

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Christian Gerloff

**Etablierung eines fMRT-kompatiblen Hitzeschmerzmodells für die
pharmakologische Konditionierung mit Morphin**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Wolf-Oliver Krohn
aus Pinneberg

Hamburg, 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.01.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. U. Bingel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. R. Klinger

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	5
1.1 Schmerz	5
1.1.1 Definition	5
1.1.2 Aszendierendes Schmerzsystem und zerebrale Verarbeitung	5
1.1.3 Deszendierendes schmerzmodulierendes System	7
1.1.4 Akuter und chronischer Schmerz	8
1.2 Opioide	11
1.3 Placeboanalgesie	15
1.3.1 Ursprung des Begriffs "Placebo"	15
1.3.2 Definition	16
1.3.3 Psychologische Mechanismen	16
1.3.4 Neurobiologische Grundlagen	16
1.3.5 Interindividuelle Unterschiede	18
1.4 Pharmakologische Konditionierung	20
1.5 Studienziel	23
2. Material und Methoden	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Hitzeschmerzreize	25
2.3 Versuchsteilnehmer	25
2.4 Vorexperimentelle Phase	28
2.5 Experimentelles Protokoll	29
2.6 Schmerzratings	31

2.7 Datenanalyse	31
3. Ergebnisse	33
3.1 Schmerzschwellen	33
3.2 Temperaturen	34
3.3 Schmerzratings	35
3.3.1 Schmerzbewertung vor Intervention	35
3.3.2 Schmerzbewertung nach Morphingabe	36
3.3.3 Verlauf der Schmerzbewertung über die Studiendauer	37
4. Diskussion	39
5. Zusammenfassung	45
6. Abkürzungsverzeichnis	46
7. Literaturverzeichnis	47
8. Danksagung	56
9. Lebenslauf	57
10. Eidesstattliche Erklärung	58

„Divinum est sedare dolorem“

Galen von Pergamon, 2. Jahrhundert n. Chr.

1 Einleitung

1.1 Schmerz

1.1.1 Definition

Schmerz ist eine grundlegende Sinneserfahrung, die jeder Mensch im Laufe seines Lebens macht. Er ist universell verständlich als Zeichen von Gewebeschädigung und Krankheit und daher der häufigste Grund einen Arzt aufzusuchen (Longo & Harrison, 2012). Obwohl Schmerzen eine solch ubiquitäre Erfahrung sind, sind die einzelnen Facetten dieser Erfahrung bisher nur zum Teil verstanden.

Die aktuelle Nomenklatur der International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlicher oder potentieller Gewebeschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird“ (IASP Task Force on Taxonomy). Diese Definition betont die heutige Sicht auf das Phänomen Schmerz als komplexe, mehrdimensionale Erfahrung, die sich aus verschiedenen Facetten zusammensetzt. Bestätigt wird diese Sicht durch die Entdeckung verschiedener zentralnervöser Netzwerke, die zur Schmerzverarbeitung beitragen (Price, 2000, Kross et al., 2011, Cauda et al., 2011) (Abb. 1). An der Schmerzerfahrung sind somatosensorische, affektive, vegetative und kognitive Systeme beteiligt.

1.1.2 Aszendierendes Schmerzsystem und zerebrale Verarbeitung

Ein nozizeptiver Stimulus wird von der Peripherie über das anterolaterale somatosensorische System zum Gehirn geleitet. Dabei kodiert dieses aszendierende Schmerzsystem die sensorische Qualität und Intensität des Stimulus. Die kortikalen Hauptprojektionsareale sind der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex und posteriore Anteile der Insula (Jaillard & Ropper, 2013).

Affektive Anteile des Schmerzes werden in Arealen wie dem anterioren cingulären Cortex (ACC), der anterioren Insula und dem limbischen System repräsentiert (ibidem). Verschaltungen mit vegetativen Systemen finden zum Teil bereits auf spinaler und Hirnstammebene statt (Price, 2000, Vanegas, Vazquez, & Tortorici, 2010). Außerdem bestehen enge Beziehungen zu weiten Teilen des frontalen Kortex (Price, 2000). Während die somatosensorische Komponente der Schmerzerfahrung Informationen über Lokalisation, Intensität und zeitlichen Verlauf der noxischen Stimulation liefert, beschreibt die emotionale Komponente vom Schmerz ausgelöste oder verstärkte Gefühlszustände wie Unbehagen, Angst oder Verzweiflung. Die vegetative Dimension des Schmerzerlebnisses beschreibt die enge reflektorische Verknüpfung von sensorischem und vegetativem System, die beispielsweise für die Adrenalinausschüttung der Nebennieren als vegetative Reaktion auf einen Schmerzreiz verantwortlich ist.

Nicht zuletzt besitzt die Schmerzerfahrung auch eine kognitive Komponente, welche der Evaluation des Schmerzes und der daraus für den Organismus resultierenden Gefahr dient. Jeder Schmerzempfindung wird hinsichtlich der Evaluation eine sehr hohe Aufmerksamkeit zuteil, während andere kognitive Prozesse unterbrochen werden (Störfunktion des Schmerzes, Eccleston & Crombez, 1999). Wichtige Stimuluseigenschaften sind in diesem Zusammenhang beispielsweise dessen Intensität und Novität. Auch ein hoher Grad an Interozeption begünstigt laut Eccleston die Störfunktion des Schmerzes. Weitere wichtige kognitive Faktoren jeder Schmerzerfahrung sind Motivation, soziokulturelle Faktoren und individuelle Erfahrungen ein.

Die Komplexität der Schmerzerfahrung erschwert es dem Patienten häufig, die empfundenen Qualitäten adäquat in Worte zu fassen, was wiederum eine große Herausforderung für den Arzt darstellt. Eine möglichst genaue Beschreibung der Schmerzerfahrung ist die Grundlage für die diagnostische Hypothese des Arztes. Nur das richtige Erkennen der Schmerzursache kann zu einer kausalen Behandlung führen.

Insgesamt ist die Erfahrung von Schmerz also ein äußerst komplexer und dynamischer Vorgang, zu dem Prozesse im Gewebe sowie im peripheren und zentralen Nervensystem beitragen. Ein wichtiges Ziel der Schmerzforschung ist das bessere Verständnis dieser Mechanismen und besonders der zu Grunde liegenden

zentralnervösen Netzwerke, auf denen die Schmerzerfahrung basiert. Hieraus könnten sich wichtige neue Ansätze zur Schmerztherapie ergeben.

1.1.3 Deszendierendes schmerzmodulierendes System

Das Schmerzsystem ist dabei keinesfalls eine Einbahnstraße von peripher nach zentral. Im Verlauf der Schmerzerfahrung kann unter bestimmten Voraussetzungen ein schmerzmodulierendes System aktiviert werden, das über deszendierende Bahnen via Hirnstamm und spinalem Hinterhorn die Schmerzweiterleitung aus der Peripherie dämpft. (Watkins & Mayer, 1982, Eippert et al., 2009, Tracey, 2010). Allerdings kann das deszendierende schmerzmodulierende System die Schmerzen nicht nur lindern, sondern auch verstärken (Kovelowski et al., 2000, Burgess et al., 2002, Pertovaara, Wei, & Hämäläinen, 1996).

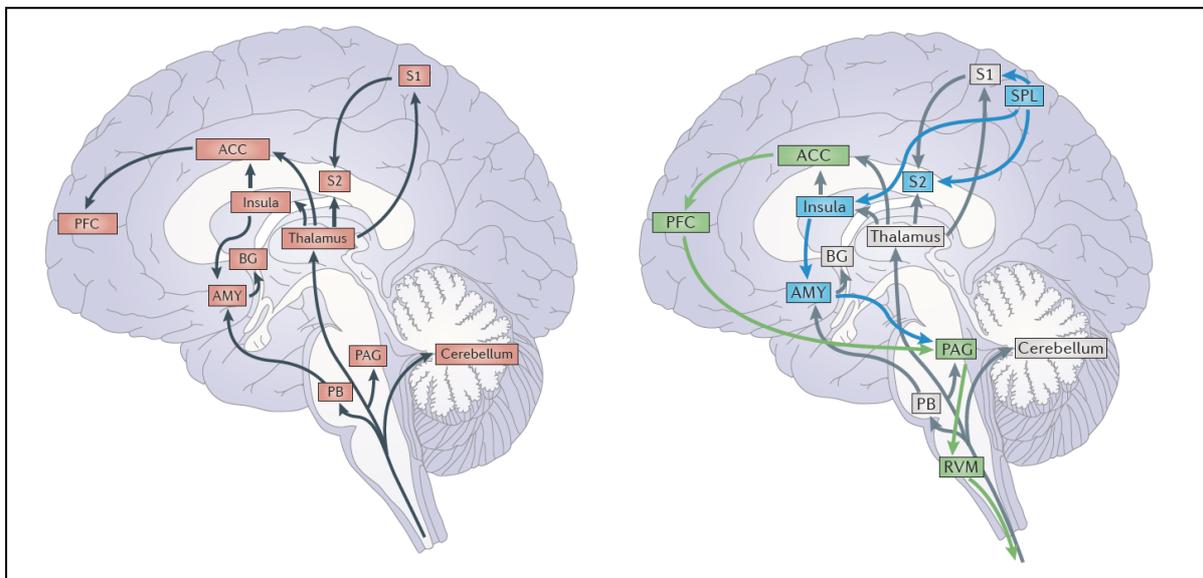


Abb 1. Komponenten und orientierende Anatomie des ascendierenden Schmerzsystems (links) und des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems (rechts). Im rechten Bild grau: Regionen des ascendierenden Schmerzsystems, grün: Regionen, die von Emotionen aktiviert werden, blau: Regionen, die von Aufmerksamkeit aktiviert werden. Abkürzungen: anteriores Cingulum (ACC), primärer somatosensorischer Kortex (S1), sekundärer somatosensorischer Kortex (S2), Amygdala (AMY), Basalganglien (BG), Periaquäduktales Grau (PAG), Rostroventromediale Medulla (RVM), Parabrachialer Nukleus (PB). Mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group aus (Bushnell, Čeko, & Low, 2013).

1.1.4 Akuter und chronischer Schmerz

Der Ursprung von Schmerz kann bei akuten Ereignissen offensichtlich sein, beispielsweise einer Handgelenksfraktur durch einen Sturz. Der akute Schmerz besitzt eine wichtige Warn- und Schutzfunktion für den Organismus. Er ist physiologisch unmittelbar mit einer potenziellen oder realen Gewebeschädigung assoziiert. Die Schmerzstärke korreliert beim Akutschmerz normalerweise mit der Intensität der Noxe und dem Ausmaß der Gewebeschädigung, wobei die Schmerzempfindung auf den Läsionsort beschränkt ist. Der Schmerz dauert an, bis das auslösende Ereignis endet oder die eingetretene Gewebeschädigung sich bessert. Es handelt sich dabei in den allermeisten Fällen um einige Stunden oder Tage, selten wenige Wochen. Der Schmerz verblasst im Verlauf der Restitutio ad Integrum, bis er vollständig verschwunden ist.

Im Gegensatz zum akuten Schmerz werden Schmerzen, die länger als 3-6 Monate andauern, als "chronischer Schmerz" bezeichnet (Kürten, 2011). Erkrankungen, wie maligne Tumore oder autoimmune Prozesse, die nicht mit einer dauerhaften Heilung einhergehen, können mit langanhaltenden Schmerzen assoziiert sein.

Eine besondere Herausforderung für Patient und Arzt sind chronische Schmerzen, die jeglichen Bezug zur ursprünglich zugrundeliegenden Gewebeschädigung, und damit jede Warn- und Schutzfunktion verloren haben. Dies ist zum Beispiel bei Phantomschmerzen und einigen Kopfschmerzerkrankungen der Fall. Die Schmerzempfindung entwickelt bei chronischem Schmerz eine pathologische Dynamik. Es entsteht ein dauerhafter Schmerz mit Schmerzortwechseln und Ausbreitung bis auf Körperareale, die von der ursprünglichen Lokalisation weit entfernt liegen können. Es kann zu einem progredienten familiären, beruflichen und gesellschaftlichen Versagen kommen an dessen Ende eine vollständige Invalidisierung des Schmerzpatienten stehen kann (ibidem).

Die Ursachen der Schmerzchronifizierung sind bis heute unzureichend verstanden. Zu den zahlreichen möglichen Faktoren, die zu einer Chronifizierung beitragen können gehören Schädigungen des nozizeptiven Systems selbst. Hierzu zählen beispielsweise die neuropathischen Schmerzsyndrome wie Phantomschmerzen und der Thalamusschmerz (Subedi & Grossberg, 2011). Auch eine maladaptive Plastizität zentraler Netzwerke mit der Folge einer zentralen Sensibilisierung für Schmerz können chronische Schmerzen unterhalten oder sogar verstärken (Seifert &

Maihöfner, 2011). Psychische Faktoren, psychiatrische Vorerkrankungen und bestimmte Persönlichkeitsmerkmale spielen ebenfalls eine große Rolle in der Chronifizierung von Schmerzen (Kürten, 2011). So ist bekannt, dass Patienten mit Depression ein erhöhtes Risiko für chronische Schmerzen haben (ibidem). Der starke Leidensdruck des Schmerzpatienten ist also nicht allein durch die körperlichen Erscheinungen zu begründen, sondern damit eng verbunden, auch mit oft ausgeprägter sozialer und beruflicher Einschränkung.

