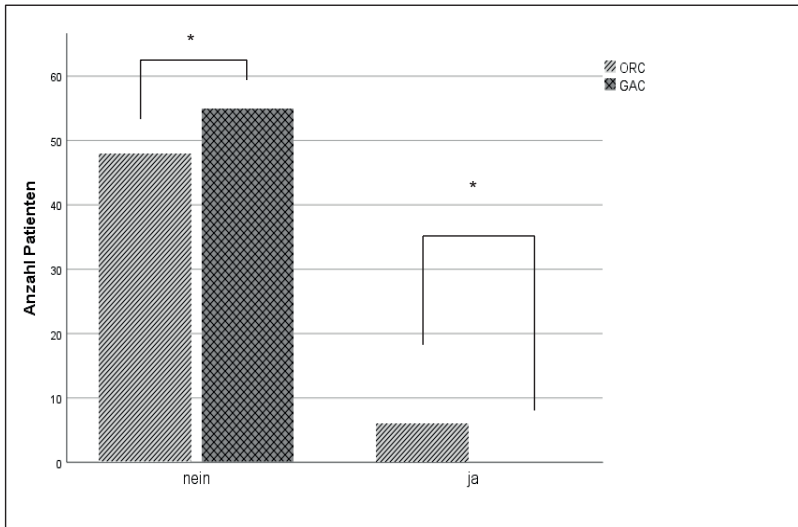
**Abbildung 5: Phantomschmerz Hoden im zeitlichen Verlauf nach der Operation, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

„Chronischen Phantomschmerz“ definierten wir explizit als eine Schmerzsymptomatik im Phantomglied oder Phantomhoden, die länger als sechs Monate persistierte. Sie kann im Bereich der vormalig bestehenden Hoden sowohl bei den ORC und GAC Patienten und im Bereich des Penis bei den GAC Patientinnen empfunden werden. Nach dieser Definition wurden chronische Phantomschmerzen im Bereich des Hodens in der ORC-Gruppe bei sechs Männern (11,1%) festgestellt, bei den Frauen nach geschlechtsangleichender Operation wurden keine chronischen Phantomschmerzen im

Bereich des Hodens angegeben. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p= 0,013$ ) (Tabelle 6, Abbildung 6).

**Tabelle 6: Chronische Phantomschmerzen des Hodens länger als sechs Monate nach der Operation, Angaben als Anzahl N und in Spaltenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung,  $p= 0,013$**

		ORC		GAC		p
		N	(%)	N	(%)	
Chronischer Phantomschmerz Hoden	nein	48	88,9%	55	100,0%	<b>0,013</b>
	ja	6	11,1%	0	0,0%	



**Abbildung 6: Anzahl der Patienten mit chronischen Phantomschmerzen länger als sechs Monate nach OP, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung,  $p=0,013$**

### 3.3.2 Phantomschmerz Penis

Phantomschmerzen im ehemaligen Penis gaben insgesamt vier Frauen an, drei (5,5%) davon hatten diese bis 6 Monate und eine (1,8%) mehr als 6 Monate nach der Operation, keine Frau berichtete über anhaltende Phantomschmerzen im Bereich des

Penis. Somit hatte nach unserer Definition eine Frau (1,8%) chronische Phantomschmerzen des Penis (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Phantomschmerzen des Penis nach Geschlechtsangleichung im zeitlichen Verlauf nach der Operation, Anzahl N und Spaltenprozent**

Phantomschmerzen des Penis	N	%
keine	51	92,7%
bis 6 Monate	3	5,5%
mehr als 6 Monate	1	1,8%
anhaltend	0	0,0%

### 3.3.3 Schmerzstärke der Phantomschmerzen

Die mittlere Stärke der Phantomschmerzen wurden bei GAC mit NRS 2,4 (+/- 3,362) angegeben (Hoden und Penis), bei ORC mit NRS 2,6 (+/- 1,776, nur Hoden). Die maximale Schmerzstärke bei GAC betrug NRS 3,40 (+/- 3,782), bei ORC NRS 3,60 (+/- 3,2014). Da bei GAC keine chronischen Phantomschmerzen des Hodens auftraten, wurden hier alle angegebenen Schmerzstärken erfasst, also auch die von Phantomschmerzen, die bis sechs Monate andauerten und die von Phantomschmerzen des Penis (Tabelle 8).

**Tabelle 8: durchschnittliche und maximale Stärke der Phantomschmerzen NRS 0-10, *m* Mittelwert, N Anzahl, *sd* Standardabweichung, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung; enthält fünf Schmerzangaben von Frauen aus der GAC-Gruppe: einmal Phantomschmerz des Hodens, einmal Phantomschmerz Hoden und Penis und dreimal Phantomschmerz Penis. Auch Schmerzangaben bei Schmerzen weniger als sechs Monate nach der Operation wurden hier berücksichtigt**

	ORC			GAC			<i>p</i>
	<i>m</i>	N	<i>sd</i>	<i>m</i>	N	<i>sd</i>	
Ø Schmerzstärke	2,60	10	1,776	2,40	5	3,362	0,880
max. Schmerzstärke	3,60	10	3,204	3,40	5	3,782	0,916

### 3.3.4 Verlauf und Veränderungen der Phantomschmerzen

Bei der Beschreibung des Zeitverlaufes der Phantomschmerzen dominierte in beiden Gruppen die Beschreibung „Schmerzattacken, dazwischen schmerzfrei“ (ORC sieben von acht Männern mit Phantomschmerzen 87,5%, GAC zwei von drei Frauen 66,7%), gefolgt von „Dauerschmerz mit Schmerzattacken“ (ORC ein Mann (12,5%), GAC eine Frau (33,3%)). „Dauerschmerz mit leichten Schwankungen“ und „Schmerzattacken, dazwischen Schmerzen“ wurde jeweils nicht angegeben (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Schmerzverlauf Phantomschmerzen, Anzahl N, % Spaltenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

Schmerzverlauf	ORC		GAC	
	N	(%)	N	%
Dauerschmerz mit leichten Schwankungen	0	0%	0	0%
Dauerschmerz mit Schmerzattacken	1	12,5%	1	33,3%
Schmerzattacken, dazwischen schmerzfrei	7	87,50%	2	66,7%
Schmerzattacken, dazwischen Schmerzen	0	0%	0	0%

Die Frage nach einer Veränderung der Intensität der Phantomschmerzen und deren Auftreten im Verlauf der Zeit wurden wie folgt beantwortet: In der ORC Gruppe wurde von einer Person eine geringere Intensität im Zeitverlauf angegeben, fünf Personen gaben ein selteneres Auftreten an, bei einer Person war die Intensität stärker geworden und drei Personen gaben an, im Verlauf keine Änderung festgestellt zu haben.

In der GAC Gruppe gaben zwei Personen eine geringere Intensität an, bei zwei Personen traten die Phantomschmerzen seltener auf, eine Person gab keine Veränderung an (Tabelle 10).



**Tabelle 10: Veränderung der Phantomschmerzen im Verlauf der Zeit, N Anzahl, Spaltenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

Veränderung der Phantomscherzen	ORC		GAC	
	N	(%)	N	%
geringere Intensität	1	10,0%	2	40,0%
seltener	5	50,0%	2	40,0%
stärkere Intensität	1	10,0%	0	0,0%
gar nicht	3	30,0%	1	20,0%

### 3.4 Phantomgefühl Hoden und Penis

#### 3.4.1 Phantomgefühl Hoden

Ein (nicht schmerzhaftes) postoperatives Phantomgefühl im Bereich des Hodens verspürten zehn Männer (18,5%) aus der ORC- Gruppe. Von den Frauen aus der GAC- Gruppe war dies nur einmal so d.h. anteilig 1,8%. Im von uns untersuchten Kollektiv war ein Phantomgefühl des Hodens signifikant häufiger nach Tumororchidektomie als nach Geschlechtsangleichung (P= 0,004). (Tabelle 11, Abbildung 7).

**Tabelle 11: Phantomgefühl Hoden, Anzahl N, Spaltenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

	ORC		GAC		p
	N	(%)	N	(%)	
kein Phantomgefühl	44	81,5%	54	98,2%	<b>0,004</b>
Phantomgefühl	10	18,5%	1	1,8%	

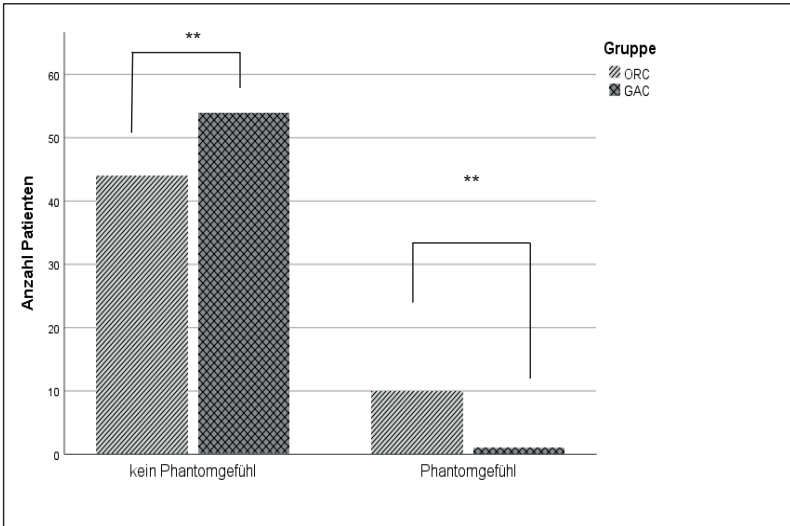


Abbildung 7: (nicht schmerzhaftes) Phantomgefühl des Hodens, Anzahl der Betroffenen, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung,  $p=0,004$

### 3.4.2 Phantomgefühl Penis

Sieben Frauen (12,7%) gaben ein (nicht schmerzhaftes) Phantomgefühl im Bereich des Penis an. (Tabelle 12)

Tabelle 12: Phantomgefühl Penis, Anzahl N und Spaltenprozent

	N	(%)
kein Phantomgefühl des Penis	48	87,3%
Phantomgefühl des Penis	7	12,7%

### 3.4.3 Phantomempfinden direkt postoperativ

In einer weiteren Frage wurde nochmals explizit nach Phantomempfinden direkt nach der Operation gefragt. Hier gaben 13 Personen (27,7%) bei ORC und acht Personen (16%) bei GAC an, nach der Operation manchmal das Gefühl gehabt zu haben, der entfernte Hoden (oder auch Penis bei GAC) sei noch vorhanden.

15 Personen aus der ORC-Gruppe und acht aus der GAC-Gruppe mussten sich erst mit eigenen Augen oder durch Tasten überzeugen, dass die entsprechenden Organe entfernt worden waren (Tabelle 13).

**Tabelle 13: alternative Fragen nach gelegentlichem und initialem Phantomgefühl Hoden oder Penis, Anzahl N, Spaltenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

	ORC		GAC		p	
	N	(%)	N	(%)		
Phantomempfinden nach OP	nein	34	72,3%	42	84,0%	0,219
	ja	13	27,7%	8	16,0%	
musste sich mit Augen oder Tasten überzeugen	nein	14	48,3%	11	57,9%	0,566
	ja	15	27,7%	8	42,1%	

### 3.4.4 Größe Phantomhoden, Störung der Sexualfunktion

Die Frage nach der empfundenen Größe des entfernten Hodens wurde wie folgt beantwortet: In der ORC- Gruppe gaben elf Personen an, den Hoden normal groß empfunden zu haben, zwei Personen empfanden ihn kleiner und fünf Personen empfanden ihn größer.

In der GAC- Gruppe gaben 3 Personen die gleiche Größe des empfundenen Hodens an, fünf verneinten die Frage nach der gleichen Größe, zwei Personen gaben an, den entfernten Hoden kleiner zu empfinden, niemand empfand ihn größer.

In der GAC- Gruppe wurde die gleiche Frage auch in Bezug zum entfernten Penis gestellt. Hier gaben vier Personen an, den Penis in seiner normalen Größe zu empfinden, sechs Personen verneinten dies. Drei Personen empfanden ihn kleiner und keine größer.

Eine Störung der Sexualfunktion aufgrund des Phantomgefühls gaben zwei Männer aus ORC und eine Frau aus GAC an.

## 3.5 Postoperative Schmerzen

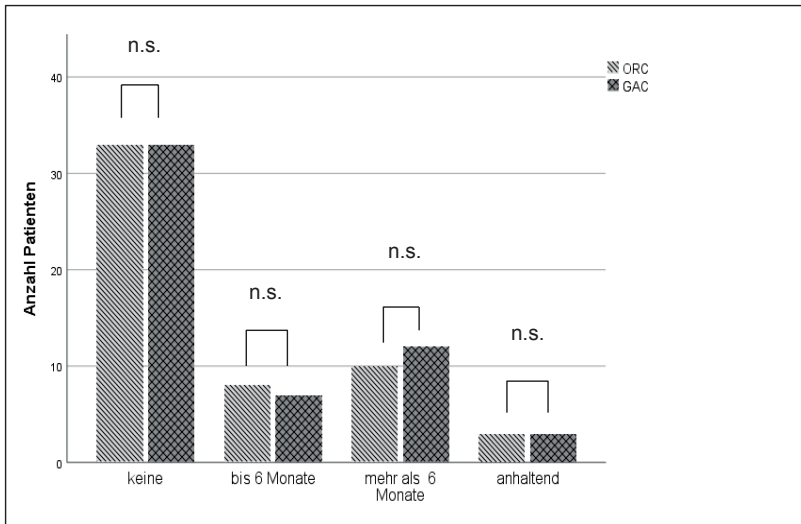
### 3.5.1 Häufigkeit von postoperativen Schmerzen im Verlauf

Die Frage nach postoperativen Schmerzen (keine Phantomschmerzen) wurde wie folgt beantwortet: In der ORC- Gruppe gaben 33 Männer an, keine postoperativen Schmerzen

gehabt zu haben, acht Männer hatten Schmerzen bis zu sechs Monaten nach ihrer OP. Zehn Männer hatten länger als sechs Monate und drei Männer anhaltende Schmerzen. In der GAC- Gruppe hatten 33 Frauen keine Schmerzen postoperativ, sieben Frauen hatten Schmerzen bis sechs Monate nach OP. Zwölf Frauen berichteten von länger als sechs Monaten anhaltenden und drei von anhaltenden Schmerzen (Tabelle 14, Abbildung 8).