Aus der großen Anzahl und der schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität von betroffenen Patienten resultiert ein hoher Stellenwert für die Erforschung chronischer Schmerzen. Nach Schätzungen leben allein in Deutschland bis zu 8 Millionen Menschen mit chronischen Schmerzen (ibidem). Bis zu 40% der Bevölkerung leide unter Rückenschmerzen, 30% an Spannungskopfschmerzen und etwa 10% an Migränekopfschmerzen.

Entsprechend der Komplexität der Entstehung und klinischen Ausprägung von chronischen Schmerzen ist auch ihre Behandlung vielschichtig. Die Therapie chronischer Schmerzen unterscheidet sich deutlich von der akuter Schmerzen. Sie umfasst, am Beispiel des chronischen Rückenschmerzes, die Etablierung eines biopsychosozialen Krankheitsverständnisses seitens des Patienten und die Vermittlung eines gemeinsamen Krankheitsmodells. Die aktive Mitarbeit des Patienten wird gefördert sowie eine multimodale und interdisziplinäre Therapiestrategie implementiert, die eine Erhaltung beziehungsweise Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit zum Ziel hat (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2010).

Aufgrund des unzureichenden Verständnisses der Pathophysiologie von chronischen Schmerzen ist die multimodale Therapie chronischer Schmerzen nicht in jedem Fall von Erfolg gekrönt. Als Beispiel sei hier nur der zum Teil sehr schwer therapierbare neuropathische Schmerz genannt. Bei diesem wirken konventionelle Analgetika nur schlecht oder gar nicht schmerzlindernd. Zur Behandlung werden daher meistens wechselnde Kombinationen aus Antidepressiva und Antikonvulsiva eingesetzt (Freyhagen & Bennett 2009).

Die Notwendigkeit eines besseren Verständnisses von chronischen Schmerzen und der Erforschung neuer Therapieoptionen spiegelt sich auch in der Literatur wieder. So ergibt eine Suche nach „chronic pain“ über 20.000 Treffer in der Literaturdatenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, Stand: August 2013).

Aufgrund der hohen Relevanz chronischer Schmerzen für Patient und Arzt spielt die Schmerztherapie eine wichtige Rolle in der heutigen Medizin. Es gibt zahlreiche analgetisch wirksame Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und unterschiedlichen Bedeutungen für die Therapie akuter und chronischer Schmerzen. Opioide sind seit langem unverzichtbar in der Therapie von Tumorschmerzen und wurden in den letzten beiden Dekaden zunehmend auch bei nichtmalignen chronischen Schmerzzuständen eingesetzt (Schubert, Ihle, & Sabatowski, 2013).

„Der schöne Traum, daß der Schmerz von uns genommen, ist zur Wirklichkeit geworden.“

Johann Friedrich Dieffenbach, Berliner Chirurg, 1847

1.2 Opioide

Zwar spielte Schmerz in jeder Epoche der Menschheit eine wichtige Rolle, allerdings gab es bis zum 19. Jahrhundert für den weitaus größten Teil der Menschheit kaum schmerztherapeutische Möglichkeiten. Schmerz war im Laufe des Lebens eine unumgängliche Tatsache und Chirurgen waren stolz (und darauf angewiesen) möglichst schnell zu operieren, um die Dauer des Leidens für den Patienten zu verkürzen (Meldrum, 2003).

Zur Schmerzlinderung wurden Zubereitungen aus dem Saft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) eingesetzt. Die analgetische Wirkung von Opioiden war seit der Antike bekannt. Im 17. Jahrhundert propagierte der englische Arzt Thomas Sydenham die konsequente Schmerztherapie mit „Laudanum“, einem Gemisch aus Opium, Safran, Zimt, Gewürznelken und Wein (Zimmermann, 2007). In den nächsten Jahrhunderten entstanden zahlreiche Varianten von Laudanum die sich vor allem in den weiteren Zutaten der Tinktur unterschieden. Die Grundbestandteile Alkohol und Opium blieben erhalten. Auch die prinzipiell unvorhersehbare Wirkintensität, begründet in der schwer vorhersehbaren Wirkstoffkonzentration des Pflanzenproduktes, änderte sich über viele Jahrhunderte nicht.

Erst im 19. Jahrhundert gelang es dem deutschen Pharmazeuten Friedrich Wilhelm Adam Sertürner aus dem Saft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) eine einzelne Substanz zu extrahieren, die er zunächst "principum somniferum" und einige Jahre später nach Morpheus, dem griechischen Gott des Schlafes, "Morphium" nannte (Goering & Schulte am Esch, 1991). Morphium, später Morphin genannt, wurde seit den 1820er Jahren in Deutschland industriell hergestellt. Zu dieser Zeit wurden auch Lachgas und Äther als Narkotika entdeckt und begründeten die Anfänge der Anästhesie.

Mit der Möglichkeit zur industriellen Herstellung der beiden Analgetika Morphin und Acetylsalicylsäure eröffnete sich zum ersten Mal die Möglichkeit eine breite

Bevölkerung schmerztherapeutisch zu behandeln. Bis heute sind die opioiden Analgetika in der Schmerztherapie unverzichtbar, insbesondere von starken akuten und chronischen Schmerzen sowie Schmerzen bei malignen Erkrankungen.

Die weite Verbreitung der Opiode brachte jedoch auch neue gesellschaftliche Probleme mit sich. Schon in der Mitte des 19. Jahrhunderts wies Johann Friedrich Dieffenbach auf die potentiellen Gefahren "betäubender Mittel, wie des Opiums (...) und anderer Narkotika zur Stillung des Schmerzes bei chirurgischen Operationen" hin (Rauschmann, Thomann, & Geiger, 2008). Das hohe Abhängigkeitspotential der Opiumzubereitungen und des mittlerweile in Apotheken "over the counter" verfügbaren Heroins, eines synthetischen Abkömmlings des Morphins, führte zu einer zunehmenden Verbreitung des „Morphinismus“. Besonders in den Vereinigten Staaten nahm die Abhängigkeit ein so großes gesellschaftliches Ausmaß an, dass 1914 mit dem Harrison Narcotics Act die Produktion und Verbreitung von Opium, Morphin und Heroin unter staatliche Kontrolle gestellt wurde (Meldrum, 2003). 1929 folgte das entsprechende Opiumgesetz in der Weimarer Republik.

Bis in die heutige Zeit bleibt das hohe Abhängigkeits- und Nebenwirkungspotential der Opiode ein großes therapeutisches Problem, das in den 1990er Jahren in einer regelrechten Opiophobie gipfelte (Zenz & Willweber-Strumpf, 1993). Insgesamt ist die Datenlage zur Wirksamkeit und einem möglichen Wirkverlust von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen weiterhin schlecht und die Anwendung von Opioiden wird in dieser Patientengruppe sehr kontrovers diskutiert (AWMF Online, 2009). Viele Ärzte sehen in der Langzeittherapie von chronischen, nicht tumorbedingten Schmerzzuständen, ein Überwiegen des Schadens über den Nutzen für den Patienten (Mitra, 2013).

Die gute analgetische Wirksamkeit wie auch die Nebenwirkungen der Opiode ergeben sich aus ihrer weiten Verbreitung als neuromodulatorische Transmitter im zentralen Nervensystem (Abb. 2). Das opioiderge System besteht aus zwei Hauptkomponenten: einem komplexen kortikalen Netzwerk und einem weiteren Netzwerk im Hirnstamm (Petrovic et al., 2002). In diesen Netzwerken sind verschiedene endogene Opiode (Endorphine) als Neurotransmitter aktiv, die über verschiedene Opioidrezeptoren (v.a. μ , κ , δ) ihre Wirkung entfalten.

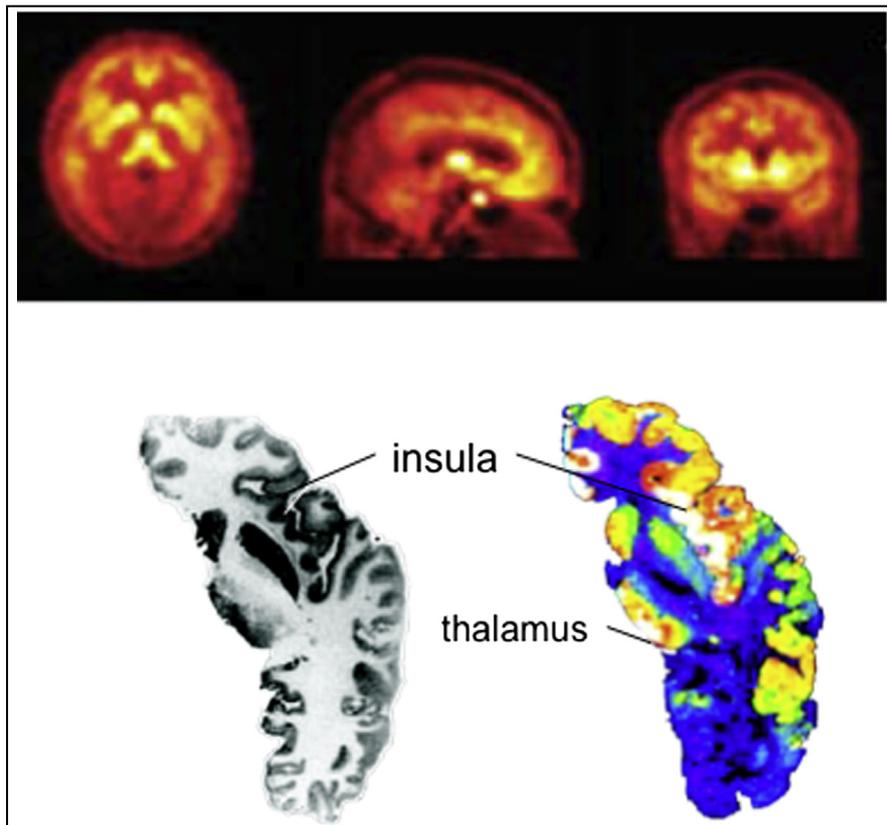


Abb. 2. Obere Reihe: Parametrische Darstellung des Rezeptorbindungspotentials des selektiven μ -Opioid Agonisten [11C]-Carfentanil im PET. Das Rezeptorbindungspotential drückt die Dichte der vorhandenen Rezeptoren und die Affinität der verwendeten Substanz zum Rezeptor aus. Weiß/Gelb: Orte hohen Bindungspotentials, Rottöne: Orte niedrigeren Bindungspotentials. (Quelle: Lee et al., 2013).

Untere Reihe: Axiale Schnitte mit Darstellung der Radioligandenbindung an μ -Opioidrezeptoren. Rot/Gelb: Orte hohen Bindungspotentials, Grün/Blau: Orte mit schwachem/fehlendem Bindungspotential (Quelle: Lee et al., 2013). Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.

Die komplexe Beteiligung der verschiedenen Opioidrezeptoren und endogenen Opioiden wurde intensiv an genetisch veränderten Mäusen untersucht (Kieffer & Gavériaux-Ruff, 2002). Die einzelnen Knockout-Varianten zeigten unterschiedliche Phänotypen für unterschiedliche schmerzhaft Reize. So zeigte der genetische Verlust von κ - und δ -Opioidrezeptoren keine Veränderung der Reaktion auf Hitzeschmerz, während der μ -Rezeptorverlust die Hitzeschmerzempfindlichkeit erhöhte. μ -Rezeptor defizitäre Mäuse zeigten wiederum keine veränderte

Empfindlichkeit für mechanische Schmerzen. Auf chemischen Schmerz reagierten sie sogar unempfindlicher. Diese Beobachtungen illustrieren eindrucksvoll, wie komplex das Schmerzsystem auf unterschiedliche Schmerzreize reagieren kann.

Das Ziel der Erforschung von Schmerzsystem und Schmerzverarbeitung liegt letztlich darin, dem Schmerzpatienten bessere Therapieoptionen zu bieten. Wichtige Ziele sind die Verringerung der Nebenwirkungen einer Schmerztherapie sowie der Erhalt einer optimalen analgetischen Wirksamkeit auch in der Dauertherapie.

Das opioide System lässt sich nicht nur exogen durch Pharmaka aktivieren, sondern kann kontextabhängig auch endogen aktiviert werden. So wurde berichtet, dass während stark emotionaler Zustände Schmerzen kaum oder gar nicht wahrgenommen werden können (Melzack, Wall & Ty 1982). Ein weiteres Beispiel für die zentralnervöse Modulation von Schmerz ist die sogenannte Placeboanalgesie.

Der Begriff Placebo beschreibt in der Medizin die Wirkung einer an sich wirkungslosen Therapie (s.u.). Die analgetische Wirksamkeit von Placebos (Placeboanalgesie) könnte möglicherweise einen Ansatzpunkt zur Überwindung einiger Probleme in der Langzeittherapie mit Opioiden bergen.

„One of the most successful physicians I have ever known, has assured me, that he used more bread pills, drops of colored water, powders of hickory ashes, than of all other medicines put together.“

Thomas Jefferson, 3. US-Präsident, 1807

1.3 Placeboanalgesie

1.3.1 Ursprung des Begriffs "Placebo"

Der Begriff „Placebo“ beruht ursprünglich auf einer unterschiedlichen Übersetzung des Psalms 116 im Alten Testament. Der Heilige Hieronymus übersetzte die Textstelle aus dem hebräischen mit „Deambulabo coram Domino in terris viventium“ (Vulgata-Bibel, Ps 116,9), was wiederum Martin Luther mit „Ich will wandeln vor dem Herrn im Lande der Lebendigen“ wörtlich übersetzte (Lutherbibel, Ps 116,9). Eine alternative Übersetzung (Septuaginta-Bibel, Ps 114,9) basiert auf der Übersetzung des hebräischen Originaltextes ins Altgriechische und von dort ins Lateinische. Sie lautet "*placebo domine in regione vivorum*", was im Deutschen zu "Ich werde *wohlgefällig sein* vor dem Herrn im Lande der Lebendigen" wurde (Bundesärztekammer, 2011).