**Tabelle 14: Schmerzen nach der Operation im zeitlichen Verlauf, Anzahl N, Spaltenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

	ORC		GAC		p
	N	(%)	N	(%)	
keine	33	61,1%	33	60,0%	1,000
bis 6 Monate	8	14,8%	7	12,7%	0,788
mehr als 6 Monate	10	18,5%	12	21,8%	0,812
anhaltend	3	5,6%	3	5,5%	1,000



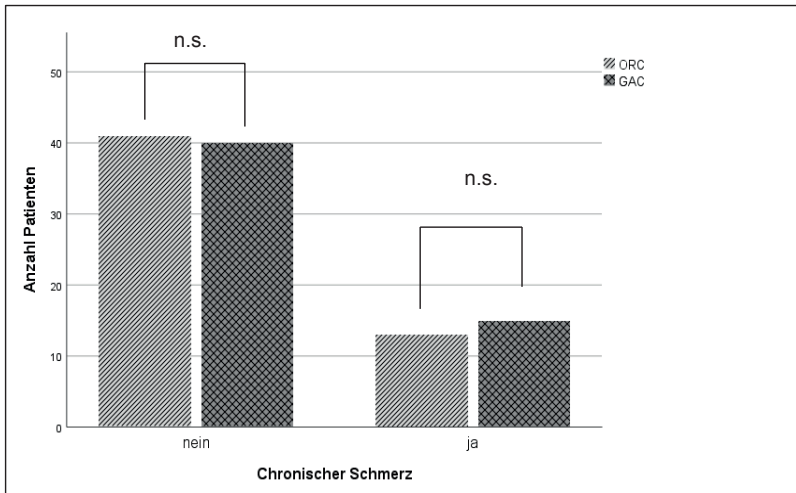
**Abbildung 8: Schmerzen nach der Operation im zeitlichen Verlauf, Anzahl Patienten, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung.**

### 3.5.2 Chronische postoperative Schmerzen

Chronische Schmerzen wurden definiert als die Schmerzen im Genitalbereich, die mehr als sechs Monate persistierten. In der ORC-Gruppe gaben 13 Personen (24,1%) chronische Schmerzen an, in der GAC- Gruppe 15 Personen (27,3%). In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit chronischer postoperativer Schmerzen nach Orchidektomie oder nach Geschlechtsangleichung ( $p = 0,827$ ) (Tabelle 15, Abbildung 9).

**Tabelle 15: Chronischer Schmerz definiert als Schmerz, der länger als 6 Monate anhält. Anzahl N, Spaltenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung ,  $p=0,827$**

		ORC		GAC		p
		N	(%)	N	(%)	
Chronischer Schmerz	nein	41	75,9%	40	72,7%	0,827
	ja	13	24,1%	15	27,3%	



**Abbildung 9: Chronische Schmerzen nach der Operation definiert als länger als sechs Monate anhaltende Schmerzen. Anzahl Patienten, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung,  $p=0,827$**

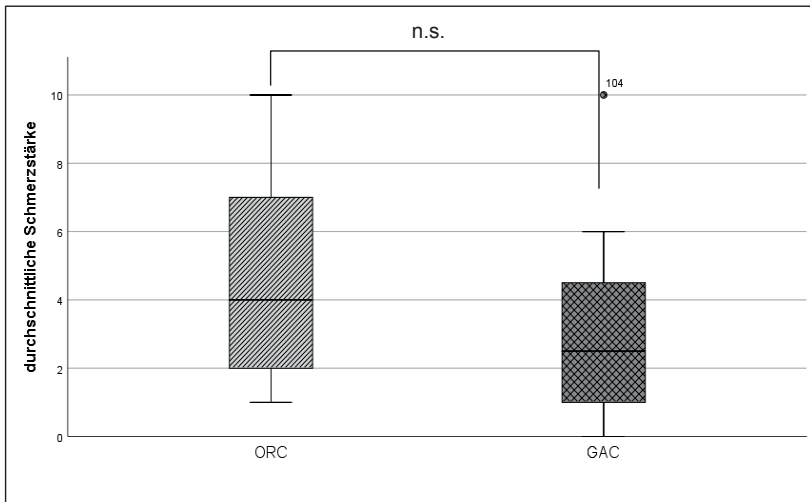
### 3.5.3 Schmerzstärke postoperativer Schmerzen

Die durchschnittliche Schmerzstärke der Patienten mit länger als sechs Monaten andauernden Schmerzen betrug in der ORC-Gruppe auf der NRS-Skala von null bis zehn 4,31 +/- 2,983, in der GAC- Gruppe 3,00 +/-2,985 (Tabelle 16, Abbildung 10).

Die maximale Schmerzstärke der Patienten mit länger als sechs Monate anhaltenden Schmerzen betrug bei ORC NRS 5,31 +/- 3,172, bei GAC 5,50 +/-2,316 (Tabelle 16, Abbildung 11).

**Tabelle 16: durchschnittliche und maximale Schmerzstärke bei Patienten mit länger als sechs Monate anhaltenden Schmerzen NRS 0-10, m Mittelwert, N Anzahl, sd Standardabweichung, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

	ORC			GAC			p
	m	N	sd	m	N	sd	
Ø Schmerzstärke	4,31	13	2,983	3,00	12	2,985	0,285
maximale Schmerzstärke	5,31	13	3,172	5,50	12	2,316	0,865



**Abbildung 10: durchschnittliche Schmerzstärke bei Patienten mit länger als sechs Monate bestehenden Schmerzen NRS 0-10, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, Mittelwertsvergleich: T-Test bei unabhängigen Stichproben, p=0,285**

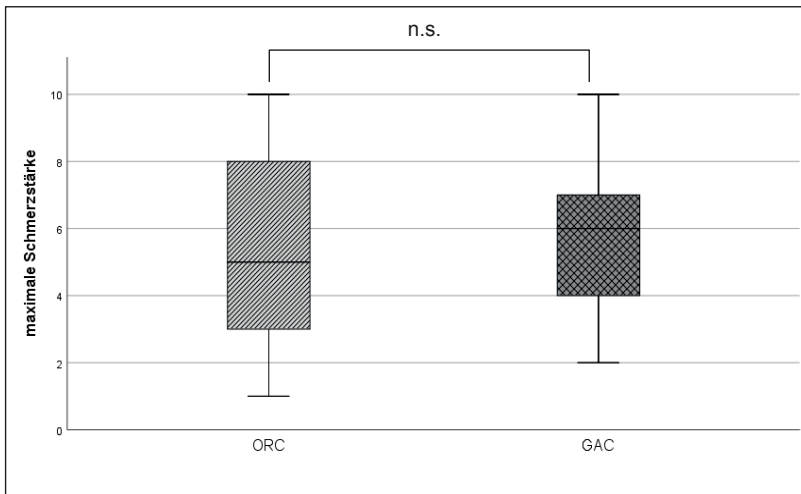


Abbildung 11: maximale Schmerzstärke bei Patienten mit länger als sechs Monate bestehenden Schmerzen NRS 0-10, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, Mittelwertvergleich: T-Test bei unabhängigen Stichproben,  $p=0,865$

### 3.5.4 Lokalisation postoperativer Schmerzen

Als Hauptschmerzlokalisierung nach GAC-OP wurden vaginal (zehn Frauen, 18,2%) und klitoral (acht Frauen 14,6%) angegeben. Es folgten die Labien (fünf Frauen, 9,1%) und die Leistenregion (drei Frauen, 5,5%). Nicht genau zuordnen konnte die Schmerzen eine Frau (1,8%) (Tabelle 17)

Tabelle 17: Lokalisation postoperativer Schmerzen nach Geschlechtsangleichung, Anzahl N, Spaltenprozent in Bezug auf alle GAC- Frauen, Mehrfachantworten möglich

Schmerzlokalisierung GAC	N	%
Leistenregion	3	5,5%
Schamlippen	5	9,1%
Vagina	10	18,2%
Klitoris	8	14,6%
nicht genau zu sagen	1	1,8%

Patienten nach Orchidektomie gaben am häufigsten Leistenschmerzen an (18 Männer oder 33,3%). Es folgten der ehemals rechte Hoden (sieben Männer, 13,0%), der ehemals

linke Hoden (vier Männer, 7,4%) und die Glans (ein Mann, 1,9%). Am Penischaft traten keine Schmerzen auf. Nicht genau zuordnen konnten ihre Schmerzen zwei Männer (3,7%) (Tabelle 18).

**Tabelle 18: Lokalisation postoperativer Schmerzen nach Orchidektomie, Anzahl N, Spaltenprozent in Bezug auf alle ORC- Männer, Mehrfachantworten möglich**

Schmerzlokalisation ORC	N	%
ehemals rechter Hoden	7	13,0%
ehemals linker Hoden	4	7,4%
Leistenregion	18	33,3%
Glans Penis	1	1,9%
nicht genau zu sagen	2	3,7%

### 3.6 Neuropathischer Schmerz – Auswertung des PainDetect Fragebogens

Zur Erfassung neuropathischer Schmerzen oder neuropathischer Schmerzkomponenten ergänzten wir unseren Fragebogen um den PainDetect, einen validierten Fragebogen zur Erfassung neuropathischer Schmerzen.

Positiv war der PainDetect bei zwei Männern und bei drei Frauen. Die Männer der ORC-Gruppe mit chronischen Schmerzen erreichten im PainDetect durchschnittlich 9,15 Punkte, die Frauen der GAC- Gruppe durchschnittlich 6,87 Punkte. Als positiv für neuropathischen Schmerz gilt ein Score von mindestens 19 Punkten (maximal erreichbar sind 38 Punkte) Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,332$ , Tabelle 19).

**Tabelle 19: PainDetect nach Orchidektomie ORC und Geschlechtsangleichung GAC bei chronischen Schmerzen, Anzahl N, m Mittelwert, sd Standardabweichung. Negativer Score bei 0-12 Punkten, unklar bei 13-18 Punkten und positiv bei 19-38 Punkten,  $p=0,322$**

	Gruppe	N	m	sd	p
Gesamt- Score	ORC	13	9,15	6,656	0,332
	GAC	15	6,87	5,592	



### 3.7 Periduralkatheter

In Tübingen erhielten Patientinnen der GAC- Gruppe regelhaft einen Periduralkatheter (in unserem Kollektiv elf Frauen), in München- Bogenhausen nicht. In der ORC- Gruppe gaben nur zwei Patienten an, einen Schmerzkatheter erhalten zu haben (Tabelle 20).

**Tabelle 20: Anteil der Patienten die angaben, nach der Operation einen Schmerzkatheter im Rücken gehabt zu haben, Anzahl N, Spaltenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

		ORC		GAC		p
		N	%	N	%	
Schmerzkatheter nach OP	nein	51	96,2%	42	79,2%	<b>0,015</b>
	ja	2	3,8%	11	20,8%	

#### 3.7.1 Periduralkatheter und chronischer Phantomschmerz

Von den sechs Männern mit chronischen Phantomschmerzen des Hodens hatte keiner präoperativ einen Schmerzkatheter angelegt bekommen (Tabelle 21). In der Gruppe nach Geschlechtsangleichung waren keine chronischen Phantomschmerzen des Hodens aufgetreten.

**Tabelle 21: Korrelation Schmerzkatheter- länger als sechs Monate andauernde Phantomschmerzen des Hodens, Anzahl N, Zeilenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung; n.b. nicht berechnet**

			Chronischer Phantomschmerz Hoden				p
			nein		ja		
			N	%	N	%	
ORC	Schmerzkatheter	nein	45	88,2%	6	11,8%	1,000
		ja	2	100,0%	0	0,0%	
GAC	Schmerzkatheter	nein	42	100,0%	0	0,0%	n.b.
		ja	11	100,0%	0	0,0%	

#### 3.7.2 Periduralkatheter und chronischer Schmerz

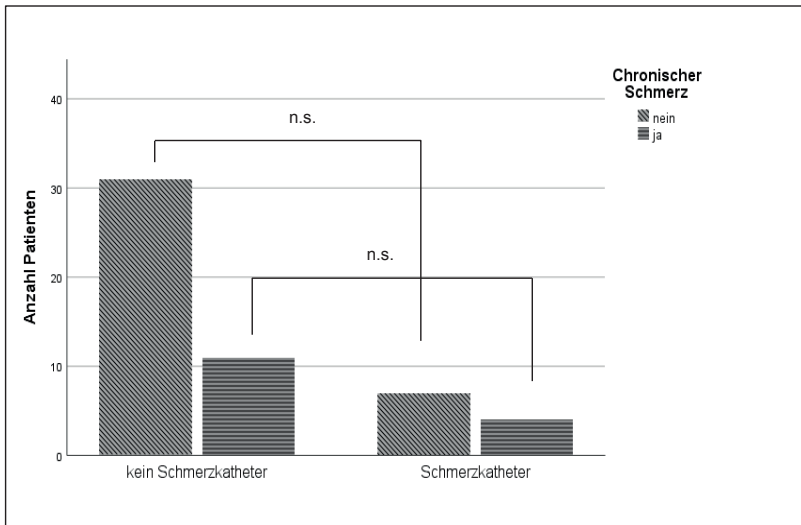
Von den zwei Männern, die angegeben hatten, nach ihrer Orchidektomie einen Schmerzkatheter im Rücken gehabt zu haben, klagte einer (50%) im Verlauf über

chronische Schmerzen. Von den 51 Männern ohne Schmerzkatheter waren dies zwölf (23,5%).

Von den elf Frauen mit Schmerzkatheter nach ihrer geschlechtsangleichenden Operation hatten vier (36,4%) chronische postoperative Schmerzen, von den 42 Frauen ohne Periduralkatheter beklagten dies elf (26,2%). In beiden Gruppen war somit der Anteil an Patienten mit postoperativen chronischen Schmerzen höher bei denen mit präoperativ angelegtem Periduralkatheter (Tabelle 22, Abbildung 12).

**Tabelle 22: Korrelation Schmerzkatheter- länger als sechs Monate andauernde Schmerzen, Anzahl N, Zeilenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung,  $p = 0,434$  (ORC),  $p = 0,708$  (GAC)**

			Chronischer Schmerz				$p$
			nein		ja		
			N	(%)	N	(%)	
ORC	Schmerzkatheter	nein	39	76,5%	12	23,5%	0,434
		ja	1	50,0%	1	50,0%	
GAC	Schmerzkatheter	nein	31	73,8%	11	26,2%	0,708
		ja	7	63,6%	4	36,4%	



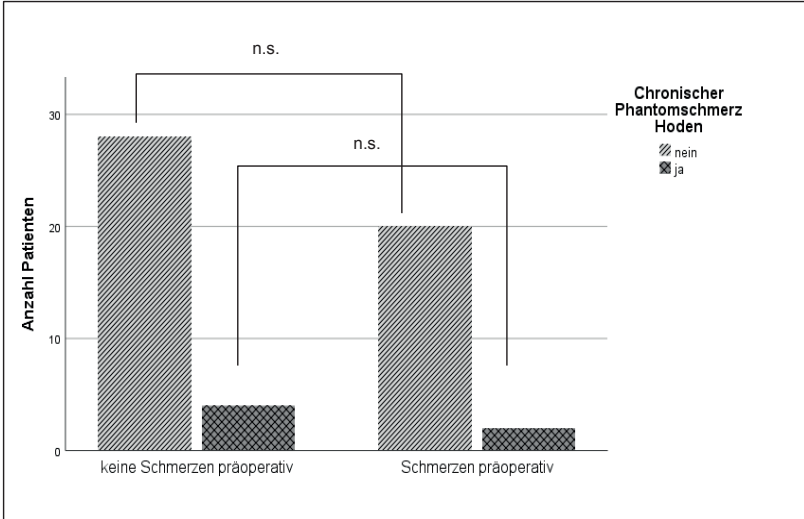
**Abbildung 12: Korrelation Schmerzkatheter und chronischer Schmerz, nur Patienten nach Geschlechtsangleichung GAC,  $p = 0,708$**

### 3.8 Einfluss von präoperativem Schmerz auf chronischen Phantomschmerz und auf chronischen postoperativen Schmerz

Von 22 Männern, die schon vor der OP an Schmerzen litten, hatten zwei (9,1%) postoperativ chronische Phantomschmerzen im Hodenbereich. Von den 28 Männern ohne präoperative Schmerzen waren es vier (12,5%). Bei den Frauen nach GAC- OP traten keine chronischen Phantomschmerzen auf (Tabelle 23, Abbildung 13).

**Tabelle 23: Zusammenhang präoperativer Schmerz und länger als sechs Monate anhaltender Phantomschmerz des Hodens, Anzahl N, Zeilenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung, n.b. nicht berechnet**

			Chronischer Phantomschmerz Hoden				p
			nein		Ja		
			N	(%)	N	(%)	
ORC	Schmerzen im Genitalbereich vor OP	nein	28	87,5%	4	12,5%	1,000
		ja	20	90,9%	2	9,1%	
GAC	Schmerzen im Genitalbereich vor OP	nein	52	100,0%	0	0,0%	n.b.
		ja	3	100,0%	0	0,0%	



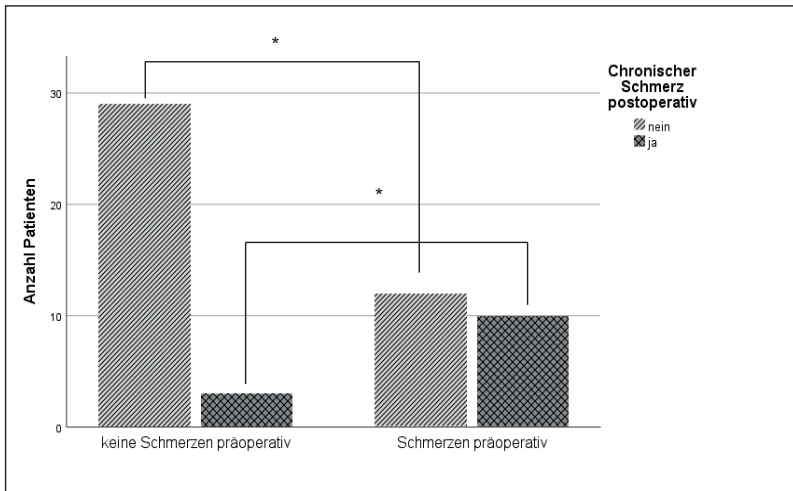
**Abbildung 13: Phantomschmerzen des Hodens länger als sechs Monate in Abhängigkeit von Präoperativen Schmerzen, nur Patienten nach Orchidektomie ORC,  $p= 1,000$**

Von den 22 Männern mit präoperativen Schmerzen hatten zehn (45,5%) postoperativ chronische Schmerzen, von den 32 Männern ohne präoperativen Schmerz waren es nur drei (9,4%).

Keine der drei Frauen mit präoperativen Schmerzen hatte postoperativ chronische Schmerzen, von den 52 Frauen ohne präoperative Schmerzen waren es 15 (28,8%) (Tabelle 24, Abbildung 14).

**Tabelle 24: Gegenüberstellung präoperativer Schmerz und länger als sechs Monate anhaltender postoperativer Schmerz; Anzahl N, Zeilenprozent, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

			Chronischer Schmerz				p
			nein		ja		
			N	(%)	N	(%)	
ORC	Schmerzen im Genitalbereich vor OP	nein	29	90,6%	3	9,4%	<b>0,004</b>
		ja	12	54,5%	10	45,5%	
GAC	Schmerzen im Genitalbereich vor OP	nein	37	71,2%	15	28,8%	0,554
		ja	3	100,0%	0	0,0%	



**Abbildung 14: Postoperative Schmerzen länger als sechs Monate in Abhängigkeit von präoperativen Schmerzen, nur Patienten nach Orchidektomie ORC,  $p=0,004$**

### **3.9 Schmerzbewältigung FESV**

Der FESV ist der im Hogreve Verlag erschienene und von E.Geissner entwickelte „Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung“. Er untersucht verschiedene Facetten der Schmerzbewältigung und der schmerzbedingten psychischen Beeinträchtigung (Geissner, 2000).

Der FESV unterteilt sich in 9 verschiedene Dimensionen. Durch Addition der Zahlenwerte der entsprechenden angekreuzten Items wird ein Rohwert gebildet. Dieser wird in Relation zu den Werten einer Referenzstichprobe gesetzt (400 Schmerzpatienten im Rahmen der zentralen Erprobung des *FESV*) und es kann ein T-Wert ermittelt werden ( $T = 50$  als Mittelwert, Standardabweichung 10). Außerdem kann ein Prozentrang für die jeweilige Dimension angegeben werden. Die ermittelten FESV-Werte der Schmerzpatienten unserer Stichprobe werden zu der Referenzstichprobe grafisch in Beziehung gesetzt (Abb. 17). Angaben von Personen, die nicht unter Schmerzen leiden sind im FESV nicht sinnvoll, da aus den hier entstandenen Werten keine Aussagen abgeleitet werden können. Deshalb fließen im Folgenden nur die Daten der Patienten ein, die chronische postoperative Schmerzen angaben. In unserer Arbeit haben mehrere Personen den FESV ausgefüllt, obwohl sie keine Schmerzen angegeben haben, diese Daten flossen nicht in die Auswertung ein.

#### **3.9.1 Kognitive Schmerzbewältigung**

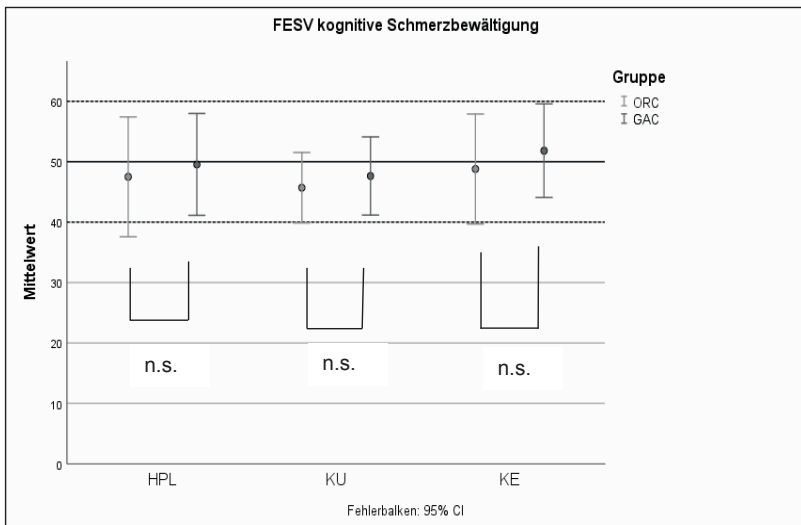
Die Dimensionen des FESV lassen sich in Gruppen einteilen. HPL (Handlungsplanungskompetenz), KU (Kognitive Umstrukturierung) und KE (Kompetenzerleben) sind Indikatoren für die kognitive Bewältigung des Schmerzes.

Handlungsplanungskompetenz HPL beschreibt die Gewissheit über eigene Fähigkeiten, den Schmerz zu bewältigen oder innerlich auf ihn vorbereitet zu sein. Kognitive Umstrukturierung KU thematisiert Schmerzakzeptanz, die Fähigkeit, Schmerz zu relativieren und sich mit ihm als Teil des Lebens auszusöhnen. Kompetenzerleben KE beschreibt Selbstvertrauen und Aufrechterhaltung einer guten Moral oder einer „Haltung des Trotzdem“ (Geissner, 2000). In unserem Kollektiv fanden sich keine

signifikanten Unterschiede für die Items der kognitiven Schmerzverarbeitung zwischen den Gruppen ORC und GAC (Tabelle 25 und Abbildung 15).

**Tabelle 25: FESV Items der kognitiven Schmerzverarbeitung, HPL Handlungsplanungskompetenz, KU Kognitive Umstrukturierung, KE Kompetenzerleben, Patienten mit länger als sechs Monate anhaltenden Schmerzen, jeweils T-Werte, N Anzahl, m Mittelwert, sd Standardabweichung, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

	ORC			GAC			p
	m	sd	N	m	sd	N	
HPL	47.50	13.87	13	49.55	12.56	15	0,727
KU	45.70	8.15	13	47.64	9.65	15	0,627
KE	48.80	12.73	13	51.82	11.54	15	0,575



**Abbildung 15: FESV Items der kognitiven Schmerzverarbeitung: HPL Handlungsplanungskompetenz, KU kognitive Umstrukturierung, KE Kompetenzerleben, Patienten mit länger als sechs Monate anhaltenden Schmerzen, jeweils T- Werte ermittelt aus den Rohwerten mithilfe des FESV-Manuals; ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

### 3.9.2 Behaviorale Schmerzbewältigung

Die drei Dimensionen MA (Mentale Ablenkung), GSA (Gegensteuernde Aktivitäten) und RE (Ruhe- und Entspannungstechniken) beschreiben die behaviorale Bewältigung

im Sinne konkreter Maßnahmen oder Aktivitäten, auch über das äußerlich sichtbare motorische Verhalten hinaus.

Mentale Ablenkung MA beschreibt die Fokussierung der Aufmerksamkeit weg vom Schmerz auf alternative Sinneseindrücke durch visuelle und akustische Aktivitäten. Gegensteuernde Aktivitäten GSA meint die Fokussierung weg vom Schmerz hin zu motorischer oder sozialer Aktivität. Ruhe- und Entspannungstechniken RE beschreibt die Fähigkeit, durch bestimmte Techniken oder gedankliche Vorstellungen körperlich zur Ruhe zu kommen, auch zum Abbau schmerzbedingter muskulärer Verspannungen (Geissner, 2000). Im von uns untersuchten Kollektiv unterschied sich der Wert für mentale Ablenkung (MA) signifikant ( $p= 0,049$ ), die anderen Items der behavioralen Schmerzverarbeitung unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ORC und GAC (Tabelle 26, Abbildung 16).