Auf dieser unterschiedlichen Übersetzung basiert auch der spätere umgangssprachliche Gebrauch des Begriffs „Placebo“ im englischen Sprachraum. Dort wurde der Begriff seit dem 14. Jahrhundert im übertragenen Sinne von „einer hochgestellten Persönlichkeit schmeicheln“ (ibidem) benutzt.

In der Medizin wird der Begriff Placebo, gleichbedeutend mit der positiven Wirkung einer wirkarmen oder wirkungslosen Substanz, erst seit dem 18. Jahrhundert verwendet (Jütte, 2013). Die ersten therapeutischen Placebos bestanden aus sehr niedrigen Dosierungen allgemein gebräuchlicher Medikamente, von denen keine spezifische Wirkung erwartet wurde. Da durch den vorhandenen Wirkstoffgehalt eine pharmakologische Wirkung nicht per se ausgeschlossen werden kann, werden diese Präparate heute als "unreine" ("impure") Placebos oder auch Pseudo-Placebos bezeichnet (Bundesärztekammer, 2011). Im Gegensatz dazu stehen die "reinen" ("pure") Placebos, die pharmakologisch inerte Substanzen bezeichnen.

1.3.2 Definition

Die Anwendung von reinen Placebos hat sich als Standardkontrollbedingung in klinischen Studien entwickelt (Kaptchuk, 2001). Neue Pharmaka oder andere spezifische Therapien müssen in solchen Studien ihre Überlegenheit gegenüber einer Placebobehandlung zeigen. Aber auch außerhalb klinischer Studien sind Placebos im klinischen Alltag gebräuchlich (Nitzan, 2004).

Mit dem Begriff "Placebo" wird heute die "symptombessernde Wirkung einer Tablette ohne Wirkstoff" bezeichnet (Enck & Klosterhalfen, 2012). Es wird dabei zwischen dem Placeboeffekt und der Placeboantwort unterschieden. Als Placeboantwort wird die Wirksamkeit eines Placebos auf die Symptome einer Erkrankung bezeichnet. Sie beinhaltet unspezifische Effekte wie den natürlichen Verlauf der Erkrankung und statistische Effekte wie die Regression zum Mittelwert. Schließt man diese unspezifischen Effekte mittels einer No-Treatment Kontrollgruppe aus, erhält man den eigentlichen Placeboeffekt, also "die Wirksamkeit der Behandlung, die dem Placebo selbst zugeschrieben werden kann" (ibidem).

1.3.3 Psychologische Mechanismen

Zwei wichtige psychologische Mechanismen des Placeboeffektes wurden identifiziert. Zum einen beeinflussen aktuelle Erwartungen an eine Therapie deren Wirksamkeit. Diese individuellen Erwartungen lassen sich beispielsweise durch verbale Instruktionen beeinflussen (Amanzio & Benedetti, 1999). Zum anderen spielen Lernvorgänge aufgrund früherer Erfahrungen mit einer Therapie eine große Rolle (Colloca, 2006; Kessner, 2013). So werden Mechanismen der klassischen Konditionierung als auslösende Faktoren des Placeboeffektes vermutet (Amanzio & Benedetti, 1999). Weiterhin gibt es auch eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren Erwartung und Lernen. So konnte gezeigt werden, dass konditionierte Placeboeffekte in der Lage sind Erwartungseffekte zu induzieren (Benedetti et al., 2003). Diese Konditionierungsvorgänge sind auch eine wichtige Grundlage für die pharmakologische Konditionierung, wie später noch ausgeführt werden wird.

1.3.4 Neurobiologische Grundlagen

Die neurobiologischen Grundlagen des Placeboeffektes werden erst seit wenigen Dekaden erforscht. Levine, Gordon und Fields konnten 1978 zeigen, dass die

Injektion von Naloxon, einem Opioidantagonisten, den Placeboeffekt in einem Experiment an Patienten mit Zahnschmerzen zu einem großen Teil blockieren kann. Placeboanalgesie musste also unter anderem durch endogene opioiderge Mechanismen vermittelt sein. Einige Jahre später konnte auch die Beteiligung eines nicht-opioiden Mechanismus an der Placeboanalgesie bestätigt werden (Gracely et al., 1983). Erst kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass hierbei das endocannabinoide System eine wichtige Rolle spielt (Benedetti et al., 2011).

Die Entstehung von Placeboanalgesie ist an das bereits erwähnte hochkomplexe zentralnervöse Netzwerk geknüpft, das der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung dient (Abb. 1). Nach Integration und Verarbeitung aller für die Schmerzwahrnehmung relevanten Informationen wird ein deszendierendes schmerzmodulierendes System aktiviert (Vanegas et al., 2010). Während die telencephalen Anteile dieses Systems ("Schmerzmatrix") und ihre Schmerzspezifität kontrovers diskutiert werden (Iannetti & Mouraux, 2010), herrscht über die deszendierende Endstrecke des Systems größtenteils Übereinstimmung. Sie besteht aus periaqueduktalem Grau (PAG) und rostroventromedialer Medulla oblongata (RVM) und projiziert auf das spinale Hinterhorn (Tracey, 2010). Die deszendierende Modulation des eingehenden Schmerzes unter Placebobedingungen konnte in der funktionellen Bildgebung bestätigt werden (Eippert et al., 2009).

Es gibt Hinweise, dass die Aktivierung des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems durch endogene Faktoren wie Stress, Angst oder Erwartung ausgelöst werden kann (Heinricher et al., 2009). Das deszendierende System stellt also die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Mechanismen dar. Es bildet einen Angriffspunkt für körpereigene schmerzmodulierende Mechanismen und zahlreiche Analgetika, wie beispielsweise nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Opiode (Vanegas et al., 2010).

PAG wie auch RVM sind dicht mit Opioidrezeptoren versehen, was einen wichtigen zentralen Wirkmechanismus von Opioiden erklärt (Vanegas et al., 2010). Die Wirkung von Opioiden im deszendierenden schmerzmodulierenden System ist allerdings keineswegs eine direkte. Die Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren vermindert die präsynaptische GABA-Freisetzung und reduziert damit die Hemmung der sogenannten "RVM-Off-Zellen" (Christie et al., 2000). Diese "Off-Zellen" wirken wiederum inhibitorisch auf die Schmerzweiterleitung im spinalen Hinterhorn

(Vanegas et al., 2010). Auch nichtopioide Analgetika wie die NSAR können über diesen Mechanismus eine analgetische Wirkung entfalten (Christie et al., 2000).

Das deszendierende System vermittelt allerdings nicht zwingend eine Schmerzlinderung. Durch seine Aktivierung kann es unter bestimmten Umständen auch zu einer Schmerzverstärkung kommen. In der RVM sind dafür "On-Zellen" identifiziert worden, welche die Schmerzweiterleitung im spinalen Hinterhorn verstärken können. Dieser Mechanismus könnte ein Substrat für den sog. "Noceboeffekt" und die Schmerzchronifizierung darstellen (Geuter & Büchel, 2013). Nocebo bedeutet in diesem Zusammenhang eine Schmerzverstärkung, also einen inversen Placeboeffekt, durch negative Erwartung an eine inerte Behandlung (Häuser, Hansen, & Enck, 2012).

Wie bereits erwähnt sind endogene Opioide sind nicht die einzigen Neurotransmitter im deszendierenden System. Eine wichtige Rolle spielen auch Endocannabinoide. So wurde gezeigt, dass die Placeboanalgesie nach Vorbehandlung mit einem nicht-opioiden Analgetikum nicht durch Naloxon sondern durch Rimonabant, einen Cannabinoid-Antagonisten blockiert werden kann (Benedetti et al., 2011). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Cannabinoide sowohl im peripheren Nervensystem als auch im zentralen Nervensystem eine wichtige Rolle bei der Schmerzweiterleitung und -verarbeitung spielen (Anand et al., 2009, Guo, Wang, & Luo, 2010). Dabei scheint das cannabinoide System vom opioidergen System getrennt zu sein. Die Blockade der Cannabinoidrezeptoren hatte keinen Einfluss auf die opioiderge Analgesie (Benedetti et al., 2011).

1.3.5 Interindividuelle Unterschiede

Die Komplexität des zentralen schmerzverarbeitenden Netzwerks und des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems sind nicht die einzige Schwierigkeit beim Verständnis der Placeboanalgesie. Es wird auch substantiell dadurch erschwert, dass nicht jedes Individuum in einer gegebenen Situation überhaupt einen Placeboeffekt zeigt (Grevert, Albert, & Goldstein, 1983). In diesen Fällen wirkt die inerte Therapie wie ursprünglich vermutet - nämlich gar nicht. Die Bedingungen der Auslösung und Reproduktion eines Placeboeffektes sind bisher nur zu einem kleinen Teil bekannt (Morton et al., 2009). Es ist bisher nicht genau bekannt, ob es sogenannte „Placebo responder“, also Personen gibt, bei denen man

einen Placeboeffekt verlässlich auslösen kann (Voudouris, Peck, & Coleman, 1985, Kaptchuk et al., 2008).

Es gibt Hinweise auf verschiedene Einflussfaktoren auf die Entstehung eines Placeboeffektes. Hierzu gehören unter anderem psychologische Faktoren wie Motivation, Belohnung, Angst und Depressivität (Finniss et al., 2010), genetische Faktoren wie Polymorphismen die den monoaminergen Tonus modulieren (Enck, Bingel, Schedlowski & Rief, 2013), Vorerkrankungen, Alter und Geschlecht.

Interessanterweise scheint es beim Placeboeffekt, entsprechend der anatomischen Ähnlichkeit, Parallelen zur pharmakologischen Schmerztherapie mit Opioiden zu geben. Ebenso wie bei der Placeboanalgesie wurde auch in der Opioidtherapie eine bislang wenig beachtete Subgruppe von Patienten beschrieben, die nicht auf Morphin ansprechen (Enting et al., 2002, Bar-Meir et al., 2010). Da dieser Effekt mit dem μ -Opioid Rezeptor assoziiert scheint (Riley et al., 2006), könnte dieses Phänomen ein Ansatzpunkt für weitere Studien zum Zusammenhang von Opioid- und Placeboanalgesie bergen.

Die enge Assoziation von deszendierendem schmerzmodulierendem System mit kognitiven Erwartungsprozessen und assoziativen Lernprozessen (Benedetti et al., 2003) könnte zu einem besseren Verständnis der Schmerzchronifizierung führen. Sie erklärt auch den Einfluss zahlreicher subjektiver Faktoren, wie subjektiven Überzeugungen, Wünschen und Emotionen (Price, Finniss, & Benedetti, 2008).

Da insbesondere Lernvorgänge aber von außen über Konditionierungsprozesse zugänglich sind, bietet die enge Verbindung mit dem schmerzmodulierenden System einen Ansatzpunkt für die Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung.

„The dog has repeatedly been injected with morphine on previous occasions, and is now held quietly on the table by an attendant who has never had anything to do with injecting the morphine. When the experimenter approaches, the dog gets restless and moistens its lips, and as soon as the experimenter touches the animal, severe nausea and profuse secretion of saliva begin.“

Iwan Petrowitsch Pawlow, russischer Arzt, 1927

1.4 Pharmakologische Konditionierung

Assoziative Lernvorgänge spielen auch bei medikamentösen Behandlungen eine wichtige Rolle, wie das Phänomen der pharmakologischen Konditionierung illustriert. Eine Form der klassischen Konditionierung durch assoziative Lernprozesse (Pavlov & Anrep, 1927) ist die pharmakologische Konditionierung. Als Grundlage der Konditionierung dient beispielsweise die analgetische Wirksamkeit eines Schmerzmittels. Das Analgetikum dient als unkonditionierter Stimulus (UCS). Es wirkt auch ohne jegliche Konditionierungsprozedur analgetisch (unkonditionierte Reaktion, UCR). Die Verabreichungsform des Analgetikums, beispielsweise mittels einer Spritze, dient als konditionierter Stimulus (CS) (Wickramasekera, 1980). Durch wiederholte Kombination von CS und UCS wird die Zusammengehörigkeit der beiden Stimuli erlernt, die Stimuli werden "assoziiert". In unserem Beispiel wird die Assoziation von „Spritze“ und „Analgesie“ erlernt. Diese Assoziation bewirkt, dass in der Folge bereits die bloße Verabreichung einer Spritze ohne analgetisch wirksames Medikament eine Schmerzlinderung auslösen kann (konditionierte Reaktion, CR, siehe auch Abb. 3).

Die erlernte Assoziation ist jedoch nicht von Dauer, wenn der CS kontinuierlich ohne den UCS präsentiert wird. Mit jeder ungepaarten Präsentation wird die Assoziation schwächer. Das Individuum lernt, dass die Spritze nicht mehr mit Analgesie verbunden ist und die ursprünglich konditionierte Assoziation, und mit ihr die Schmerzlinderung des CS, verschwindet.