**Tabelle 26: FESV Items der behavioralen Schmerzverarbeitung, MA Mentale Ablenkung, GSA gegensteuernde Aktivitäten, RE Ruhe- und Entspannungstechniken, Patienten mit länger als sechs Monate anhaltenden Schmerzen, jeweils T-Werte, N Anzahl, m Mittelwert, sd Standardabweichung, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung**

	ORC			GAC			p
	m	sd	N	m	sd	N	
MA	42.27	7.72	13	49.00	7.31	15	<b>0,049</b>
GSA	43.64	11.04	13	44.09	7.63	15	0,912
RE	37.27	13.94	13	45.36	11.57	15	0,154

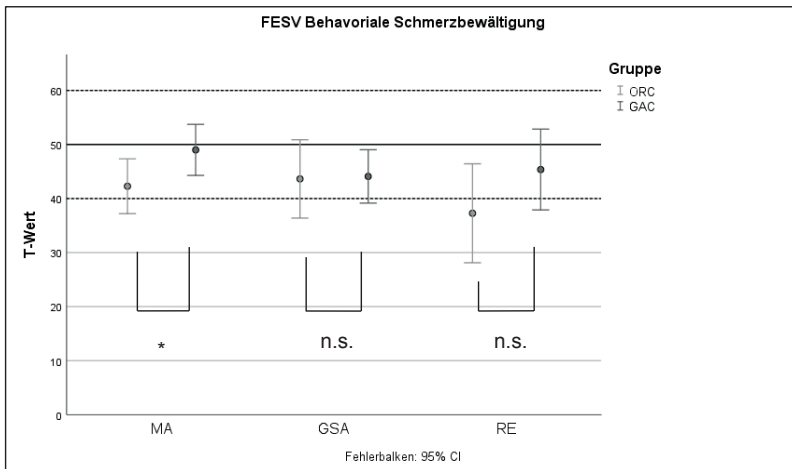


Abbildung 16: FESV Items der behavioralen Schmerzverarbeitung, MA Mentale Ablenkung, GSA gegensteuernde Aktivitäten, RE Ruhe- und Entspannungstechniken, Patienten mit länger als sechs Monate anhaltenden Schmerzen, jeweils T- Werte ermittelt aus den Rohwerten mithilfe des FESV-Manuals; ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung

### 3.9.3 Psychische Beeinträchtigung

Die drei Dimensionen HD (schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression), AN (schmerzbedingte Angst) und ÄR (schmerzbedingter Ärger) zeigen das Ausmaß psychischer Beeinträchtigung. Im Vergleich zu den vorhergehenden Items dominieren hier negative affektive Anteile der Schmerzverarbeitung.

Schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression HD zeigt Niedergeschlagenheit, innere Leere und sozialen Rückzug. Schmerzbedingte Angst AN thematisiert aktuelle und auf die Zukunft bezogene Sorgen, ein Gefühl innerer Unruhe und ängstlicher Befürchtungen bezüglich der Schmerzen. Schmerzbedingter Ärger ÄR thematisiert Wut, Reizbarkeit und die Tendenz zum Ausdrücken von Ärger oder die Lust, sich abzureagieren (Geissner, 2000). In unserem Kollektiv zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Items der psychischen Beeinträchtigung (Tabelle 27, Abbildung 19).



Tabelle 27 FESV Items der psychischen Beeinträchtigung, HD schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression, AN schmerzbedingte Angst und ÄR schmerzbedingter Ärger, Patienten mit länger als sechs Monate anhaltenden Schmerzen, jeweils T-Werte, N Anzahl, m Mittelwert, sd Standardabweichung, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung

	ORC			GAC			p
	m	sd	N	m	sd	N	
HD	39.91	10.25	13	39.10	9.01	15	0,850
AN	41.91	11.98	13	39.00	9.44	15	0,547
ÄR	43.09	8.98	13	44.45	7.71	15	0,706

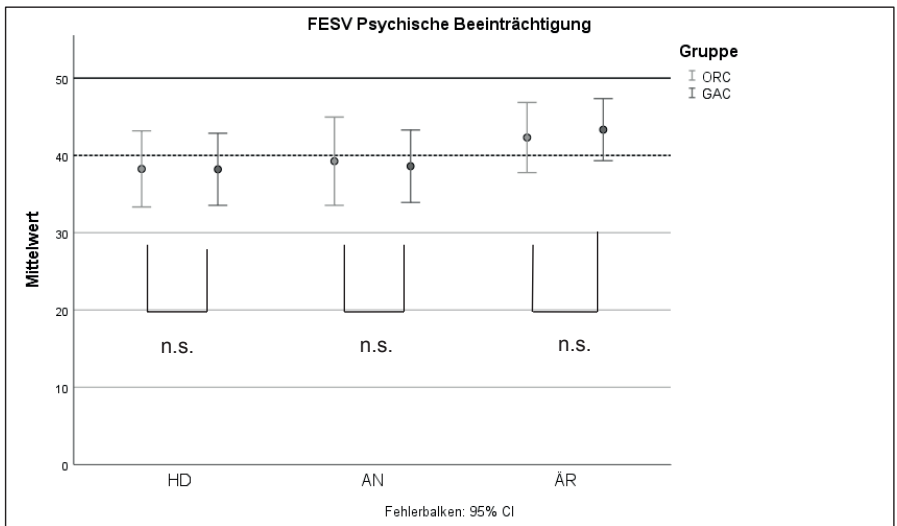


Abbildung 19 FESV Items der psychischen Beeinträchtigung, HD schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression, AN schmerzbedingte Angst und ÄR schmerzbedingter Ärger, Patienten mit länger als sechs Monate anhaltenden Schmerzen, jeweils T- Werte, ORC Orchidektomie, GAC Geschlechtsangleichung

## 4 Diskussion

### 4.1 Datenerhebung

Der Zeitraum der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit erstreckte sich auf die Jahre 2014 und 2015, in denen die gezielte Überwachung der weltweiten Internetkommunikation durch die CIA von Edward Snowden bekannt gemacht wurde. Die Datensicherheit war selbst bei verschlüsselten Übertragungswegen berechtigten Zweifeln ausgesetzt. Der entwickelte Fragebogen unserer Untersuchung enthielt eine Vielzahl persönliche Daten und sehr intime Details zum Sexualleben, sodass, um überhaupt eine Teilnahmebereitschaft zu erlangen, auf eine papierbasierte Befragung zurückgegriffen wurde. So konnte gewährleistet werden, dass der Datenverkehr und später die Datenauswertung nicht dem öffentlichen Netz zugänglich waren. Auf die Vorteile einer digitalen Datenerfassung, wie eine schnellere und einfachere Auswertbarkeit und eine größere Genauigkeit, musste daher verzichtet werden. Die Ungenauigkeit von Papier-Fragebögen ergibt sich dadurch, dass einerseits Fragenkomplexe übersprungen werden konnten und damit nicht auswertbar waren oder andererseits Antworten zu Schmerzstärken gemacht wurden, obwohl die Frage nach Phantomschmerzen zuvor ausgeschlossen worden war. Jeder einzelne Fragebogen wurde deshalb auf Stringenz und Logik überprüft und nur die schlüssigen Datensätze der befragten Kategorien wurden für die Auswertung verwendet. Der FESV-Fragebogen zur Bewältigungskompetenz von Schmerzen wurde zum Teil von Patienten ausgefüllt, die keine postoperativen Schmerzen angegeben hatten. Auch diese „zu viel erhobenen“ Daten flossen nicht in die Auswertung ein, das heißt es wurde der FESV nur von den Patienten verarbeitet, die chronische Schmerzen postoperativ angegeben hatten. Der Fragebogen-Rücklauf war in der ORC-Gruppe mit 34,2% höher als in der GAC-Gruppe (20,8%). Die Diskrepanz der Rücklaufquote lässt sich nur zum Teil erklären. Eine Ursache war, dass bei den Frauen nach Geschlechtsangleichung deutlich mehr Anschreiben und Fragebögen postalisch nicht zugestellt werden konnten. Offensichtlich waren sie häufiger umgezogen und eine aktuelle Anschrift war oft nicht mehr herauszufinden. Wir postulieren, dass eine Geschlechtsumwandlung häufiger zu einem starken Bruch in der Biographie der betroffenen Person führt und gegebenenfalls

soziale Verbindungen aus dem Leben zuvor gekappt werden. Ein weiterer Grund für die schlechtere Erreichbarkeit der Frauen aus der GAC- Gruppe könnte der längere Zeitraum zwischen der Operation und der Datenerhebung sein. Sie betrug durchschnittlich viereinhalb Jahre gegenüber ca. drei Jahren bei den Patienten nach Orchidektomie. Insgesamt liegt unsere Rücklaufquote unter dem Stand der Sozialforschung, hier werden durchschnittlich 40% angegeben (Shih & Fan, 2008), erklärbar vielleicht durch die teils sehr persönlichen und intimen Fragenkomplexe.

Insofern ist das Risiko, eine verzerrte Stichprobe aufgrund der niedrigen Rücklaufquote zu untersuchen, noch als gering zu bewerten. Zu diskutieren bleibt dabei, ob das vorliegende Ergebnis zur Inzidenz von Phantomschmerzen tatsächlich noch geringer ist, da Nonresponder der Fragebögen vermutlich kein Schmerzproblem nach der Operation haben und sie den Fragebogen als für sie irrelevant erachtet haben. Mehlkop et al, Autoren aus den Sozialwissenschaften, berichten über eine signifikante Erhöhung der Rücklaufquote durch einen monetären Anreiz (Mehlkop & Becker 2007). Dieser erzeugt das Gefühl einer Verpflichtung zur Gegenleistung. In unserer Befragung wurde die Teilnahme durch das Verschicken eines frankierten Rückumschlages erleichtert.

## 4.2 Demographie

Das Alter bei Operation war in beiden Gruppen vergleichbar und normalverteilt, wobei die Frauen nach geschlechtsangleichender Operation im Durchschnitt mit 44,1 Jahren sogar älter waren (41,1 Jahre bei ORC), die älteste Frau zur Geschlechtsangleichung war 64 Jahre alt, die Jüngste 25 Jahre. Es erstaunt das relativ hohe Alter in der GAC-Gruppe. Wir vermuten, dass bei zunehmender öffentlicher Wahrnehmung und Akzeptanz von Geschlechtsinkongruenz geschlechtsangleichende Eingriffe in Zukunft eher früher durchgeführt werden. Für die Ausbildung des weiblichen Phänotyps ist aber die frühe hormonelle Behandlung entscheidend und nicht der Zeitpunkt der operativen Angleichung.

Bezüglich des Familienstandes zeigten sich zwei wesentliche Unterschiede: der Anteil der verheirateten Personen war in der ORC-Gruppe mit 59,3% deutlich höher als in der GAC- Gruppe (25,9%,  $p < 0,001$ ), wohingegen der Anteil der geschiedenen Personen bei GAC höher war (22,2% versus 5,6% bei ORC,  $p = 0,013$ ). Diese Befunde könnten der schwierigen psychosozialen Situation, der Personen mit Geschlechtsinkongruenz

ausgesetzt sind, geschuldet sein, vor allem vor dem Hintergrund der zum Teil sehr späten Operationen und des mutmaßlich teilweise späten „coming outs“.

In beiden Gruppen war der Anteil der Berufstätigen hoch, bei der ORC- Gruppe mit 82,7% allerdings höher als bei der GAC- Gruppe mit 64,8% ( $p= 0,05$ ). Von den geschlechtsangeglichenen Frauen waren sieben (13%) arbeitslos, von den Männern nach Tumor-OP keiner ( $p= 0,013$ ).

Der erreichte Schulabschluss unterschied sich in den beiden Gruppen, so hatten bei ORC 61,1% einen Gymnasialabschluss, bei GAC waren dies 34,0% ( $p= 0,012$ ). Ursächlich für diesen Unterschied könnte die hohe psychosoziale Belastung bei unklarer Geschlechtsidentität während der Schulzeit insbesondere während der Pubertät sein. Es ist gut vorstellbar und nachvollziehbar, dass hierunter Schulleistungen leiden. Ob der hohe Akademisierungsgrad der Region Tübingen durch die ortsansässige Universität die durchschnittlich höhere Schulbildung unter den ORC- Patienten miterklärt, die vornehmlich hier rekrutiert wurden, ist zumindest denkbar.

Auffallend im Vergleich der demografischen Daten war der deutlich höhere Anteil der Konfessionslosen bei den geschlechtsangeglichenen Frauen (48,1% GAC versus 24,1% bei ORC,  $p= 0,010$ ). Dies könnte mit der mutmaßlich ablehnenden Haltung der Kirchen zu von der klassischen Familie abweichenden Lebensentwürfen und Geschlechterrollen zusammenhängen. In beiden Gruppen waren mehr Personen evangelisch (GAC 29,6%, ORC 42,6%) als katholisch (GAC 18,5%, ORC 24,1%). Bei den Männern nach Tumoroperation erklärt sich dies durch das im Wesentlichen auf den Raum Tübingen/Stuttgart begrenzte Einzugsgebiet, welches mehrheitlich protestantisch geprägt ist. Bei den Frauen nach Geschlechtsangleichung, deren Einzugsgebiet sich über ganz Deutschland erstreckt, könnte dies mit einer höheren Kirchenausstrittsrate katholischer Frauen zusammenhängen. In der konservativ geprägten katholischen Kirche werden Abweichungen vom heterosexuellem Normativ geduldet, homosexuelle Handlungen aber als sündhaft bewertet. Öffentliche Segnungen oder auch Trauungen von gleichgeschlechtlichen Ehen, wie sie verschiedene Landeskirchen der Evangelischen Kirche erlauben, sind für katholische Frauen und Männer nicht möglich.

### 4.3 Präoperativer Schmerzstatus

Zahlreiche prospektive und retrospektive Untersuchungen konnten belegen, dass bestimmte Faktoren das Auftreten chronischer postoperativer Schmerzen nach einer Operation begünstigen. Hierzu zählen z. B. länger vorbestehende Schmerzen präoperativ, Alter und Geschlecht, genetische Faktoren, psychosoziale Eigenschaften und Schmerzen in den ersten Tagen nach der Operation. In unserer Untersuchung wurde von diesen Faktoren der präoperative Schmerzstatus erhoben und mit dem Auftreten von chronischen Schmerzen nach der Orchidektomie und der geschlechtsangleichenden Operation in Beziehung gesetzt. Ursache der präoperativen Schmerzen ist die subakute Volumenzunahme im Skrotalfach, wie sie bei malignen Hodentumoren vorkommt. Die Schmerzen sind in der Regel weniger stark und langsam zunehmend, im Gegensatz zu akuten Ereignissen wie der Hodentorsion oder Traumata, die zu stärksten sogenannten Vernichtungsschmerzen mit vegetativer Begleitsymptomatik führen. Wie zu erwarten projizierten sich die präoperativen Schmerzen vor allem auf den betroffenen Hoden (rechts 20,4%, links 11,8%) und bei fünf Männern (9,3%) auf die Leistenregion. Die angegebenen Schmerzstärken waren mit NRS 3,36/10 für die durchschnittlichen Schmerzen und mit NRS 5,14/10 für maximale Schmerzspitzen im niedrigen bis mittleren Bereich.

Bei den Frauen vor geschlechtsangleichender Chirurgie sind organisch keine pathologischen Veränderungen im Genitalbereich zu erwarten. Die niedrige Prävalenz präoperativer Schmerzen verwundert also nicht, so gab in unserer Untersuchungskohorte eine Frau Schmerzen im linken bzw. rechten Hoden und in der Glans an. Eine Frau gab an, ihre Schmerzen nicht genau lokalisieren zu können, als mittlere und maximale Schmerzstärke gab sie jeweils NRS 0/10 an, diese Daten wurden unter „kein präoperativer Schmerz“ eingeordnet. Bei den drei Frauen mit präoperativen Schmerzen war die angegebene durchschnittliche Schmerzintensität mit NRS 1,7/10 sehr niedrig.

Eine vergleichbare Untersuchung zu unserer ist die Studie von Pühse, deren Ergebnisse zum präoperativen Schmerzstatus wir mit unserer Studie reproduzieren konnten. Seine Arbeitsgruppe berichtete von einem Anteil von insgesamt 38,7 % aus der Untersuchungskohorte, die präoperativ unter Schmerzen litten (Puhse et al., 2010). In unserem Kollektiv lagen die Zahlen ähnlich, 40,7% der Männer mit Hodentumor

klagten über präoperative Schmerzen, bei den Frauen zur Geschlechtsangleichung waren es lediglich 5,6%.

Der Einfluss des präoperativen Schmerzstatus auf die Inzidenz von Phantomschmerzen oder chronischem Schmerz wurde gleichermaßen geprüft. Pühse zeigte, dass 50 % der Patienten mit Phantomschmerz bereits präoperativ unter Schmerzen litten, während Phantomschmerz in der Gruppe ohne präoperativen Schmerzstatus signifikant seltener auftrat. In unserer Kohorte konnten wir diesen Unterschied für den Phantomschmerz nicht zeigen. Ein positiver präoperativer Schmerzstatus war nicht häufiger vorhanden bei den Patienten mit chronischem Phantomschmerz im Bereich der Hoden. Der Anteil von Patienten mit präoperativen Schmerzstatus ohne postoperativen Phantomschmerz war fast gleich groß. Anders verhielt es sich aber mit der Inzidenz chronischer Schmerzen. Diese Schmerzen waren definiert als Schmerzen im Genitalbereich (Hoden und Penis) und der Leistenregion, welche länger als 6 Monate andauerten. Hier gaben von den 22 Männern mit präoperativem Schmerzstatus 45,5 % chronische Schmerzen postoperativ an, im Vergleich dazu entwickelten von 32 Männern mit negativem präoperativem Schmerzstatus nur drei Männer (9,4%,  $p=0,04$ ) chronische Schmerzen. Damit stützt unser Ergebnis die Resultate der o.g. Untersuchungen, dass präoperativer Schmerz Prädiktor für die Genese chronischer Schmerzen ist.

Hinsichtlich der eigenen geschätzten allgemeinen Schmerzempfindlichkeit, gemessen auf einer Skala zwischen 0 und 10, sind beide Gruppen sehr ähnlich und damit vergleichbar. Die Befragung zu diesem Aspekt individueller Schmerzsensitivität war wichtig, um eventuelle Unterschiede zwischen den Gruppen aufzuzeigen und als zufälligen Bias für chronischen Schmerz und Phantomschmerz einzugrenzen. Experimentell erhobene Schmerzempfindlichkeit als Prädiktor für postoperativen und chronischen Schmerz ist vielfach untersucht. Das individuelle Schmerzerleben variiert dabei erheblich. Fillingim gibt hierzu in seiner Arbeit einen Überblick und zeigt beispielhaft die unterschiedliche empfundene Schmerzstärke auf einer von 0 bis 100 reichenden numerischen Rating Skala (NRS) auf einen Hitzereiz von 48 Grad bei 321 gesunden Probanden, die mittlere Schmerzstärke wurde hier bei 71,8 gemessen mit einer Variationsbreite von 4 bis 100 (Fillingim, 2017). Eine Möglichkeit, Schmerzempfindlichkeit außerhalb experimenteller Schmerzreize sichtbar zu machen, ist die abgeschätzte Schmerzempfindlichkeit auf einer Likertskala zwischen 0 und 10,

wie wir sie erhoben haben. Eine validierte Prüfung für verschiedene schmerzhafte Situationen haben Ruscheweyh et. al. zusammengefasst und daraus den sogenannten Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ Score) gebildet (Ruscheweyh, Marziniak, Stumpfenhorst, Reinholz, & Knecht, 2009). Bjornnes et al. konnten mit dem PSQ bei ihrer Untersuchung nachweisen, dass hohe individuelle Schmerzsensitivität präoperativ gemessen vor kardiochirurgischen Eingriffen mit signifikant höheren Schmerzscores bis zu 12 Monate postoperativ verknüpft ist (Bjornnes et al. 2018). Auch in anderen Arbeiten konnte eine hohe Schmerzempfindlichkeit als Prädiktor für einen hohen postoperativen Analgetikaverbrauch identifiziert werden (Abrishami, Chan, Chung, & Wong, 2011; Werner, Petersen, & Bischoff, 2013). Wir haben den vollständigen PSQ Score aus Gründen von Praktikabilität und Zeitaufwand nicht erhoben, aber versucht den Aspekt individuelle Schmerzsensitivität nicht auszulassen, indem nach allgemeiner Schmerzempfindlichkeit gefragt wurde.

#### **4.4 Phantomschmerzen und Phantomsensationen nach der Operation**

Phantomschmerzen des Hodens traten bei den orchidektomierten Männern häufiger auf als bei den transsexuellen Frauen nach Geschlechtsangleichung ( $p=0,013$ ). Auch Phantomgefühl war bei orchidektomierten Männern signifikant häufiger ( $p=0,04$ ). Damit konnten wir unsere Hypothese bestätigen, dass Phantomschmerz nach Geschlechtsangleichung signifikant seltener auftritt als nach Orchidektomie wegen eines Hodentumors, obwohl der geschlechtsangleichende Eingriff ein größeres chirurgisches Operationstrauma darstellt. Für eine Erklärung dieses Phänomens nehmen wir morphologische oder funktionelle Prozesse ursächlich an.

Bei transsexuellen Frauen wird das eigene vorhandene männliche Geschlecht abgelehnt. Männliche Geschlechtsorgane werden als „nicht zu Ihnen gehörig“ oder Fremdkörper empfunden. Es besteht eine physische, psychische und soziale Identifikation mit dem weiblichen Geschlecht. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass sich die kortikale sensorische Repräsentanz der männlichen Geschlechtsorgane verkleinert oder funktionell ausgeschaltet ist. Dieser Vorgang wäre eine Erklärung für niedrige Phantomschmerzinzidenz nach Geschlechtsangleichung im Vergleich zu der Gruppe der orchidektomierten Patienten, die hier als Kontrollgruppe fungiert. Wir sind davon

ausgegangen, dass die Kontrollgruppe eine kortikale Repräsentanz für das Genital zeigt, wie sie typisch männlich ist.

Die Frage nach dem typisch männlichen bzw. weiblichen Gehirn spielt in der Transgenderforschung eine große Rolle. Unstrittig ist, dass es morphologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt, die sich auf Gewicht und Strukturen der grauen und weißen Substanz beziehen, welche in der Reviewarbeit von Rushton zusammengefasst werden (Rushton & Ankney, 1996). Rametti et al. versuchten durch diffusionsgewichtete MRT- Bildgebung bezüglich der weißen Substanz Unterschiede bei Transsexuellen Personen im Vergleich zu Kontrollfrauen und -männern zu verifizieren. Die Mikrostrukturmuster der weißen Substanz unterschieden sich bei nahezu allen Faszikeln im Vergleich zu den Kontrollfrauen bzw. -männern und zwar so, dass sie dem gewünschten Geschlecht ähnelten (Rametti et al., 2011). Ähnlich verhält es sich mit den Strukturen des Nucleus Striae terminalis und dem dritten interstitiellen Kerngebiet des vorderen Hypothalamus, der wesentlich das Sexualverhalten beeinflusst (Garcia-Falgueras & Swaab, 2008; Kruijver et al., 2000). Zubiaurre-Elzora et al. untersuchten die Breite des Cortex der verschiedenen Hirnareale un behandelter Transsexueller und von Kontrollpersonen und konnten zeigen, dass bei Transfrauen eine Feminisierung bezüglich der breiteren Kortexregion orbitofrontal, der Bereich der Insula und der medial occipitalen Region festzustellen war und der von Frauen ähnelte (Zubiaurre-Elzorra, Junque, Gomez-Gil, & Guillamon, 2014). Smith et. al. kommen in ihrer Übersichtsarbeit, die die neurobiologischen Korrelate in struktureller und funktioneller Hinsicht untersuchte, zu dem Schluss, dass sich Transfrauen neuromorphologisch tatsächlich sehr stark dem gewünschten weiblichen Geschlecht ähneln, aber dennoch mit dem weiblichen Geschlecht nicht identisch sind (Smith, Junger, Demtl, & Habel, 2015). Zuverlässig lässt sich aufgrund neuroanatomischer Eigenschaften des Gehirns von Transgenderfrauen und -männern eine eindeutige Zuordnung zum biologisch weiblichen oder männlichen Geschlecht aber nicht nachweisen. Das heißt neben neuroanatomischen Merkmalen steht die Frage nach sekundär funktionaler Veränderung und Anpassung der neuronalen Prägung in Richtung des gewünschten Geschlechtes. Beispielhaft sei hier die Veränderung von Fähigkeiten unter dem Einfluss einer Hormontherapie genannt. So konnten Gomez-Gil et al. zeigen, dass eine Therapie mit männlichen Hormonen bei transsexuellen Männern das



räumliche Vorstellungsvermögen verbessert und andererseits transsexuelle Frauen unter einer Östrogentherapie verbesserte verbal-kommunikative Fähigkeiten haben (Gomez-Gil et al., 2009). Dieser Vorgang, der auch als Plastizität umschrieben werden kann, hat vermutlich auch Auswirkungen auf den somatosensorischen Kortex bezüglich der Geschlechtsorgane. Nach Cazala et al. werden gleichzeitig zwei Repräsentationsareale der Geschlechtsorgane unterschieden, eines auf der medialen Oberfläche und eines auf der lateralen Oberfläche des primären somatosensorischen Kortex, die eventuell durch die Reizung verschiedener taktiler Rezeptoren und deren Afferenzen bedingt sind (Cazala, Vienney, & Stoleru, 2015). Außerdem konnten die Arbeiten von Georgiades et al zeigen, dass sexuelle Stimulation nicht auf dem somatosensorischen Kortex im primär sensiblen Areal von SI, sondern mit der SII Region verknüpft ist, welche in den sensiblen Assoziationsarealen verortet ist (Georgiades & Holstege, 2005). Dass es nach Amputation von Geweben zu einer Reorganisation im sensomotorischen Kortex kommt, und dies ein messbarer Faktor bei der Entstehung von Phantomschmerzen sein kann, wurde in mehreren Arbeiten gezeigt (Andoh, Milde, Tsao, & Flor, 2018). Dabei zeigte sich: je stärker die Ausprägung der Phantomschmerzen, desto höher der Grad der messbaren Reorganisation. Unter der Reorganisation wird die Verschiebung benachbarter Repräsentanzen auf der SI-Region in den deafferenzierten Kortextbereich verstanden, bis dieser neu besetzt ist. Weil die von uns untersuchten transsexuellen Frauen im Vergleich zu den orchidektomierten Patienten keine Phantomschmerzen im Hodenbereich hatten, muss somit nach dem Verständnis der oben zitierten bisherigen Untersuchungen das Repräsentationsareal der abgelehnten Geschlechtsorgane entweder nicht vorhanden oder sehr klein sein. Das bedeutet, dass Reorganisationsvorgänge kaum stattfinden können. Die Frage, ob Transfrauen eine somatosensorische Repräsentanz für ihre männlichen Genitalien besitzen, welche Faktoren dazu beitragen, dass das Repräsentationsareal der abgelehnten Genitalien bei Transfrauen verkleinert ist und wann diese Entwicklung stattfindet, ist bisher nicht vollständig geklärt.