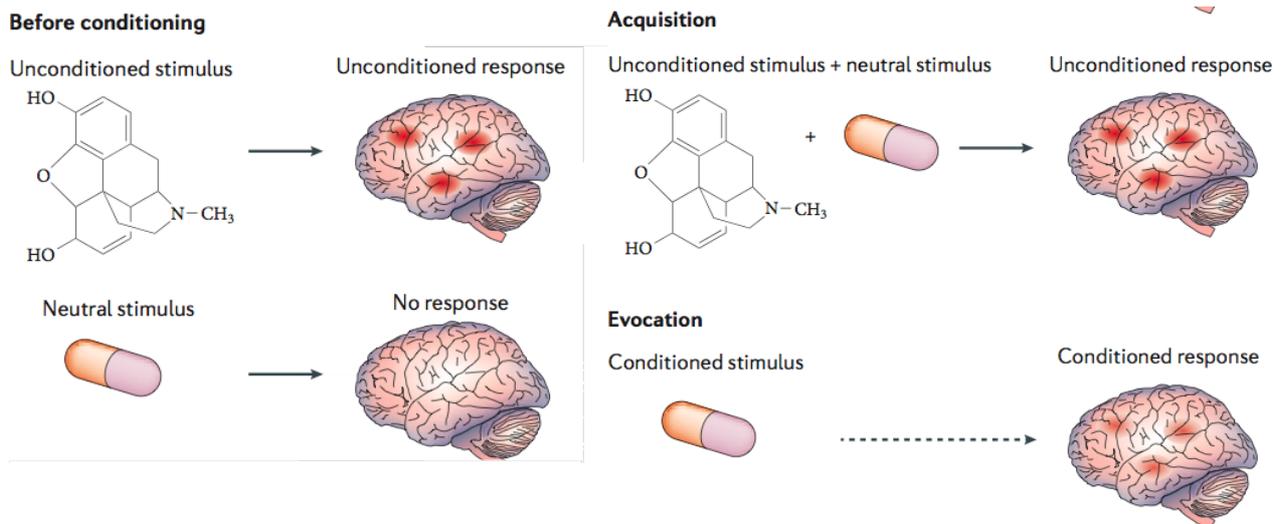


Abb. 3. Placeboanalgesie als Ergebnis klassischen Konditionierens. Mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group aus (Enck, Bingel, Schedlowski & Rief, 2013).

Die Durchführbarkeit und Wirksamkeit der pharmakologischen Konditionierung am Menschen konnte unter anderem in einem ischämischen Armschmerzmodell bestätigt werden (Amanzio & Benedetti, 1999). Dazu wurde gesunden Versuchsteilnehmern eine Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt. Diese wurde mit einem Druck oberhalb des systolischen Blutdruckes aufgepumpt und am Arm belassen. Durch die resultierende Ischämie des Armes distal der Manschette entsteht ein rasch zunehmender Schmerz, der nach etwa 10-15 Minuten unerträglich stark wird. An diesem Punkt wurde das Experiment beendet.

In der Studie erhielten die Teilnehmer an zwei Tagen intravenös Morphin verabreicht. Dies diente der pharmakologischen Konditionierung. Die Gabe von physiologischer Kochsalzlösung am dritten Studientag führte danach zu einer signifikant erhöhten Schmerztoleranz. Da physiologische Kochsalzlösung pharmakologisch keinerlei analgetische Potenz besitzt, konnte damit gezeigt werden, dass es zu einer konditionierten Verknüpfung von Infusion und analgetischem Effekt gekommen war.

In dieser Studie wurde auch demonstriert, dass die pharmakologische Konditionierung zum Teil über Opiatrezeptoren vermittelt ist. Nicht nur nach Konditionierung mit Opioiden sondern auch nach Konditionierung mit Ketorolac, einem nichtopioiden Analgetikum, zeigte sich eine, zumindest teilweise, Blockierung der Schmerzlinderung durch Naloxon. Diese auffallende Parallele zur Placeboanalgesie legt den Schluss nahe, dass es sich möglicherweise um

verwandte Vorgänge handelt. So wäre vorstellbar, dass die pharmakologisch konditionierte Analgesie zu einer Änderung der Aktivität oder der Aktivierungsschwelle des deszendierenden schmerzmodulierenden Systems führt. Trotz dieser naheliegenden Hypothese sind die zentralnervösen Mechanismen der pharmakologisch konditionierten Analgesie allerdings bis heute nicht untersucht. Dies liegt insbesondere an einem großen Nachteil des verwendeten ischämischen Armschmerzmodells: Seiner mangelnden Nutzbarkeit im MRT. Aufgrund der schlechten Wiederholbarkeit und langen Dauer des einzelnen Untersuchungsdurchgangs ist die Verwendung für die funktionelle Bildgebung nicht geeignet. Das wäre jedoch die Voraussetzung der weiteren Erforschung der neurobiologischen Verbindungen zwischen pharmakologischer Konditionierung und Placeboanalgesie.

Die pharmakologische Konditionierung erlangte bislang keine klinische Relevanz, weil sie zwei wichtigen Einschränkungen unterliegt. Zum einen ist die Darbietung des alleinigen CS nicht so effektiv wie das aktive Pharmakon. So führte der konditionierte Stimulus in der Studie von Amanzio (Amanzio & Benedetti, 1999) zwar zu einer signifikanten Analgesie, war jedoch nicht so stark analgetisch wirksam wie das Morphin, das zuvor zur Konditionierung eingesetzt wurde. Zum anderen verliert der CS in der Regel bereits nach wenigen alleinigen Darbietungen seine konditionierte Wirkung (Extinktion). Eine Lösung dieser Probleme ist die Voraussetzung für die klinische Anwendung der pharmakologischen Konditionierung.

Ein möglicher Lösungsansatz für das Phänomen der Extinktion wäre die Fortführung der Therapie mit einer Kombination aus CS und subtherapeutischen Dosen des Pharmakons nach der pharmakologischen Konditionierung. Die langfristige Aufrechterhaltung des konditionierten Effekts durch dieses Verfahren konnte im Tierexperiment bereits eindrucksvoll am Immunsystem gezeigt werden (Exton et al., 2000). Dazu wurden Ratten zunächst mit einem Immunsuppressivum (Cyclosporin A) pharmakologisch konditioniert. Im Anschluss wurden die Tiere herztransplantiert und bekamen anschließend lediglich 5 subtherapeutische Dosen des Immunsuppressivums verabreicht. Einige der Tiere zeigten noch Monate später eine effektive Immunsuppression.

Eine Verbesserung der Wirksamkeit des CS in einem Schmerzmodell ließe sich möglicherweise durch die Ausnutzung von Synergien der Wirkweise von opioidergen Medikamenten und Placeboanalgesie erreichen. Da die Placeboanalgesie unter anderem auf der Aktivierung des opioidergen deszendierenden schmerzmodulierenden Systems beruht und die pharmakologische Konditionierung mit einem Opioid einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus aufweist, könnten sich beide Effekte gegenseitig verstärken.

1.5 Studienziel

Das Ziel dieser Studie ist es, die pharmakologische Konditionierung mit Morphin (Amanzio & Benedetti, 1999) von dem bereits erwähnten ischämischen Armschmerzmodell auf ein Hitzeschmerzmodell zu übertragen. Dieser Transfer ist die Voraussetzung für die weiterführende Untersuchung zweier wichtiger und hochrelevanter Fragen.

Erstens würde das Hitzeschmerzmodell eine Untersuchung der zentralnervösen Mechanismen der pharmakologisch konditionierten Analgesie im funktionellen MRT ermöglichen.

Zweitens würde dieses Modell zu einem späteren Zeitpunkt auch die Kopplung der pharmakologischen Konditionierung mit einer subtherapeutischen Morphindosis erlauben. Basierend auf den Ergebnissen von Konditionierungsstudien im Bereich des Immunsystems wäre hier eine Verstärkung der konditionierten Wirkung und eine Einschränkung der Extinktion auch im Bereich der konditionierten Analgesie möglich (Doering & Rief, 2012).

Sollte sich die Hypothese als zutreffend erweisen, hätte dies weitreichende Folgen für die Therapie von Patienten mit chronischen Schmerzen. Es wäre denkbar, einzelne Dosen einer Dauertherapie durch ein Placebo oder eine subtherapeutische Dosis zu ersetzen und so beträchtliche Mengen an Wirkstoff bei konstanter Wirksamkeit einzusparen. (Doering & Rief, 2012) Dies würde möglicherweise nicht nur die Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Opioiden verringern, sondern könnten auch einer zentralen Hyperalgesie vorbeugen. Nicht zuletzt ließen sich massiv Kosten im gesamten Gesundheitswesen einsparen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Basierend auf den oben beschriebenen Vorarbeiten zur pharmakologischen Konditionierung mit Morphin in einem Tourniquet-Modell entwickelten wir ein Studiendesign mit drei Gruppen in einem Hitzeschmerzmodell (Abb. 4). In diesem Modell erhalten gesunde Versuchsteilnehmer an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Morphin. Eine mögliche konditionierte Analgesie wird an Tag 3 erfasst. Um für Einflüsse durch den natürlichen Verlauf sowie der Konditionierungsprozedur zu kontrollieren, wurde die Studie mit drei Gruppen durchgeführt.

Gruppe 1 dient als Kontrollgruppe, die über alle drei Tage der Studie NaCl 0.9% erhält. Diese Gruppe soll den natürlichen Verlauf der Hitzeschmerzratings über die 3 Studientage abbilden und für eine mögliche Sensitisierung oder Habituation der Schmerzempfindung sowie mögliche systematische Einflüsse des Studiensettings kontrollieren.

Gruppe 2 wird als Testgruppe für den Erfolg der Morphinkonditionierung an den ersten beiden Tagen der Studie mit Morphin 0.1 mg/kgKG i.v. konditioniert und erhält am dritten Tag physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0.9%).

Die Gruppe 3 ist ebenfalls als Kontrollgruppe konzipiert und kontrolliert für mögliche Einflüsse von intravenösem Zugang und der Injektionsprozedur. Die Versuchsteilnehmer dieser Gruppe erhalten keinen intravenösen Zugang und daher auch keine Injektion.

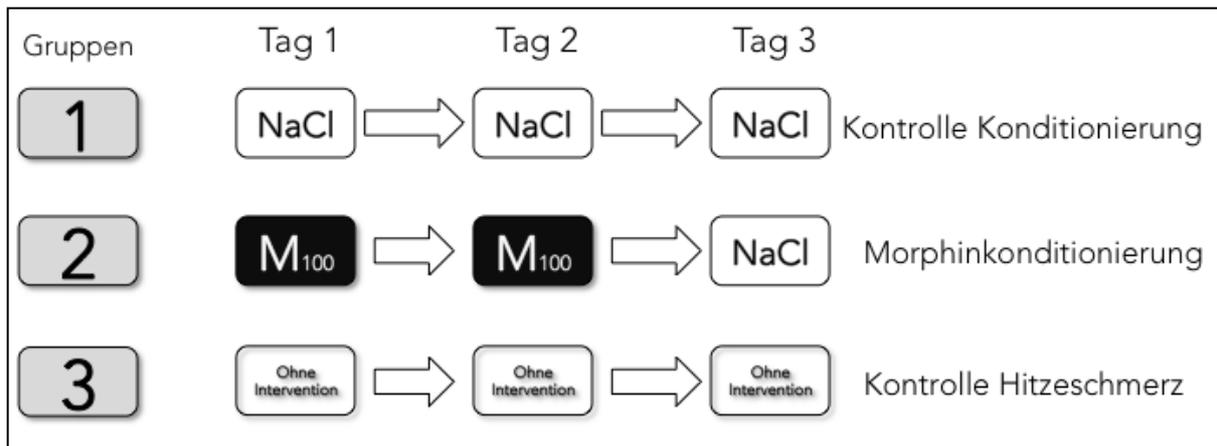


Abb. 4. Studiendesign, NaCl = physiologische Kochsalzlösung 0,9%, M100 = Morphin 0,1 mg/kgKG, „ohne Intervention“ = kein intravenöser Zugang und daher keine Injektion.

2.2 Hitzeschmerzreize

Zur Erzeugung der Hitzereize wurde ein Peltier-Element von 30x30 mm Fläche (TSA II, Medoc, Israel) an der Volarseite des linken proximalen Unterarms befestigt.

Zur Bestimmung der Schmerzschwelle benutzten wir Hitzereize, die von einem Ausgangswert von 35°C mit 0,5°C pro Sekunde anstiegen. Nach Beendigung des Reizes kehrte die Temperatur mit einer Rate von 8,0°C pro Sekunde auf den Ausgangswert zurück. Die Maximaltemperatur für die Schmerzschwellenbestimmung lag zum Schutz vor Gewebeschäden bei 50°C.

Die Hitzeschmerzreize während der Studie stiegen vom Ausgangswert von 35°C mit 3,0 °C pro Sekunde an bis sie das gewählte Temperaturniveau erreichten. Auf diesem Niveau blieb die Temperatur 20 Sekunden konstant um danach mit 4,0°C pro Sekunde wieder auf die Ausgangstemperatur abzufallen. Die Obergrenze der verabreichten Temperatur für die Studienreize lag bei 48°C, um Gewebeschädigungen zu vermeiden.

2.3 Versuchsteilnehmer

Die Studie fand in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und der Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg statt. Wir untersuchten 51 gesunde, männliche Versuchsteilnehmer auf ihre Eignung für die Studie. Jeder

Teilnehmer wurde vor Beginn der Studie ausführlich ärztlich aufgeklärt und gab danach eine schriftliche Einwilligungserklärung ab. Die Versuchsteilnehmer konnten die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen.