Neben der neuronalen Plastizitätsfähigkeit des sensomotorischen Kortex und dessen Einfluss auf die Entwicklung von Phantomempfindungen postulierte Ramachandran ein angeborenes, festgefügtes Gerüst des inneren Körperbildes, die „Hardware“ (Ramachandran & McGeoch, 2007). In seiner Hypothese findet sich die neuronale Anlage für Organe primär im somatosensorischen Kortex. Als Beispiel beschreibt er die

Beobachtung von Phantomsensationen bei Personen, die ohne die entsprechenden Gliedmaßen geboren wurden (Saadah & Melzack, 1994). Eine gleiche Beobachtung konnten auch Brugger et al. machen, deren Daten bei einer 44-jährigen Patientin erhoben wurde, die ohne Beine und Unterarme geboren wurde. Die Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomografie und der transkraniellen Magnetstimulation des sensomotorischen Kortex zeigten, dass Körperteile, die physisch nicht angelegt waren im Kortex darstellbar waren (Brugger et al., 2000). In diesem Beispiel ist aber davon auszugehen, dass die Extremitäten nicht als fremd abgelehnt wurden. Diese neurologische „Hardware“ könnte bei Patienten mit Geschlechtsinkongruenz modifiziert sein. Auf unsere Untersuchung übertragen bedeutet dies, dass transsexuelle Frauen zwar den Körper eines Mannes mit der entsprechenden somatosensorischen Repräsentanz besitzen, diese aber funktionell oder durch epigenetische Faktoren unterdrückt oder verkleinert ist und dadurch Phantomschmerzen des Penis oder der Hoden sehr unwahrscheinlich sind. Umgekehrt könnten diese Frauen eine weibliche Phantombrust verspüren oder transsexuelle Männer einen Phantompenis schon vor der jeweiligen operativen Geschlechtsangleichung wahrnehmen, wenn die Repräsentanz funktionell oder epigenetisch veränderlich ist. Tatsächlich konnten wir mit unserer Stichprobe zeigen, dass bei transsexuellen Frauen keine chronischen Phantomschmerzen des Hodens auftreten. Selbst ein Phantomgefühl des Hodens beschreibt nur eine Frau nach Geschlechtsangleichung. In der Kontrollgruppe war die Phantomschmerzinzidenz mit 11,1 % niedriger als in der Untersuchung von Puhse et al. (Puhse et al., 2010). In dieser Arbeit gaben 25% der Patienten des Untersuchungskollektivs von 238 Patienten Phantomschmerzen nach Tumororchidektomie an, 15,8 % beschrieben Phantomsensationen. Gegenüberstellend lag bei uns die Inzidenz für Phantomgefühl bei 18,5 % in der Tumororchidektomiegruppe. Einfluss auf Phantomschmerz und Phantomgefühl könnte die Implantation von Hodenprothesen haben. Weder in unserer Studie noch in der Arbeit von Puhse et al. wurden dazu Daten erhoben. Dieser Sachverhalt konnte aber das eindeutige Ergebnis der Studie nicht beeinflussen. Vielmehr ist zu erwarten, dass ohne Hodenprothese der Anteil der Patienten mit Phantomschmerz in der ORC Gruppe noch größer ist.

Die Häufigkeit für Phantomsensationen und –schmerzen des Penis konnten wir in unserer Studie nicht vergleichen. Diese war aber in der Gruppe der transsexuellen Frauen mit 1,8% Phantomschmerzen und 12,7% Phantomgefühl auch eher niedrig. Für Phantomsensationen nach Penisamputation wegen eines Tumors wurde dagegen eine Häufigkeit von 58% angegeben (Crone-Munzebrock, 1951), allerdings beinhaltete diese ältere Untersuchung nur 12 Männer. Namba et al. beschreiben einen Fall von anhaltendem Phantomgefühl des Penis nach geschlechtsangleichender Operation. Hier wurden in einem Revisionseingriff Reste des verbliebenen Schwellkörpers entfernt, woraufhin die Symptome sistierten (Namba et al., 2008). Neuere Daten waren in der Literatur nicht verfügbar.

#### **4.5 Schmerzen nach der Operation**

Neben Phantomschmerzen nach einer Operation sind auch Schmerzen lokal im Operationsgebiet möglich, die chronifizieren können und dadurch die Lebensqualität beeinträchtigen. In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit chronischer postoperativer Schmerzen bei Patientinnen nach geschlechtsangleichender Chirurgie und bei Patienten nach tumorbedingter Orchidektomie ( $p = 0,827$ ). Wir hatten hier mehr postoperative Schmerzen bei den orchidektomierten Männern erwartet. Grund für diese Annahme waren die postulierten völlig anderen psychischen Voraussetzungen einer Tumoroperation mit entsprechender Angst und depressiver Stimmungslage im Vergleich zu einer geplanten und ersehnten geschlechtsangleichenden Operation. Auch die absehbare höhere Prävalenz präoperativer Schmerzen hätte für mehr chronische postoperative Schmerzen in der ORC- Gruppe gesprochen. Obwohl die meisten malignen Keimzelltumore kurativ behandelbar sind und insgesamt eine sehr gute Prognose haben, ist eine psychische Belastung bei dieser Tumoroperation anzunehmen. Auf die Inzidenz von chronischen Schmerzen hatte sie aber keinen Einfluss. In der Literatur gilt Angst als ein Prädiktor für chronischen Schmerz nach einer Operation (Kehlet, Jensen, & Woolf, 2006; Theunissen, Peters, Bruce, Gramke, & Marcus, 2012). Andererseits muss bei dem Vergleich bezüglich chronischer Schmerzen konstatiert werden, dass das deutlich größere operative Gewebetrauma bei der geschlechtsangleichenden Operation im

Vergleich zur inguinalen Orchidektomie ebenso eine Rolle spielen könnte und die oben genannten Faktoren ausgleichen könnte.

Die Schmerzlokalisation bei den Männern in der Vergleichsgruppe lag bei 33,3% in der Leistenregion, die Frauen gaben Schmerzen mit 18,2% in der Vagina, 14,6% im Bereich der Klitoris, mit 9,1% an den Labien und 5,5% in der Leiste an. Mehrfachnennungen waren möglich. Bei Fletcher et al. lag die Inzidenz von chronischen Schmerzen, die in einer großen europäischen Studie prospektiv erhoben wurde, nach einem Jahr bei 11,8 % (Fletcher et al., 2015). In unserer Stichprobe wurde chronischer Schmerz im Zeitintervall von 6 Monaten postoperativ sowie anhaltender Schmerz erhoben und lag bei einer Häufigkeit von 18,5%/5,6 % (6 Monate/anhaltende Schmerzen) bei den ORC- Patienten und von 21,8%/5,5% bei den GAC- Patienten. Haroutianian et al. fanden in ihrer Metaanalyse zum chronischen postoperativen Schmerz eine hohe Prävalenz für neuropathische Schmerzen (Haroutianian, Nikolajsen, Finnerup, & Jensen, 2013). Auch wir haben vermutet, dass der neuropathische Schmerz eine wesentliche Rolle spielt, denn trotz nervenschonender Präparation ist die Verletzung kleiner Nervenendigungen kaum zu vermeiden. Um unsere Vermutung zu belegen, integrierten wir den PainDetect Fragebogen zur Charakterisierung der Schmerzen. Interessanterweise konnten wir bei insgesamt sehr niedrigen PainDetect-Scores auf diese Weise nur bei wenigen Patienten neuropathische Schmerzen diagnostizieren, obwohl Phantomschmerz definitionsgemäß eine neurogene Ursache hat. Diese Befunde könnten durch die unzureichende Reliabilität des Fragebogens erklärt werden. (Mathieson, Maher, Terwee, Folly de Campos, & Lin, 2015). Die Autoren kommen in ihrem Review, welches sich mit der Beurteilung der verschiedenen Fragebögen zum Screening auf neuropathische Schmerzen befasst, zu dem Schluss, dass ein Fragebogen keinesfalls die klinische Untersuchung und Diagnose des neuropathischen Schmerzes ersetzen kann.

#### **4.6 Periduralkatheter, postoperative Schmerzen und Phantomschmerzen**

Eine perioperative Periduralanästhesie führte nicht zur Reduktion postoperativer chronischer Schmerzen, die Patienten mit Periduralkatheter waren sogar häufiger von

chronischen postoperativen Schmerzen betroffen. Dies entsprach nicht unserer Erwartung aus o.g. Literatur, allerdings muss man einschränkend die sehr geringe Anzahl von Patientinnen mit PDA berücksichtigen. Auch könnten hier andere Faktoren eine Rolle spielen, da alle Patientinnen aus dem gleichen der zwei untersuchten Zentren mit einem Periduralkatheter versorgt wurden.

Die Frage, ob die Häufigkeit und Schwere von Phantomschmerzen durch eine PDA beeinflusst werden können, lässt sich mit unserer Studie nicht beantworten, da chronische Phantomschmerzen nach geschlechtsangleichender Chirurgie nicht auftraten und bei den Patienten zur Tumororchidektomie insgesamt nur zwei PDAs durchgeführt wurden.

#### **4.7 Präoperative Schmerzen**

Präoperativ bestehende Schmerzen erhöhen das Risiko von chronischen postoperativen Schmerzen (Van de Ven & John Hsia, 2012), in der Arbeit von Puhse et al. konnte dies auch für Phantomschmerzen des Hodens gezeigt werden (Puhse et al., 2010). Bezüglich der Inzidenz von chronischen Phantomschmerzen konnten wir diesen Zusammenhang nicht zeigen, bei allerdings auch kleinerem Patientenkollektiv und geringerer Häufigkeit von Phantomschmerzen. Chronische postoperative Schmerzen waren jedoch signifikant häufiger bei Patienten, die schon vor ihrem Eingriff an Schmerzen gelitten hatten (45,5% vs. 9,4% bei Patienten ohne präoperative Schmerzen,  $p= 0,004$ ). Dieses Ergebnis reproduziert die Ergebnisse der Literatur zu den Prädiktoren von chronischem postoperativem Schmerz (Fletscher et. al. 2015)

#### **4.8 Schmerzverarbeitung FESV**

Da die Operation zur Geschlechtsangleichung unter völlig anderen psychologischen Umständen als eine tumorbedingte Orchidektomie stattfindet, hatten wir Unterschiede in der Schmerzverarbeitung mit höherer Verarbeitungskompetenz in der GAC- Gruppe und somit in den einzelnen FESV-Scores erwartet. Signifikant unterschied sich jedoch nur der Wert für „mentale Ablenkung“, der bei den ORC- Patienten niedriger war ( $p= 0,049$ ).

Die Items der kognitiven Schmerzbewältigung (Handlungsplanungskompetenz, kognitive Umstrukturierung und Kompetenzerleben) bewegten sich bei beiden Gruppen im Bereich des mittleren T-Wertes von 50, was dem Durchschnitt der von Geissner untersuchten Referenzstichprobe entspricht.

Für die Items der behavioralen Schmerzbewältigung (Mentale Ablenkung, gegensteuernde Aktivität sowie Ruhe- und Entspannungstechniken) jedoch zeigten sich Unterschiede sowohl im Vergleich zur Referenzstichprobe mit niedrigeren Scores unserer Patienten beider Gruppen sowie innerhalb unseres Kollektives mit niedrigeren Werten in der ORC-Gruppe. Signifikant unterschied sich hier allerdings, wie oben bereits beschrieben, nur der Score für „mentale Ablenkung“. Bis auf „Ruhe- und Entspannungstechniken“ in der Gruppe ORC ( $T= 37,27$ ) bewegten sich hier alle T-Werte zwischen 40 und 50 und somit innerhalb einer Standardabweichung im Vergleich zur Referenzstichprobe. Die höheren Scores dieser aktiven Schmerzbewältigungsmechanismen in der Gruppe nach Geschlechtsangleichung könnten mit der größeren Motivation zur Bewältigung negativer Begleitumstände des explizit gewünschten chirurgischen Eingriffs zusammenhängen.

Auch die Items zur psychischen Beeinträchtigung (schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression, schmerzbedingte Angst und schmerzbedingter Ärger) unterschieden sich nicht signifikant zwischen unseren Untersuchungsgruppen. Im Vergleich zu Geissners Referenzgruppe zeigten sich bei unserem Kollektiv durchweg niedrigere Werte als Zeichen einer geringeren psychischen Beeinträchtigung. Vor allem die T-Werte für Hilflosigkeit und Depression sowie für schmerzbedingte Angst waren sowohl in der GAC-Gruppe als auch bei ORC unter 40 und damit unterhalb einer Standardabweichung der Kontrollgruppe der Referenzstichprobe chronisch schmerzkranker Patienten.