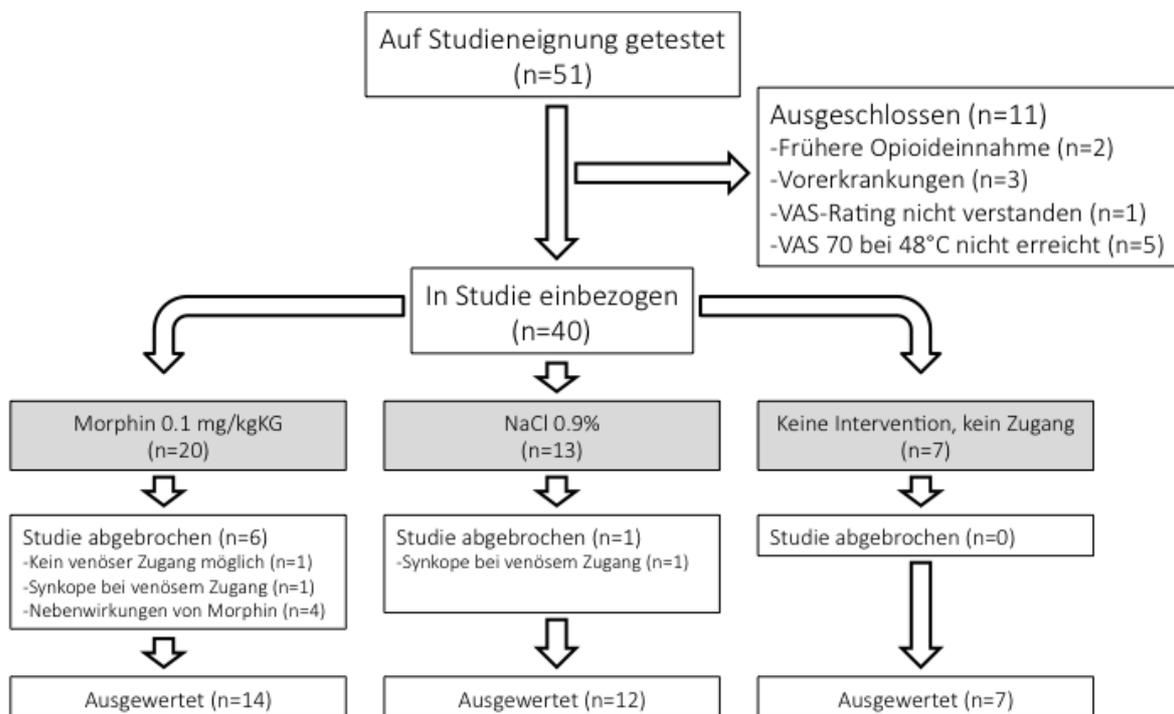
Jeder Versuchsteilnehmer wurde vor Beginn der Studie schriftlich und mündlich nach folgenden Ausschlusskriterien befragt: bekannte Unverträglichkeiten oder Überempfindlichkeiten gegen Analgetika, Schmerzmitteleinnahme innerhalb der letzten drei Monate, frühere Einnahme von Opiaten, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten, chronische Erkrankungen, chronische oder wiederkehrende Schmerzzustände (z.B. Migräne), Schilddrüsenfunktionsstörung, aktuelle Teilnahme an anderen Medikamentenstudien, Atemwegserkrankungen oder Asthma, früherer Darmverschluss, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Miktionsstörungen, Prostatahyperplasie, neuropsychiatrische und Suchterkrankungen, frühere Einnahme von Drogen, eingeschränkte Funktion von Nieren oder Leber, Gallenwegserkrankungen sowie Anfallserkrankungen. Fünf Teilnehmer erfüllten diese Ausschlusskriterien und wurden nicht in die Studie eingeschlossen (Abb 5).

Aufgrund der vergleichsweise langen Reizdauer von 20 Sekunden und der Anzahl von Reizen über die Studiendauer wurde vor der Studie zum Schutz vor thermalen Gewebeschädigungen eine Höchsttemperatur von 48.0°C für die Hitzeschmerzstimuli festgelegt (Morin & Bushnell, 1998). Fünf Teilnehmer hatten bei dieser Maximaltemperatur keine ausreichende Schmerzempfindung für die Studie. Zur Messung der Schmerzintensität wurde eine visuelle Analogskala (VAS) verwendet. Sie reichte von 0 (kein Schmerz) bis 100 (maximal für die Studie tolerierbarer Schmerz). Die Schmerzintensität wurde zuvor auf einen Wert von 70 auf der VAS adjustiert. Dieses Schmerzniveau sollte einen gut messbaren Wirkeffekt des Morphins sicherstellen, was bei einer niedrigen Schmerzintensität erschwert worden wäre. Die besagten fünf Teilnehmer erreichten Schmerzbewertungen von unter 50 und konnten daher ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

Bei einem Teilnehmer kam es während des Vortests zu wiederholten Missverständnissen bezüglich der Bewertung der Schmerzen mit der VAS. Er produzierte bei konstanten Temperaturen oberhalb seiner angegebenen Schmerzschwelle inkonsistente Bewertungen von nicht schmerzhaft bis unerträglich, weshalb er ausgeschlossen werden musste.

Von den 51 in der Vortestung getesteten Teilnehmern wurden daher 40 Versuchsteilnehmer in das Experiment eingeschlossen. Vier Teilnehmer konnten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen von Morphin nicht abschließen. Zwei Teilnehmer mussten nach vasovagaler Synkope bei der Anlage des venösen Zugangs die Studie abbrechen. Bei einem Teilnehmer konnte kein zufriedenstellender venöser Zugang rechts antekubital erreicht werden.

Damit verblieben 33 Teilnehmer für die Gesamtauswertung.



From Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.

Abb. 5. Flussdiagramm zur Studienteilnahme entsprechend dem CONSORT-Statement zum Berichten von Studien (Consolidated Standards of Reporting Trials, Schulz, Altman, & Moher, 2010).

2.4 Vorexperimentelle Phase

Vor Beginn des eigentlichen, dreitägigen Experiments wurden alle Teilnehmer in einem Vorexperiment untersucht. Dies diente, wie oben beschrieben, der Überprüfung der Studieneignung, Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle, Übung im Umgang mit der VAS bei der Bewertung der Hitzeschmerzen und Kalibrierung der Hitzeschmerzen auf eine individuelle Schmerzintensität von VAS 70.

Nach der Aufklärung und Einwilligung des Teilnehmers wurde zunächst die individuelle Hitzeschmerzschwelle nach der Method of Limits (Frühstorfer, Lindblom, & Schmidt, 1976) bestimmt. Dazu wurden, wie oben beschrieben, langsam ansteigende Hitzereize verabreicht. Bei der ersten Empfindung von Schmerz sagten die Teilnehmer „Stop“ und der Untersucher drückte eine Taste, was den Hitzereiz beendete und mit einer Rate $8^{\circ}\text{C} / \text{s}$ wieder auf das Ausgangsniveau zurückführte.

Anschließend an die Schmerzschwellenbestimmung wurde den Teilnehmern die visuelle analoge Schmerzskala (VAS) erklärt. Diese bestand aus einem horizontalen roten Balken auf einem Computermonitor, der sich durch Klicken mit der linken Maustaste verkürzte und mit der rechten Maustaste verlängerte. Ein längerer Balken repräsentierte stärkere Schmerzen. Die Endpunkte der VAS waren auf der linken Seite als 0 für "kein Schmerz" und auf der rechten Seite als 100 für "maximal für die Studie tolerierbarer Schmerz" definiert.

Um den Umgang mit der Skala zu üben und ein Gefühl für unterschiedlich intensive Hitzeschmerzreize zu vermitteln, wurden den Versuchsteilnehmern drei Hitzeschmerzreize mit Temperaturen von 0.5 , 1.0°C und 1.5°C oberhalb der individuellen Hitzeschmerzschwelle appliziert. Die Reize dauerten 20 Sekunden.

Anschließend an diese Testreize wurden die Temperaturen der Hitzeschmerzreize auf eine subjektive Intensität von 70 auf der VAS kalibriert. Dazu wurden den Teilnehmern acht weitere Hitzeschmerzreize oberhalb der Schmerzschwelle verabreicht. Die Stimulustemperatur wurde so gewählt, dass eine möglichst konstante Bewertung von VAS 70 gegeben wurde. Die so ermittelte individuelle Stimulustemperatur für VAS 70 wurde über die drei Studientage konstant beibehalten. Alle Teilnehmer wurden während der Kalibrierungsprozedur instruiert, die Hitzereize dienten der Gewöhnung an das VAS-Rating. Sie wurden nicht über den Zielwert von 70 oder die Änderungen der Temperatur während der Kalibrierung informiert.

2.5 Experimentelles Protokoll

Die Versuchsteilnehmer wurden einfach verblindet einer Gruppe zugeordnet und an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht.

Der Ablauf an allen drei Studientagen war prinzipiell identisch. Der einzige Unterschied bestand in einer Serie von zehn Hitzeschmerzreizen vor der Injektion. Diese wurde nur am ersten Studientag verabreicht. Sie diente als individueller Ausgangswert für die folgenden Tage.

Die Versuchsteilnehmer wurden instruiert, sie bekämen an jedem Studientag "entweder ein starkes Schmerzmedikament, nämlich Morphin, oder eine einfache Kochsalzinfusion zur Kontrolle. Morphin kann in unterschiedlichen, auch sogenannten subtherapeutischen Dosierungen zu Anwendung kommen."

Alle Versuchsteilnehmer nahmen auf einer Liege Platz, auf der sie während des gesamten Experiments mit 45° erhobenem Oberkörper liegen konnten. Der Zweck der liegenden Position war es, einer Kreislaufdysregulation durch das Legen des venösen Zugangs oder als Nebenwirkung von Morphin vorzubeugen. Jeder Versuchsteilnehmer wurde zu an einen Überwachungsmonitor (Dräger Infinity Delta, Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, Deutschland) angeschlossen und es wurden kontinuierlich Herzfrequenz, 3-Kanal-EKG, Atemfrequenz und Pulsoxymetrie überwacht sowie zehnmütlich der Blutdruck am linken Oberarm gemessen.

Die Thermode wurde wie beim Vorexperiment am linken volaren Unterarm befestigt. Das Experiment begann erneut mit der Bestimmung der Schmerzschwelle nach der Method of Limits (Frühstorfer et al., 1976). Die erneute Bestimmung fungierte als Schutz des Versuchsteilnehmers vor einer starken Veränderung der Schmerzempfindlichkeit im Vergleich zum Vorexperiment sowie über die Messtage.

Zur Überprüfung der Intensität der Schmerzreize wurden vier Testreize mit der im Vorexperiment kalibrierten Temperatur für die individuelle VAS 70 verabreicht. Dies sollte ebenfalls dem Schutz des Versuchsteilnehmers vor zu starken Hitzeschmerzreizen und gleichzeitig der Überprüfung eines konstanten Schmerzratings dienen. Bei stark von VAS 70 abweichenden Ratings vor Beginn des eigentlichen Experiments wurde die Test-Temperatur noch einmal angepasst. An

den beiden Folgetagen wurde die Temperatur nicht mehr geändert damit eine konstante Temperatur während des gesamten Experiments gewährleistet war.

Die Untersuchung begann mit einer Serie von zehn Hitzeschmerzreizen als Ausgangswerte (Baseline) für das Experiment. Die Versuchsteilnehmer schauten während des Versuchsablaufes auf einen Monitor und hatten eine Computermaus in der rechten Hand. Auf dem Monitor wurde mit der Software „Presentation“ (<http://www.neurobehavioralsystems.com>) permanent ein weißes Fixationskreuz gezeigt, das sich während der Hitzeschmerzreize rot färbte.

Nach Ende jedes Hitzereizes wurde auf dem Monitor eine VAS mit den Ankerpunkten „Kein Schmerz“ und „Unerträglicher Schmerz“ angezeigt. Auf dieser Skala konnten die Versuchsteilnehmer einen Balken mit Hilfe der beiden Maustasten bewegen und so einstellen, dass er die empfundene Schmerzintensität wiedergab. Zum Abschluss des Ratings wurde vom Teilnehmer die Enter-Taste auf der Tastatur gedrückt.

Nach Komplettierung der ersten Serie von zehn Hitzeschmerzreizen wurde den Versuchsteilnehmern der Gruppen 1 und 2 ein venöser Zugang in die rechte Ellenbeuge gelegt. Durch diesen Zugang wurde die Studiensubstanz entsprechend der Gruppenzugehörigkeit injiziert. Gruppe 1 erhielt an allen drei Tagen physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0.9%), die Gruppe 2 erhielt an den ersten beiden Tagen 0,1 mg/kgKG Morphinsulfat (MSI 10mg Mundipharma, Mundipharma GmbH, Limburg(Lahn), Deutschland) und am dritten Tag Kochsalzlösung. Die Injektionsdauer betrug 60-100 Sekunden (Amanzio & Benedetti, 1999). An die Injektion schloss sich eine Wartezeit von zehn Minuten an, um eine sichere Wirksamkeit des Morphins zu gewährleisten. Der Wirkeintritt von Morphin nach intravenöser Gabe wird mit wenigen Minuten angegeben (Mundipharma Fachinformation, 2009).

Die dritte Gruppe erhielt keinen venösen Zugang und wartete analog zu den anderen Gruppen zehn Minuten nach den ersten zehn Hitzeschmerzreizen.

Nach der Wartezeit folgte eine weitere Serie von zehn Hitzeschmerzreizen mit unveränderter Temperatur. Das Bewertungsverfahren auf der VAS war identisch zum vorherigen Durchlauf.

Am zweiten und dritten Studientag entfiel die Baseline-Bestimmung mit zehn Hitzeschmerzreizen vor der Injektion. Dies sollte eine möglichst geringe Ablenkung

der Teilnehmer von der zu konditionierenden Analgesie sicherstellen. Das Experiment begann an diesen beiden Tagen wieder mit Hitzeschmerzschwellenbestimmung und Testreizen. Darauf folgend wurde direkt mit der Anlage des venösen Zugangs und der Injektion fortgefahren. Der weitere Ablauf war dann wieder identisch. Die Teilnehmer warteten zehn Minuten nach der Injektion und bekamen danach zehn Hitzeschmerzreize verabreicht, die auf der VAS einzeln bewertet wurden.

2.6 Schmerzratings

Der Zielparameter der Studie waren die Schmerzratings auf der VAS an vier Messzeitpunkten: 1. Baseline vor Injektion, 2. - 4. nach Injektion an den drei Studientagen. Für jedes Schmerzrating wurde eine Zahl zwischen 0 und 100 erfasst, was insgesamt vier Messreihen à zehn Einzelratings an den drei Studientagen ergab. Aus den Einzelratings wurde für den direkten Vergleich der Messreihen das arithmetische Mittel berechnet.

2.7 Datenanalyse

Die einzelnen VAS-Ratings wurden von der Software „Presentation“ (<http://www.neurobehavioralsystems.com>) automatisch protokolliert. Alle statistischen Datenanalysen wurden mit dem Programm „SPSS“ (<http://www-01.ibm.com/software/de/analytics/spss/>) in der Version 13.0 vorgenommen. Als statistisch signifikant werden Ergebnisse mit einem p-Wert von $< 0,05$ angesehen.

Zunächst wurden aus den vier Einzelwerten der Schmerzschwellen der Mittelwert für jeden Teilnehmer gebildet. Auch aus den 4 Serien à 10 Schmerzbewertungen auf der VAS wurden so Mittelwerte gebildet.

Wir verglichen die verwendeten Temperaturen zwischen den Gruppen aufgrund der geringen Gruppengrößen mittels nichtparametrischer Testung nach Kruskal-Wallis. Mit diesem Verfahren wurden auch die VAS-Mittelwerte des ersten Studientages verglichen.

Weiterhin wurde der Effekt der Morphininjektion getestet, indem aus den Mittelwerten vor und nach Injektion von Morphin eine Differenz gebildet wurde. Diese Differenz wurde mittels einfachem t-Test gegen 0 verglichen. Teilnehmer die nach

Morphingabe eine Schmerzzunahme, definiert als positive VAS-Differenz, zeigten, wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Von diesen Teilnehmern war eine erfolgreiche Konditionierung durch die fehlende Analgesie von Morphin nicht zu erwarten. Nach Ausschluss dieser Teilnehmer wurde erneut ein t-Test gegen 0 durchgeführt. Für die wiederholte Testung wurde nach Bonferroni korrigiert.

Die beiden Kontrollgruppen wurden mit Mann-Whitney-Tests auf Unterschiede in den Schmerzbewertungen überprüft.

Anschließend wurde eine Friedman ANOVA der VAS-Mittelwerte aller Gruppen gerechnet. Der gefundene Unterschied wurde mit Wilcoxon Tests weiter untersucht. Auch wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse der Mittelwerte der Schmerzratings aller vier Messzeitpunkte durchgeführt.

Zuletzt wurde die Korrelation der Morphinwirkung nach der ersten und zweiten Gabe geprüft.

3 Ergebnisse

In die Auswertung wurden 33 Teilnehmer eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug $26,84 \pm 4,55$ (alle Angaben, falls nicht anders angegeben: Mittelwert \pm Standardabweichung) Jahre. Aufgrund der Rekrutierung durch Aushänge auf dem Gelände der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf sowie von bereits bekannten Versuchsteilnehmern, handelte es sich überwiegend um Studenten, die schon früher an Studien teilgenommen hatten.

3.1 Schmerzschwellen

Wir erhoben insgesamt vier Hitzeschmerzschwellen bei den Teilnehmern der Studie. Der erste Wert wurde während des Vorexperiments erhoben, die drei weiteren jeweils zu Beginn der drei Studientage (Abb. 6).

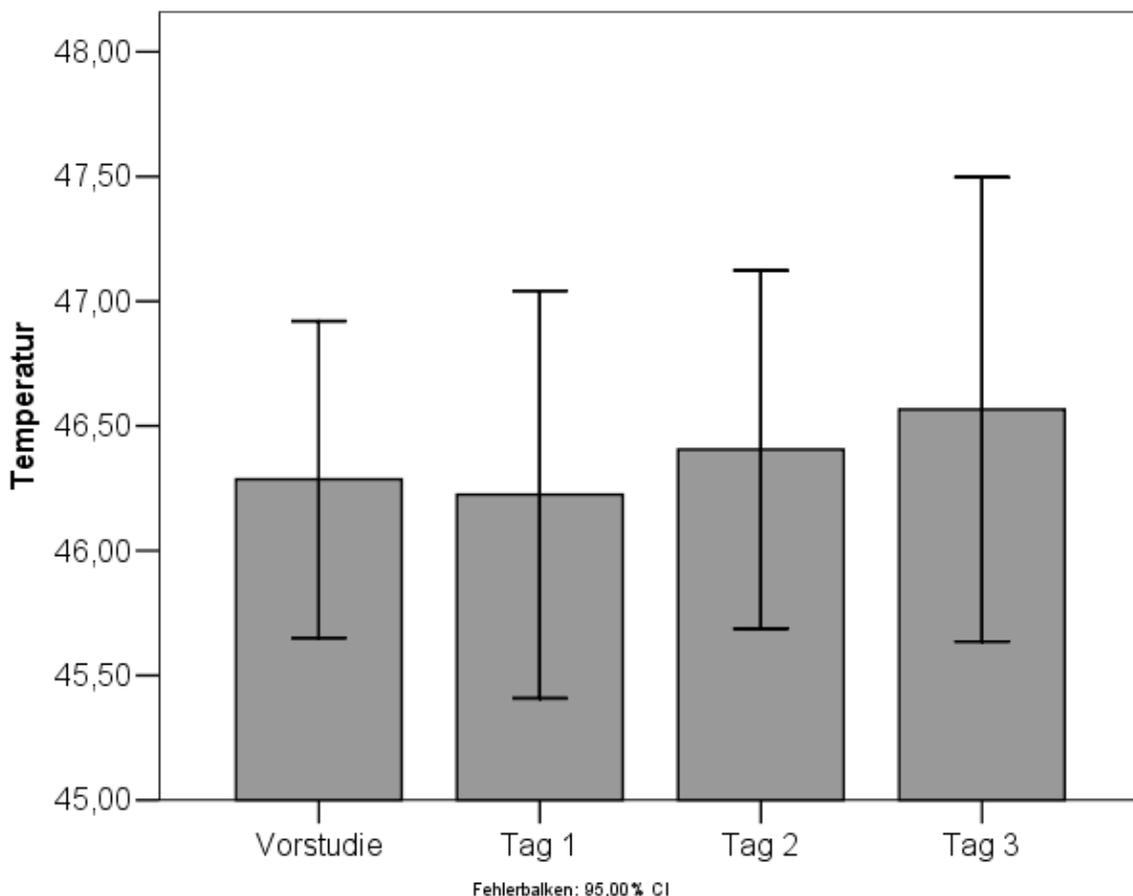


Abb. 6. Schmerzschwellen aller Teilnehmer (n=33) über den gesamten Versuchszeitraum. Fehlerbalken entsprechen 95% Konfidenzintervall.

Beim Vergleich der Hitzeschmerzwelken aller Teilnehmer über diese vier Messzeitpunkte zeigte sich eine hohe Stabilität der Werte (Vorexperiment: $46,30 \pm 1,76$, Tag 1: $46,23 \pm 2,27$, Tag 2: $46,41 \pm 1,99$, Tag 3: $46,57 \pm 2,58$). Die Schmerzwelken aller Teilnehmer lagen im Normbereich (Rolke et al., 2006, Forkmann et al., 2013).

3.2 Temperaturen

Die mittlere in der Studie verwendete Temperatur um VAS 70 zu erreichen lag bei $47,05 \pm 0,95$ °C. Obwohl wir die Temperaturen der Hitzeschmerzreize auf eine individuelle Schmerzhaftigkeit von VAS 70 kalibrierten, was interindividuelle Unterschiede ermöglicht hätte, unterschieden sich die verwendeten Temperaturen nicht signifikant zwischen den Gruppen (Gruppe 1: $46,92 \pm 1,31$; Gruppe 2: $47,02 \pm 0,73$; Gruppe 3: $47,32 \pm 0,59$) (Kruskal-Wallis $p= 0,77$) (Abb. 7).

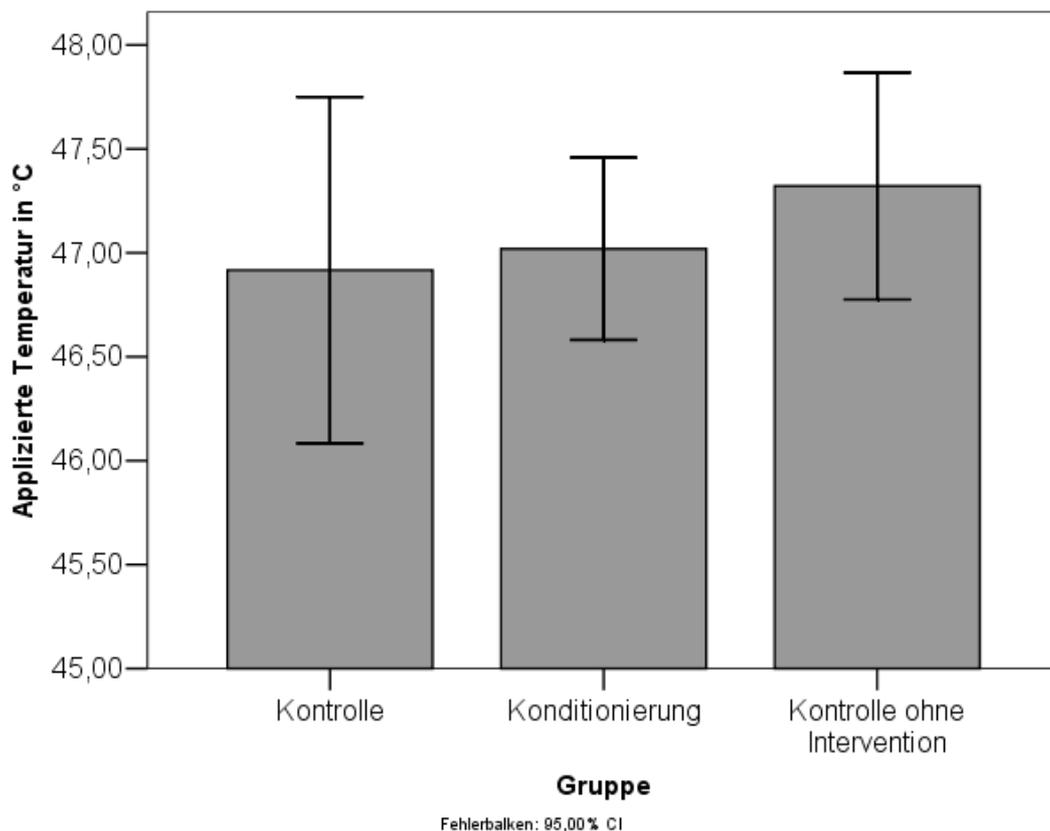


Abb. 7. Verwendete Studientemperaturen in °C für eine subjektive Schmerzbewertung von 70 auf der VAS. Kontrolle $n=12$, Konditionierung $n=14$, Kontrolle ohne Intervention $n=7$. Fehlerbalken entsprechen 95% Konfidenzintervall.

3.3 Schmerzbewertungen

3.3.1 Schmerzbewertungen vor Intervention

Die ersten zehn Hitzeschmerzratings der Teilnehmer ergaben Bewertungen von $61,61 \pm 10,57$ (Gruppe 1), $58,04 \pm 13,40$ (Gruppe 2) und $60,26 \pm 22,17$ (Gruppe 3) (Abb. 8). Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Kruskal Wallis $p= 0,36$), sodass die Anfangsbedingungen der Studie in allen Gruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit gleich waren.

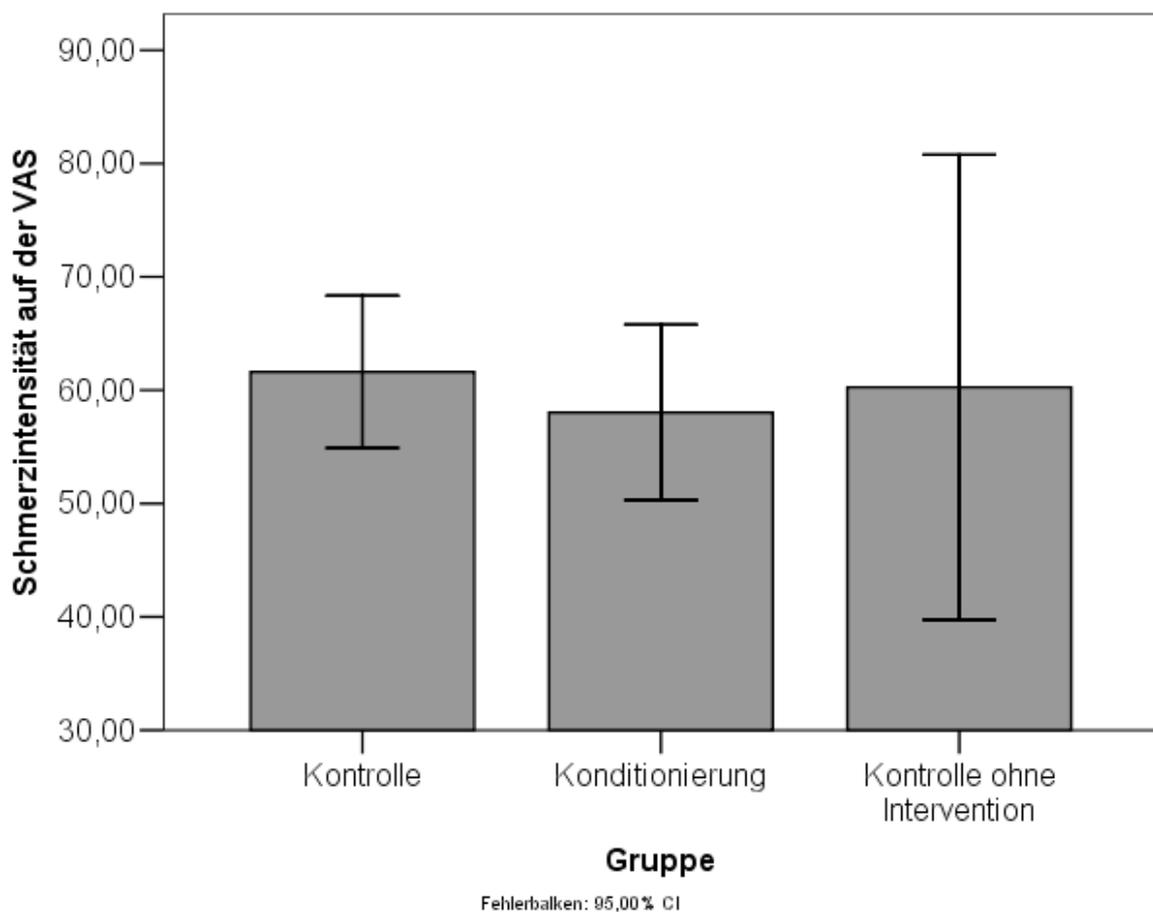


Abb. 8. Bewertung der Schmerzreize vor der ersten Intervention. Fehlerbalken entsprechen 95% Konfidenzintervall.