Für die niedrige psychische Beeinträchtigung sind mehrere Ursachen denkbar. Zum einen wurden von beiden von uns untersuchten Kollektiven niedrige bis mittlere Schmerzstärken sowohl für den durchschnittlichen Schmerz als auch für die maximalen Schmerzsitzen angegeben. In der GAC- Gruppe dürfte wiederum der explizite Wunsch nach der geschlechtsangleichenden Operation eine niedrige psychische Beeinträchtigung unterstützen, bei den Patienten nach Tumororchidektomie könnte auch hier die insgesamt gute Prognose der Erkrankung die psychische Belastung mindern.

## **4.9 Forschungsausblick**

Die sensorische Wahrnehmung von Schmerz ist auf neuronaler Ebene modulierbar. Transsexualität zeigt diese Modulationen und deren Einfluss auf den Phantomschmerz. In dieser als Neuroplastizität bezeichneten Eigenschaft des Gehirns liegen auch therapeutische Implikationen für die Schmerztherapie. Futuristisch anmutend, aber vorstellbar, wären Behandlungen zum Beispiel mit virtuellen Realitätsbrillen, um die sensorische Repräsentanz schmerzender Körperregionen auszublenden oder zu verkleinern.

## 5 Zusammenfassung

Ziel unserer Untersuchung war es, die Häufigkeit von Phantomschmerzen des Hodens zwischen Patientinnen nach geschlechtsangleichender Chirurgie von Mann zu Frau und Männern nach Orchidektomie aufgrund eines malignen Hodentumors zu vergleichen. Die vollkommen unterschiedlichen physischen und psychischen Voraussetzungen des jeweiligen Eingriffes ließen uns eine höhere Inzidenz von Phantomschmerzen bei den Männern nach Tumororchidektomie vermuten.

Die Studie wurde retrospektiv über einen modularen Fragebogen realisiert. Von insgesamt 265 kontaktierten Frauen nach Geschlechtsangleichung kamen 55 Fragebögen zur Auswertung (Rücklauf 20,75%). Von 158 angeschriebenen Männern nach Tumororchidektomie waren 54 Fragebögen auswertbar (Rücklauf 34,18%). Mit diesem Datensatz war die zuvor ermittelte, statistisch notwendige Stichprobengröße erreicht.

Neben der Häufigkeit, Stärke und Charakter der Phantomschmerzen des Hodens erfragten wir auch (schmerzlose) Phantomsensationen im Genitalbereich, Phantomschmerzen des Penis nach geschlechtsangleichender Operation sowie nach chronischer Schmerzinzidenz bei beiden Gruppen. Auch die möglichen Einflussfaktoren auf Phantomschmerz und postoperativen Schmerz, wie eine perioperative Periduralanästhesie oder vorbestehende Schmerzen, wurden erhoben und verglichen. Ergänzend untersuchten wir auch die Kompetenz zur Schmerzverarbeitung, indem wir den „Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung“ (FESV) integrierten.

Phantomschmerzen des Hodens waren nach Tumororchidektomie signifikant häufiger als nach Geschlechtsangleichung ( $p=0,013$ ), ebenso schmerzfreie Phantomsensationen des Hodens ( $p=0,004$ ). Dagegen unterschied sich die Inzidenz von chronischen postoperativen Schmerzen zwischen den Gruppen nicht ( $p=0,827$ ).

In unserem Kollektiv hatte eine Periduralanästhesie keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Phantomschmerzen und postoperativen chronischen Schmerzen, vorbestehende Schmerzen im Genitalbereich konnten nicht als Risikofaktor für Phantomschmerzen identifiziert werden, wohl aber signifikant für chronische postoperative Schmerzen in der Gruppe nach Tumororchidektomie ( $p=0,004$ ).



Die durch den FESV erhobenen Werte zur Schmerzverarbeitung unterschieden sich bis auf das Item „mentale Ablenkung“ nicht signifikant zwischen den von uns untersuchten Gruppen.

Bei transsexuellen Menschen scheint die zentrale Repräsentanz der nicht akzeptierten Geschlechtsorgane im somatosensorischen Kortex verändert und verkleinert zu sein. Berücksichtigt man die Forschungsergebnisse zum Zusammenhang von kortikaler Reorganisation und Phantomschmerz, könnte das verkleinerte Repräsentationsareal zur niedrigeren Prävalenz von Phantomschmerzen des Hodens nach geschlechtsangleichender Operation beitragen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abrishami, A., Chan, J., Chung, F., & Wong, J. (2011). Preoperative pain sensitivity and its correlation with postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, *114*(2), 445-457.  
doi:10.1097/ALN.0b013e3181f85ed2
- Ahmed, A., Bhatnagar, S., Rana, S. P., Ahmad, S. M., Joshi, S., & Mishra, S. (2014). Prevalence of phantom breast pain and sensation among postmastectomy patients suffering from breast cancer: a prospective study. *Pain Pract*, *14*(2), E17-28. doi:10.1111/papr.12089
- Alviar, M. J., Hale, T., & Dungca, M. (2016). Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*, *10*, Cd006380.  
doi:10.1002/14651858.CD006380.pub3
- Amend, B., Seibold, J., Toomey, P., Stenzl, A., & Sievert, K. D. (2013). Surgical reconstruction for male-to-female sex reassignment. *Eur Urol*, *64*(1), 141-149.  
doi:10.1016/j.eururo.2012.12.030
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (2013). (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Andoh, J., Milde, C., Tsao, J. W., & Flor, H. (2018). Cortical plasticity as a basis of phantom limb pain: Fact or fiction? *Neuroscience*, *387*, 85-91. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452217308096>.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.11.015>
- Arena, J. G., Sherman, R. A., Bruno, G. M., & Smith, J. D. (1990). The relationship between situational stress and phantom limb pain: cross-lagged correlational data from six month pain logs. *J Psychosom Res*, *34*(1), 71-77.
- Aydemir, K., Demir, Y., Guzelkucuk, U., Tezel, K., & Yilmaz, B. (2017). Ultrasound Findings of Young and Traumatic Amputees With Lower Extremity Residual Limb Pain in Turkey. *Am J Phys Med Rehabil*, *96*(8), 572-577.  
doi:10.1097/phm.0000000000000687
- Bandini, E., Fisher, A. D., Ricca, V., Ristori, J., Meriggiola, M. C., Jannini, E. A., . . . Maggi, M. (2011). Childhood maltreatment in subjects with male-to-female gender identity disorder. *Int J Impot Res*, *23*(6), 276-285.  
doi:10.1038/ijir.2011.39
- Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: the exercise of control*. New York: Freeman.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., & Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*, *23*(10), 4315-4323.
- Bentz, E. K., Hefler, L. A., Kaufmann, U., Huber, J. C., Kolbus, A., & Tempfer, C. B. (2008). A polymorphism of the CYP17 gene related to sex steroid metabolism is associated with female-to-male but not male-to-female transsexualism. *Fertil Steril*, *90*(1), 56-59. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.05.056
- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl, K., Topfner, S., . . . Flor, H. (1997). Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci*, *17*(14), 5503-5508.
- Bjornnes, A. K., Lie, I., Parry, M., Falk, R., Leegaard, M., Rustoen, T., & Valeberg, B. T. (2018). Association between self-perceived pain sensitivity and pain intensity after cardiac surgery. *J Pain Res*, *11*, 1425-1432. doi:10.2147/jpr.S167524
- Boas, R. A., Schug, S. A., & Acland, R. H. (1993). Perineal pain after rectal amputation: a 5-year follow-up. *Pain*, *52*(1), 67-70.

- Bokemeyer, C., Frank, B., Schoffski, P., Poliwoda, H., & Schmoll, H. (1993). Phantom sensations after orchiectomy for testicular cancer. *Int J Oncol*, 2(4), 633-636.
- Brugger, P., Kollias, S. S., Muri, R. M., Crelier, G., Hepp-Reymond, M. C., & Regard, M. (2000). Beyond re-membering: phantom sensations of congenitally absent limbs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(11), 6167-6172. doi:10.1073/pnas.100510697
- Buntjen, L., Hopf, J. M., Merkel, C., Voges, J., Knape, S., Heinze, H. J., & Schoenfeld, M. A. (2017). Somatosensory Misrepresentation Associated with Chronic Pain: Spatiotemporal Correlates of Sensory Perception in a Patient following a Complex Regional Pain Syndrome Spread. *Front Neurol*, 8, 142. doi:10.3389/fneur.2017.00142
- Campo-Prieto, P., & Rodriguez-Fuentes, G. (2018). Effectiveness of mirror therapy in phantom limb pain: A literature review. *Neurologia*. doi:10.1016/j.nrl.2018.08.003
- Cazala, F., Vienney, N., & Stoleru, S. (2015). The cortical sensory representation of genitalia in women and men: a systematic review. *Socioaffect Neurosci Psychol*, 5, 26428. doi:10.3402/snp.v5.26428
- Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L., & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52(3), 259-285.
- Cook, A. J., Woolf, C. J., Wall, P. D., & McMahon, S. B. (1987). Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature*, 325(7000), 151-153. doi:10.1038/325151a0
- Coolidge, F. L., Thede, L. L., & Young, S. E. (2002). The heritability of gender identity disorder in a child and adolescent twin sample. *Behav Genet*, 32(4), 251-257.
- Crone-Munzbrock, A. (1951). [Phantom sensation after amputation of the penis]. *Z Urol*, 44(12), 819-822.
- De Cuyper, G., Van Hemelrijck, M., Michel, A., Carael, B., Heylens, G., Rubens, R., . . . Monstrey, S. (2007). Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry*, 22(3), 137-141. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17188846>. doi:10.1016/j.eurpsy.2006.10.002
- Devor, M., Govrin-Lippmann, R., & Angelides, K. (1993). Na<sup>+</sup> channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neurosci*, 13(5), 1976-1992.
- Dickerson, S. M., Cunningham, S. L., Patisaul, H. B., Woller, M. J., & Gore, A. C. (2011). Endocrine disruption of brain sexual differentiation by developmental PCB exposure. *Endocrinology*, 152(2), 581-594. doi:10.1210/en.2010-1103
- Dietrich, C., Walter-Walsh, K., Preissler, S., Hofmann, G. O., Witte, O. W., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2012). Sensory feedback prosthesis reduces phantom limb pain: proof of a principle. *Neurosci Lett*, 507(2), 97-100. doi:10.1016/j.neulet.2011.10.068
- Doubell, T., Mannion, R., & Woolf, C. (1999). *The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain*, *Textbook of pain* (P. Wall & R. Melzack Eds. 4th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Fillingim, R. B. (2017). Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*, 158 Suppl 1, S11-s18. doi:10.1097/j.pain.0000000000000775
- Fletcher, D., Stamer, U. M., Pogatzki-Zahn, E., Zaslansky, R., Tanase, N. V., Perruchoud, C., . . . Meissner, W. (2015). Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 32(10), 725-734. doi:10.1097/eja.0000000000000319
- Flor, H. (2002). Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet*

- Neurosci*, 1(3), 182-189. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849487>.
- Flor, H. (2011). Neurobiologische und psychobiologische Faktoren der Chronifizierung und Plastizität. In B. Kröner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klingler, & P. Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie. Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung*. Berlin: Springer.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., . . . Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375(6531), 482-484. doi:10.1038/375482a0
- Florence, S. L., & Kaas, J. H. (1995). Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci*, 15(12), 8083-8095.
- Fordyce, W. (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. St. Louis: Mosby.
- Freynhagen, 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. doi:10.1185/030079906x132488
- Garcia-Falgueras, A., & Swaab, D. F. (2008). A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain*, 131(Pt 12), 3132-3146. doi:10.1093/brain/awn276
- Garcia-Vega, E., Camero, A., Fernandez, M., & Villaverde, A. (2018). Suicidal ideation and suicide attempts in persons with gender dysphoria. *Psycothema*, 30(3), 283-288. doi:10.7334/psycothema2017.438
- Geissner, E. (1991). [Psychological factors of pain control and their effects on pain evoking subjective stress]. *Z Klin Psychol Psychopathol Psychother*, 39(1), 46-62.
- Geissner, E. (2000). *Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung*. Göttingen.: Hogrefe.
- Georgiadis, J. R., & Holstege, G. (2005). Human brain activation during sexual stimulation of the penis. *J Comp Neurol*, 493(1), 33-38. doi:10.1002/cne.20735
- Gomez-Gil, E., Canizares, S., Torres, A., de la Torre, F., Halperin, I., & Salamero, M. (2009). Androgen treatment effects on memory in female-to-male transsexuals. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 110-117. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.08.017
- Hall, N., & Eldabe, S. (2018). Phantom limb pain: a review of pharmacological management. *Br J Pain*, 12(4), 202-207. doi:10.1177/2049463717747307
- Hansen, D. M., Kehlet, H., & Gartner, R. (2011). Phantom breast sensations are frequent after mastectomy. *Dan Med Bull*, 58(4), A4259. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466766>.
- Haroutiunian, S., Nikolajsen, L., Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. (2013). The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*, 154(1), 95-102. doi:10.1016/j.pain.2012.09.010
- Hasenbring, M. (1994). *Das Kieler Schmerz Inventar. Manual*. Bern.: Hans Huber.
- Hill, A. (1999). Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage*, 17(2), 125-142.
- Hill, A., Niven, C. A., & Knussen, C. (1995). The role of coping in adjustment to phantom limb pain. *Pain*, 62(1), 79-86.
- Huse, E., Larbig, W., Flor, H., & Birbaumer, N. (2001). The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*, 90(1-2), 47-55.
- Jaeger, H., & Maier, C. (1992). Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain*, 48(1), 21-27.
- Jiang, G., Yin, X., Li, C., Li, L., Zhao, L., Evans, A. C., . . . Wang, J. (2015). The Plasticity of Brain Gray Matter and White Matter following Lower Limb