3.3.2 Schmerzbewertung nach Morphingabe

Nach der erstmaligen Gabe von Morphin in Gruppe 2 wurde eine durchschnittliche Schmerzminderung (Δ -VAS) von $-11,97 \pm 11,67$ Punkten auf der VAS angegeben ($t_{(13)} = -3,84, p = 0,002$). Bei Überprüfung der individuellen Schmerzlinderung durch Morphin in dieser Gruppe fanden wir drei Teilnehmer die nach Injektion von Morphin eine Schmerzzunahme angaben (Abb. 9). Da diese Teilnehmer auch nach der zweiten Morphingabe keine Analgesie zeigten, sahen wir sie als Nonresponder für Morphin an. Aufgrund der fehlenden Analgesie an den Konditionierungstagen wurde keine erfolgreiche Konditionierung eines analgetischen Effektes erwartet. Wir schlossen die drei Teilnehmer ohne Morphinresponse daher aus der weiteren Analyse aus.

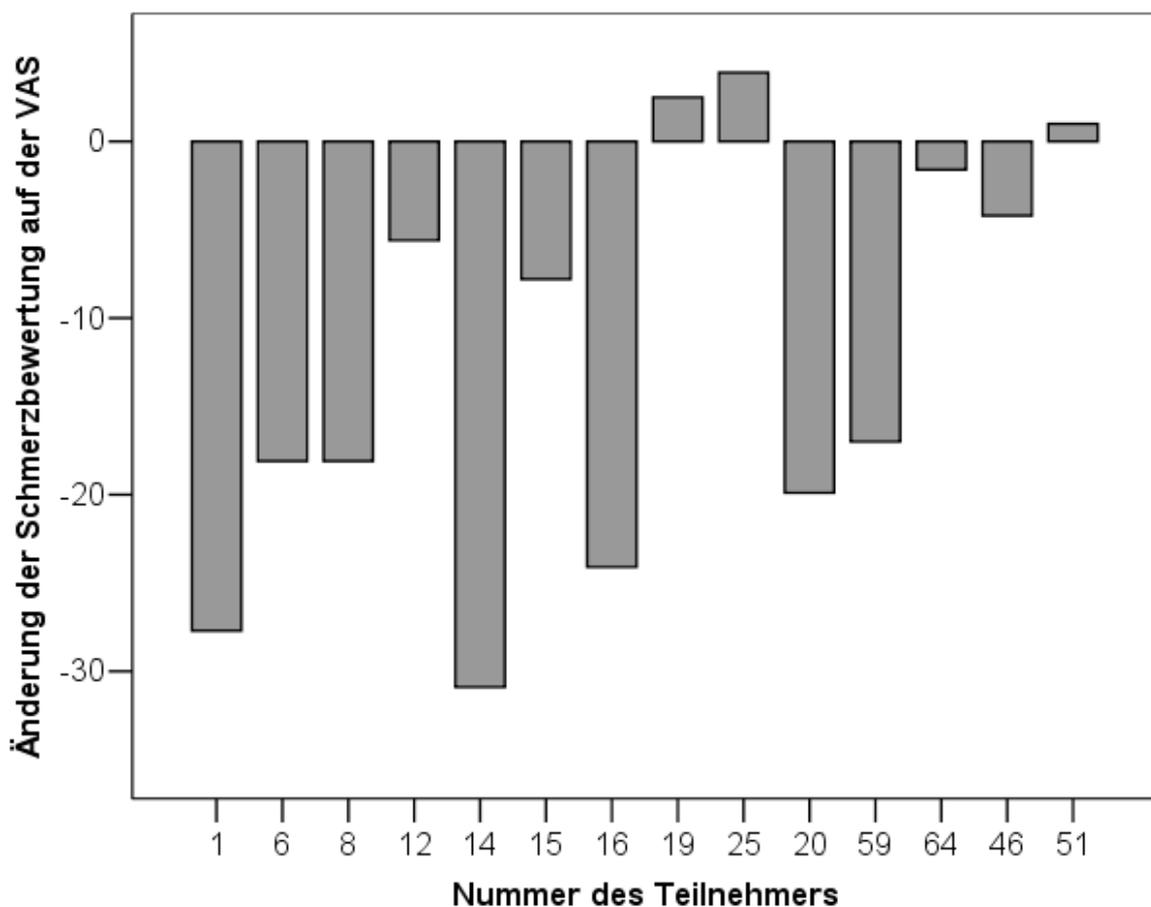


Abb. 9. Analgetischer Effekt von Morphin. Negative Werte entsprechen weniger Schmerz nach Morphinabgabe im Vergleich zu vor Morphinabgabe.

In der Gruppe 2 verblieben elf Teilnehmer. Diese zeigten nach der ersten Gabe eine hochsignifikante Schmerzlinderung nach Morphin (Tag 1: $t_{(10)} = -5,353$, $p < 0,001$, Δ -VAS = $-15,91 \pm 9,86$).

In den Gruppen 1 und 3 zeigte sich nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung dagegen kaum eine Veränderung zur ersten Serie von Hitzeschmerzreizen.

3.3.3 Verlauf der Schmerzbewertung über die Studiendauer

Die Mittelwerte der Schmerzratings aller drei Gruppen sind zur Übersicht in der folgenden Abbildung 11 veranschaulicht.

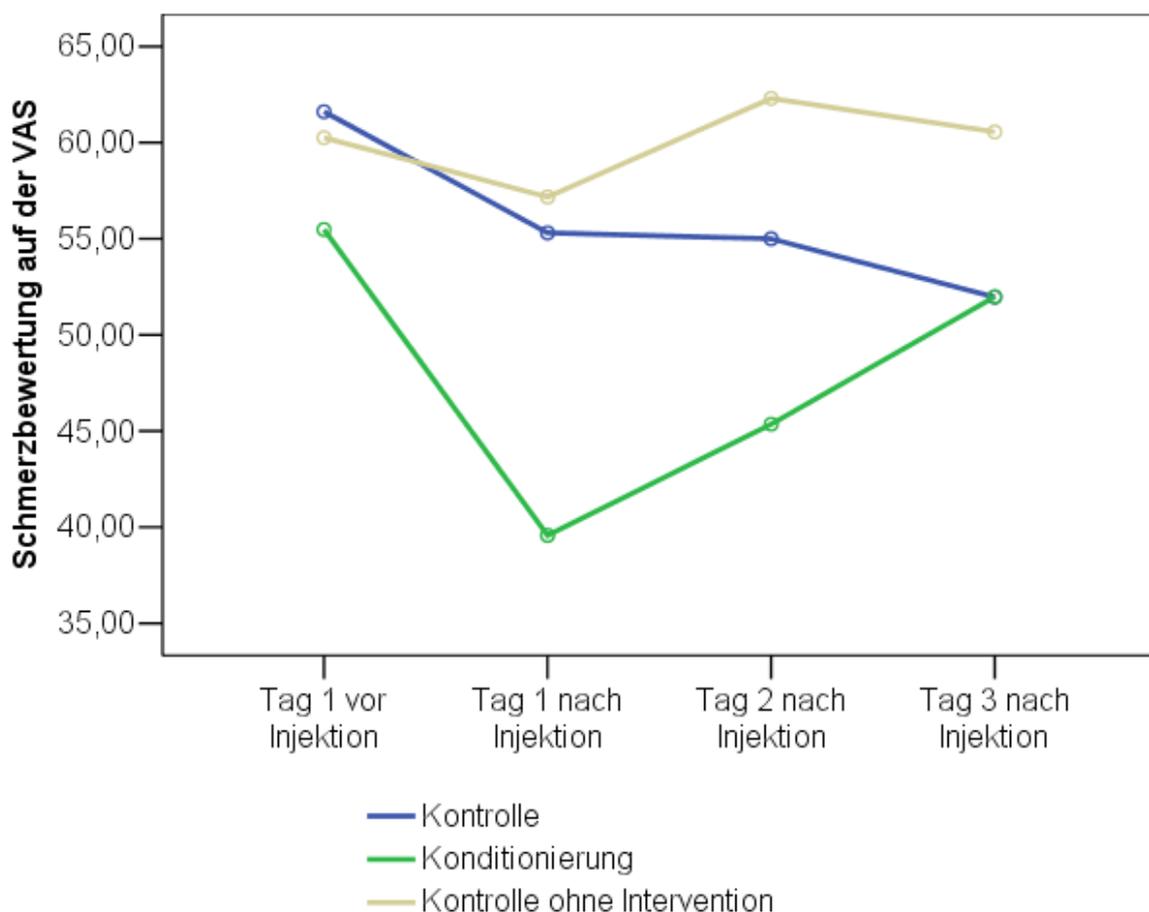


Abb. 11. Mittlere Schmerzratings aller 3 Gruppen. Messzeitpunkte: vor der Intervention an Tag 1 sowie nach der Intervention an allen 3 Studientagen.

Eine Friedman ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($\chi^2(3) = 15,96$, $p = 0,001$). Dieser Unterschied wurde mit Wilcoxon Tests weiter untersucht. Eine Signifikanz ergab sich für den Vergleich der Schmerzbewertung nach der Injektion an den ersten beiden Tagen im Vergleich zur Schmerzbewertung vor Injektion. (Tag 1: $Z = -3,925$, $p < 0,001$ two-tailed; Tag 2: $Z = -1,800$, $p < 0,05$ one-tailed), was anzeigt, dass die Morphininjektionen am ersten und zweiten Tag einen Unterschied zwischen den Gruppen bewirkten. Allerdings ist hieraus auch ersichtlich, dass der Morphineffekt am zweiten Tag schwächer als am ersten Tag ausfiel.

Die Morphinwirkung in Gruppe 2 (grün) lässt sich in der Abbildung an beiden Tagen gut erkennen. Am dritten Tag, an dem alle Gruppen Kochsalzlösung verabreicht bekamen, ist im Vergleich zur ursprünglichen Schmerzbewertung nur eine nicht signifikant verminderte Schmerzbewertung von $-3,5 \pm 8,06$ VAS-Punkten verblieben.

Interessanterweise ist in der Gruppe 1 (blau), die an jedem Tag Kochsalzlösung erhalten hat, über die Studienzeit eine progrediente Verminderung der Schmerzbewertung erkennbar. Der Vergleich der Schmerzbewertungen der Gruppen 1 und 2 am dritten Tag ergibt daher sehr ähnliche Werte (Gruppe 1: $51,97 \pm 23,25$; Gruppe 2: $51,98 \pm 13,06$).

Dieser Trend zur verminderten Schmerzwahrnehmung lässt sich in der Gruppe 3 (gelb), die niemals einen venösen Zugang und daher auch keine Injektion bekam, nicht beobachten.

Der Vergleich der beiden Kontrollgruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied der Schmerzbewertungen für die Baseline zwischen Gruppe 1 (Median 59,9) und Gruppe 3 (Median 66,1), $U=32,0$, $z=-0,845$, $p=0,398$, $r=-0,19$. Auch für die 3 Schmerzbewertungen nach der Injektion fand sich kein Unterschied. Tag 1: 57,7 bzw. 64,7, $U=39,0$, $z=-0,254$, $p=0,800$, $r=-0,06$. Tag 2: 54,6 bzw. 70,1, $U=30,5$, $z=-0,972$, $p=0,331$, $r=-0,22$ und Tag 3: 53,4 und 63,2, $U=30,5$, $z=-0,972$, $p=0,331$, $r=-0,22$.

Eine einfaktorielle Varianzanalyse der Schmerzratings aller vier Messzeitpunkte mit Messwiederholung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($F_{(1,2)} = 1,372$, $p = 0,27$).