- Amputation. *Neural Plast*, 2015, 823185. doi:10.1155/2015/823185
- Judge, C., O'Donovan, C., Callaghan, G., Gaoatswe, G., & O'Shea, D. (2014). Gender dysphoria - prevalence and co-morbidities in an irish adult population. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 5, 87. doi:10.3389/fendo.2014.00087
- Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367(9522), 1618-1625. doi:10.1016/s0140-6736(06)68700-x
- Keil, G. (1990). [So-called initial description of phantom pain by Ambroise Pare. "Chose digne d'admiration et quasi incroyable": the "douleur es parties mortes et amputees"]. *Fortschr Med*, 108(4), 62-66.
- Klinger, R., Schedlowski, M., & Enck, P. (2011). Placeboeffekte in Schmerztherapie und -forschung. In B. Kroner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger, & P. Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie - Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder, Behandlung*. (pp. 155-164). Berlin: Springer.
- Kooijman, C. M., Dijkstra, P. U., Geertzen, J. H., Elzinga, A., & van der Schans, C. P. (2000). Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*, 87(1), 33-41.
- Kroner-Herwig, B. (2014). [Influence of cognitive-emotional processing on pain and disability. A psychobiological perspective]. *Schmerz*, 28(5), 537-544; quiz 545-536. doi:10.1007/s00482-014-1468-5
- Kroner-Herwig, B., & Frettlöh, J. (2011). Behandlung chronischer Schmerzsyndrome: Plädoyer für einen interdisziplinären Therapieansatz. In B. Kroner-Herwig, J. Frettlöh, R. Klinger, & P. Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie*. (pp. 541-564). Berlin: Springer.
- Kruijver, F. P., Zhou, J. N., Pool, C. W., Hofman, M. A., Gooren, L. J., & Swaab, D. F. (2000). Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(5), 2034-2041. doi:10.1210/jcem.85.5.6564
- Latremoliere, A., & Costigan, M. (2011). GCH1, BH4 and pain. *Curr Pharm Biotechnol*, 12(10), 1728-1741.
- Lazarus, R., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer.
- Luders, E., Sánchez, F. J., Gaser, C., Toga, A. W., Narr, K. L., Hamilton, L. S., & Vilain, E. (2009). Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *NeuroImage*, 46(4), 904-907. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909003176>. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.048>
- Macrae, W. A. (2001). Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*, 87(1), 88-98. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460816>.
- Martinez, V., Ben Ammar, S., Judet, T., Bouhassira, D., Chauvin, M., & Fletcher, D. (2012). Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain*, 153(7), 1478-1483. doi:10.1016/j.pain.2012.04.004
- Mathieson, S., Maher, C. G., Terwee, C. B., Folly de Campos, T., & Lin, C. W. (2015). Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review. *J Clin Epidemiol*, 68(8), 957-966. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.03.010
- Medina Jde, M., Fabro, E. A., Amaral e Silva, B., Thuler, L. C., & Bergmann, A. (2015). [Frequency and associated factors of phantom breast syndrome in women submitted to mastectomy for breast cancer]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 37(9), 397-401. doi:10.1590/so100-720320150005353
- Mehlkop, G., Becker, R., & (2007). Zur Wirkung monetärer Anreize auf die Rücklaufquote in postalischen Befragungen zu kriminellen Handlungen: theoretische Überlegungen und empirische Befunde eines

- Methodenexperiments *Methoden, Daten, Analysen (mda) 1(1)*, 5-24.
- Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., & Zook, J. M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol*, 224(4), 591-605. doi:10.1002/cne.902240408
- Mitchell, S. W. (1871). "Phantom limbs". *Lippincott's Magazine* 8, 563-569.
- Mohammadi, M. R., & Khaleghi, A. (2018). Transsexualism: A Different Viewpoint to Brain Changes. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 16(2), 136-143. doi:10.9758/cpn.2018.16.2.136
- Montoya, P., Larbig, W., Grulke, N., Flor, H., Taub, E., & Birbaumer, N. (1997). The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. *Pain*, 72(1-2), 87-93.
- Namba, Y., Sugiyama, N., Yamashita, S., Tokuyama, E., Hasegawa, K., & Kimata, Y. (2008). Phantom erectile penis after sex reassignment surgery. *Acta Med Okayama*, 62(3), 213-216. doi:10.18926/amo/30981
- Nikolajsen, L., Hansen, C. L., Nielsen, J., Keller, J., Arendt-Nielsen, L., & Jensen, T. S. (1996). The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*, 67(1), 69-77.
- Nikolajsen, L., & Jensen, T. S. (2001). Phantom limb pain. *Br J Anaesth*, 87(1), 107-116. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460799>.
- Nikolajsen, L., & Lindvig, M. (2001). [Phantom pain after amputation of extremities]. *Ugeskr Laeger*, 163(24), 3338-3341. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434120>.
- Ortiz-Catalan, M., Guethmundsdottir, R. A., Kristoffersen, M. B., Zepeda-Echavarria, A., Caine-Winterberger, K., Kulbacka-Ortiz, K., . . . Hermansson, L. (2016). Phantom motor execution facilitated by machine learning and augmented reality as treatment for phantom limb pain: a single group, clinical trial in patients with chronic intractable phantom limb pain. *Lancet*, 388(10062), 2885-2894. doi:10.1016/s0140-6736(16)31598-7
- Pauly, I. B. (1968). The current status of the change of sex operation. *J Nerv Ment Dis*, 147(5), 460-471. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5726920>.
- Preissler, S., Feiler, J., Dietrich, C., Hofmann, G. O., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2013). Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain. *Cereb Cortex*, 23(5), 1038-1048. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510531>. doi:10.1093/cercor/bhs063
- Psychological approaches to pain management*. (1996). (R. Gatchel & D. Turk Eds.). New York: Guilford Press.
- Puhse, G., Wachsmuth, J. U., Kemper, S., Husstedt, I. W., Kliesch, S., & Evers, S. (2010). Phantom testis syndrome: prevalence, phenomenology and putative mechanisms. *Int J Androl*, 33(1), e216-220. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765099>. doi:10.1111/j.1365-2605.2009.00994.x
- Ramachandran, V. S., & McGeoch, P. D. (2007). Occurrence of phantom genitalia after gender reassignment surgery. *Med Hypotheses*, 69(5), 1001-1003. doi:10.1016/j.mehy.2007.02.024
- Ramachandran, V. S., Stewart, M., & Rogers-Ramachandran, D. C. (1992). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Neuroreport*, 3(7), 583-586.
- Rametti, G., Carrillo, B., Gomez-Gil, E., Junque, C., Segovia, S., Gomez, A., & Guillamon, A. (2011). White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res*, 45(2), 199-204. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.05.006
- Richardson, C., & Kulkarni, J. (2017). A review of the management of phantom limb

- pain: challenges and solutions. *J Pain Res*, 10, 1861-1870.  
doi:10.2147/jpr.s124664
- Robles, R., Fresán, A., Vega-Ramírez, H., Cruz-Islas, J., Rodríguez-Pérez, V., Domínguez-Martínez, T., & Reed, G. M. (2016). Removing transgender identity from the classification of mental disorders: a Mexican field study for ICD-11. *The Lancet Psychiatry*, 3(9), 850-859. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30165-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30165-1)
- Ruscheweyh, R., Marziniak, M., Stumpfenhorst, F., Reinholz, J., & Knecht, S. (2009). Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain*, 146(1-2), 65-74.  
doi:10.1016/j.pain.2009.06.020
- Rushton, J. P., & Ankney, C. D. (1996). Brain size and cognitive ability: Correlations with age, sex, social class, and race. *Psychon Bull Rev*, 3(1), 21-36.  
doi:10.3758/bf03210739
- Saadah, E. S., & Melzack, R. (1994). Phantom limb experiences in congenital limb-deficient adults. *Cortex*, 30(3), 479-485.
- Saleem, F., & Rizvi, S. W. (2017). Transgender Associations and Possible Etiology: A Literature Review. *Cureus*, 9(12), e1984. doi:10.7759/cureus.1984
- Sandkuhler, J. (2000). Learning and memory in pain pathways. *Pain*, 88(2), 113-118.
- Schmidt, A. P., Takahashi, M. E., & de Paula Posso, I. (2005). Phantom limb pain induced by spinal anesthesia. *Clinics (Sao Paulo)*, 60(3), 263-264. doi:10.1590/S1807-59322005000300014
- Sherman, R. A., Sherman, C. J., & Bruno, G. M. (1987). Psychological factors influencing chronic phantom limb pain: an analysis of the literature. *Pain*, 28(3), 285-295.
- Sherman, R. A., Sherman, C. J., & Gall, N. G. (1980). A survey of current phantom limb pain treatment in the United States. *Pain*, 8(1), 85-99.
- Shih, T.-H., & Fan, X. (2008). Comparing Response Rates from Web and Mail Surveys: A Meta-Analysis. 20(3), 249-271. Retrieved from <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1525822X08317085>.  
doi:10.1177/1525822X08317085
- Sivan, M., Stoppard, E., & Kirker, S. (2010). Alteration in phantom pain and sensation with visceral movement. *Pm r*, 2(6), 576-578. doi:10.1016/j.pmrj.2010.02.005
- Smith, E. S., Junger, J., Derntl, B., & Habel, U. (2015). The transsexual brain--A review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci Biobehav Rev*, 59, 251-266. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.09.008
- Srivastava, D. (2017). Chronic post-amputation pain: peri-operative management - Review. *Br J Pain*, 11(4), 192-202. doi:10.1177/2049463717736492
- 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. doi:10.1097/AJP.0b013e31824549d6
- Tsoi, W. F. (1988). The prevalence of transsexualism in Singapore. *Acta Psychiatr Scand*, 78(4), 501-504. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3265846>.
- Van Damme, S., Crombez, G., & Eccleston, C. (2008). Coping with pain: a motivational perspective. *Pain*, 139(1), 1-4. doi:10.1016/j.pain.2008.07.022
- Van de Ven, T. J., & John Hsia, H. L. (2012). Causes and prevention of chronic postsurgical pain. *Curr Opin Crit Care*, 18(4), 366-371.  
doi:10.1097/MCC.0b013e3283557a7f
- Vowles, K. E., & Gross, R. T. (2003). Work-related beliefs about injury and physical capability for work in individuals with chronic pain. *Pain*, 101(3), 291-298.
- Walinder, J. (1968). Transsexualism: definition, prevalence and sex distribution. *Acta*

- Psychiatr Scand Suppl*, 203, 255-258. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5248237>.
- Wall, P. D., & Gutnick, M. (1974). Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp Neurol*, 43(3), 580-593.
- Weitze, C., & Osburg, S. (1996). Transsexualism in Germany: empirical data on epidemiology and application of the German Transsexuals' Act during its first ten years. *Arch Sex Behav*, 25(4), 409-425. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8836473>.
- Werner, M. U., Petersen, M. A., & Bischoff, J. M. (2013). Test-retest studies in quantitative sensory testing: a critical review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 57(8), 957-963. doi:10.1111/aas.12150
- Woolf, C. J., & Mannion, R. J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353(9168), 1959-1964. doi:10.1016/s0140-6736(99)01307-0
- Woolf, C. J., Shortland, P., & Coggeshall, R. E. (1992). Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*, 355(6355), 75-78. doi:10.1038/355075a0
- Young, E. E., Lariviere, W. R., & Belfer, I. (2012). Genetic basis of pain variability: recent advances. *J Med Genet*, 49(1), 1-9. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100386
- Zubiaurre-Elorza, L., Junque, C., Gomez-Gil, E., & Guillamon, A. (2014). Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *J Sex Med*, 11(5), 1248-1261. doi:10.1111/jsm.12491



## Abkürzungsverzeichnis

bzw. beziehungsweise

ca. circa

CPSP chronic postsurgical pain

CYP17 Steroid-17 $\alpha$ -Hydroxylase

d.h. das heisst

GABA Gamma-Aminobuttersäure

GAC Geschlechtsangleichende Chirurgie

GCH1 Guanosintriphosphat Cyclohydrolase I

ICD International Classification of Diseases

KCNS1 Potassium Voltage-Gated Channel Modifier Subfamily S Member 1

*m* mean / Mittelwert

MRT Magnetresonanztomographie

N Anzahl

N. Nervus

NMDA N-Methyl-D-Aspartat

NRS numeric rating scale

o.g. oben genannt

OP Operation

ORC Orchidektomie

*sd standard deviation*/ Standardabweichung

SPSS Statistical Package for the Social Sciences

$\beta$  beta

TSG Transsexuellengesetz

V. Vena

WHO World Health Organization

z.B. zum Beispiel

ZNS Zentralnervensystem

## **8 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. med. Christian Grasshoff durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Barbara Schlisio, Oberärztin der Klinik für Anästhesiologie und Leiterin des überregionalen Schmerzzentrums.

Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch Frau Dr. Schlisio, die Erstellung der SPSS-Datei erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Martin Keim.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 13.08.2019

Andreas Kugel