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war der Transfer der pharmakologischen Konditionierung mit Morphin von einem ischämischen Armschmerzmodell in ein fMRT-kompatibles Hitzeschmerzmodell. Vorherige Studien hatten für die pharmakologische Konditionierung mit Morphin am Menschen unter anderem ein ischämisches Armschmerzmodell eingesetzt, das allerdings für die funktionelle Bildgebung nicht geeignet ist (Amanzio & Benedetti, 1999). Problematisch sind hierbei die fehlende Möglichkeit das langdauernde Schmerz-Paradigma häufiger zu wiederholen sowie die lange Dauer des Schmerzes an sich, für welche die BOLD-Messung eine geringe Sensitivität hat (Turner et al., 1998, Faro & Mohamed, 2010). Gängige fMRT-Experimente werden mit zahlreichen Wiederholungen in einer zeitlichen Auflösung von Sekunden durchgeführt. Das Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)-Signal verändert sich in einem 1,5 Tesla MRT während der Aktivierung einer Hirnregion nur um etwa 2-4% (Turner et al. 1998). Je länger eine Messung dauert, desto größer wird der Einfluss von Störgrößen auf das Messergebnis. Hier sind unwillkürliche Kopfbewegungen, physiologische Parameter wie Herzschlag, Blutdruckveränderungen und Atmung aber auch physikalische Störfaktoren wie Änderungen von Magnetfeld und Temperatur zu nennen. Letztlich wird das Signal-Rausch-Verhältnis mit zunehmender Messdauer immer schlechter.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten keine signifikante konditionierte Schmerzlinderung am dritten Studientag. Mögliche Gründe für das Fehlen einer konditionierten Analgesie könnten die relativ geringe Morphinwirkung auf die verwendeten Hitzeschmerzen, die Dosierung des Morphins, die fehlende Vorerfahrung der Teilnehmer mit Opioiden, die zum Teil beobachtete Variabilität der Morphinwirkung zwischen den Messtagen, eine Habituation der Schmerzempfindung über die Studiendauer sowie die relativ geringen Gruppengrößen sein. Diese Faktoren werden im Folgenden ausführlicher diskutiert.

Auf der Suche nach Alternativen zu dem fMRT-ungeeigneten ischämischen Armschmerzmodell stießen wir auf Berichte, die eine potente Wirksamkeit von Opioiden auf Hitzeschmerz gefunden hatten (Angst et al., 2003, Bingel et al., 2011). Wir wählten daher Hitzeschmerzreize als Schmerzmodell. Diese Reize wurden

bereits oft im fMRT eingesetzt und waren dort effektiv und sicher (u.a. Eippert et al., 2009, Forkmann et al., 2013).

Erwartungsgemäß zeigte sich eine Morphinwirkung auf die Hitzeschmerzen nach den Morphingaben. Das Ausmaß der erreichten Analgesie war mit 16,7 bzw. 13,3 Punkten auf der VAS allerdings nicht so stark ausgeprägt, wie wir es von dem Opioid erwartet hatten. Zwar haben andere Studien für Hitzeschmerzreize noch geringere mittlere VAS-Differenzen berichtet (Fillingim & Ness et al., 2005, Sibille et al., 2011), in diesen Studien wurde jedoch keine Konditionierung durchgeführt. Dies könnte sich nachteilig auf die Konditionierungswirkung der Analgesie ausgewirkt haben.

Die Beziehung zwischen der Stärke der Analgesie und dem konditioniertem Effekt ist nicht geklärt. So gibt es Berichte, die keinen Zusammenhang zwischen Intensität des UCS und dem Erfolg der Konditionierung gefunden haben (Silver, McCaffrey, & Godfrey, 1978). Andere Studien berichten allerdings über einen Zusammenhang zwischen eingesetzter Dosis des Analgetikums, und damit mittelbar der Ausprägung der Analgesie, und Stärke der konditionierten Placeboanalgesie (Laska & Sunshine, 1973). Es wäre also denkbar, dass eine stärkere Analgesie durch eine höhere Morphindosis oder ein stärkeres Opioid wie Remifentanil mit einem stärkeren konditionierten Effekt einherginge.

Die eingesetzte Morphindosis in unserer Studie lag mit 0,1 mg/kgKG im Vergleich zu anderen Studien (Amanzio & Benedetti, 1999, Sibille et al., 2011) in einem sehr ähnlichen Bereich. Das Ziel dieser Dosis war eine möglichst effektive Analgesie bei minimalen Nebenwirkungen zu erreichen. Im klinischen Alltag werden teilweise deutlich höhere Dosierungen verwendet (Tamchès et al., 2007).

Trotz unserer moderaten Dosis mussten 4 von 20 Teilnehmern (20%) die Studie aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen und starker Sedierung nach der ersten Morphingabe abbrechen. Diese Frequenz von Nebenwirkungen bei der Morphintherapie deckt sich in etwa mit den Berichten aus anderen Studien (Fillingim & Ness et al., 2005, Wanigasekera et al., 2012) und der pharmakologischen Fachinformationen (Mundipharma Fachinformation, 2009).

Auf der anderen Seite fanden wir auch 4 Teilnehmer in der Morphingruppe, die keinen analgetischen Effekt nach der ersten Injektion von Morphin zeigten. Diese weite Streuung der individuellen analgetischen Wirksamkeit von Morphin steht im Einklang mit aktuellen Untersuchungen (Angst et al., 2012). Die Variabilität der

Opioidwirksamkeit wird dort einer Mischung aus genetischen und Umweltfaktoren zugeschrieben, wobei sich deren Anteile je nach Schmerzmodalität unterscheiden. Zahlreiche Studien haben genetische Faktoren für die Schmerzempfindlichkeit und Wirksamkeit von Opioiden identifiziert (Fillingim & Kaplan et al., 2005, Campa et al., 2008, Deb et al., 2010). Weitere Faktoren, die die Opioidanalgesie beeinflussen sind Alter (Gagliese et al., 2008), Geschlecht (Chia et al., 2002), Stimmung (Özalp et al., 2003, Jamison, Taft, O'Hara, & Ferrante, 1993), individueller Umgang mit Ärger (Bruehl et al., 2008) sowie die im Experiment verwendeten Temperaturen von Hitzeschmerzreizen (Hashmi & Davis, 2010).

Inwiefern auch genetische Faktoren die Morphinwirkung in unserer Studie beeinflusst haben, kann aufgrund der fehlenden genetischen Testung nicht eingeschätzt werden. Hier wären beispielsweise Polymorphismen im OPRM1-Gen als Einflussfaktor auf die Wirkung von μ -Opioidrezeptoragonisten interessant (Finco et al., 2012).

Insgesamt wäre es also denkbar, dass eine höhere Dosierung des Morphins oder die Verwendung eines anderen Opioids einen stärkeren konditionierten Effekt bewirkt hätte. Auch eine genetische Sequenzierung könnte wichtige Informationen über den zu erwartenden Wirkeffekt des Opioids liefern.

Ein weiterer möglicherweise relevanter Faktor in unserer Studie waren die Ausschlusskriterien bezüglich früherer analgetischer Medikation. In unserer Studie wurden Personen mit früherer Opioiderfahrung ausgeschlossen, wohingegen in anderen Studien mit erfolgreicher Konditionierung (Amanzio & Benedetti, 1999) überwiegend Teilnehmer mit früherer Opioidaufnahme untersucht wurden, oder der Anteil von Teilnehmern mit früherer Analgetikaeinnahme nicht berichtet wurde.

Unser Ausschluss von „opioiderfahrenen“ Teilnehmern begründete sich auf einem möglichen Einfluss der früheren Therapie auf die aktuelle Studie. Die möglichen positiven oder negativen Erfahrungen der Teilnehmer mit der früheren Opioidtherapie könnten die Konditionierung beeinflussen, was in einer aktuellen Studie eindrucksvoll gezeigt wurde (Kessner et al., 2013). Es wäre denkbar, dass frühere positive Vorerfahrungen mit erfolgreichen opioidergen Schmerztherapien zu einer Vorkonditionierung und damit stärkeren Wirksamkeit von Morphin führen. Das würde einen geringeren Effekt des Morphins in unserer Studie erklären, da hier eine positive Vorerfahrung ausgeschlossen werden konnte.

In unserer Studie fand sich zwar eine große Korrelation zwischen der Morphinwirkung der ersten beiden Tage, jedoch zeigten einzelne Teilnehmer Unterschiede in der individuellen Morphinwirkung von deutlich über 100%. Eine mögliche Ursache dafür könnte, wie in einem aktuellen Bericht von King und Kollegen (King et al., 2013) beschrieben, wiederum das verwendete Hitzeschmerzmodell sein. In der Arbeit von King wurde unter anderem die Konsistenz des analgetischen Effekts von Morphin in verschiedenen Schmerzmodellen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass bei Hitzeschmerz, im Vergleich mit ischämischem Schmerz und mechanischem Schmerz, die Stabilität der Analgesie zwischen zwei Messzeitpunkten nur schlecht bis moderat ausgeprägt war. Die Schwankung der Morphinwirkung, wenngleich gering ausgeprägt, könnte einen Effekt auf die pharmakologische Konditionierung gehabt haben.

Ein weiterer letztlich unklarer Faktor ist das unterschiedliche Verhalten der Kontrollgruppen mit Kochsalzlösung und ohne Injektion. Während die Kochsalzgruppe eine verminderte Schmerzempfindung über die drei Studientage zeigt, ist dies in der Gruppe ohne Injektion nicht der Fall.

Eine Habituation auf repetitive Hitzeschmerzen wurde zwar in zahlreichen Studien berichtet (Breimhorst et al., 2012, May et al., 2012). Diese Studien benutzten allerdings eine deutlich höhere Anzahl von Stimuli. Die Anzahl der Stimuli in der vorliegenden Studie war so gewählt, dass hierauf keine signifikante Habituation erfolgen sollte. Diese Erwartung hat sich in der Kontrollgruppe ohne Intervention auch bestätigt. In welchem Zusammenhang das beobachtete Nachlassen der Schmerzempfindung über die Zeit in der Kontrollgruppe mit Injektion mit der Instruktion steht, bleibt unklar.

Letztlich ist aufgrund der insgesamt geringen Gruppengrößen und des Fehlens eines signifikanten Unterschieds zwischen den beiden Kontrollgruppen unklar, ob es sich um einen zufälligen Effekt handelt. Denkbar wäre auch ein systematischer Unterschied der Instruktionen auf die Schmerzbewertung. Immerhin waren die beiden Interventionsgruppen an jedem Tag unsicher, ob sie ein Medikament oder Kochsalzlösung bekämen. Diese Unsicherheit entfiel bei der Gruppe ohne

Intervention. Hier war es von Anfang an sicher, dass kein Medikament verabreicht würde. Sicherheit wird hier nur eine größere Stichprobe erbringen.

Im Hinblick auf die fehlende konditionierte Analgesie war die geringe Gruppengröße lediglich dazu geeignet einen sehr starken konditionierten Effekt zu entdecken. Die Ursache für die kleine Gruppengröße waren die schwierige Rekrutierung für die dreitägige Studie sowie die Studienabbrüche und -ausschlüsse in der Konditionierungsgruppe aufgrund von Unwirksamkeit und Nebenwirkungen von Morphin.

Insgesamt ist durch diese Arbeit deutlich geworden, dass das verwendete Hitzeschmerzmodell in Kombination mit Morphin in der verwendeten Form nicht ideal für die pharmakologische Konditionierung geeignet ist. Es wurden zahlreiche Verbesserungen des bestehenden Modells aufgezeigt.

Ein wichtiger Ansatzpunkt wäre die Verwendung von höheren Dosierungen von Morphin bzw. eines stärkeren Opioidagonisten. Hier könnte beispielsweise Remifentanyl, das bereits in Humanstudien erfolgreich und sicher verwendet wurde (Bingel et al., 2011) eine Option sein.

Weiterhin könnte die pharmakologische Konditionierung durch häufigere Medikamentengabe verstärkt werden. Die zweimalige Gabe mit einem mässigen analgetischen Effekt in unserer Studie könnte für einen robusten konditionierten Effekt nicht ausreichend gewesen sein. Es gibt Berichte aus Tierexperimenten bei denen, zuvor opioidnaive, Ratten nach zweimaliger Konditionierung keinen pharmakologisch konditionierten Effekt zeigten (Shippenberg, Heidbreder & Lefevour, 1996).

Die zweimalige Konditionierung war aber im Rahmen dieser Dissertation aus organisatorischen, zeitlichen und auch finanziellen Gründen sinnvoll. In zukünftigen Arbeiten wäre die Erhöhung der Zahl der Konditionierungsdurchgänge eine wichtige Möglichkeit zur Verstärkung der pharmakologischen Konditionierung.

Aufgrund der Einschränkungen bezüglich der Wirksamkeit von Opioiden auf Hitzeschmerzreize wäre auch die Anwendung anderer MRT-geeigneter Schmerzmodelle denkbar. Hier wäre beispielsweise an mechanische oder elektrische Stimulation zu denken.

Zusammenfassend konnte unsere Studie keine pharmakologisch konditionierte Analgesie mit Morphin in einem Hitzeschmerzmodell nachweisen. Aufgrund der Limitationen der vorliegenden Arbeit ist dieses Ergebnis jedoch keineswegs hinreichend für einen generell negativen Ausblick zu unserer Hypothese. Es wurden zahlreiche Vorschläge für eine zukünftige Verbesserung des Versuchsablaufes erarbeitet und umfangreiche Überlegungen zu möglichen Optimierungen des Modells angestellt. Wichtige Faktoren sind die Gruppengrößen, Anzahl der Konditionierungstage sowie die Stärke des Opioids und die Art der Schmerzreize. Zukünftige Arbeiten können dieses Modell optimieren und ins MRT bringen, um dort neurobiologische Hinweise auf die Wechselwirkung zwischen Schmerz, Kognition und Lernen darzustellen.

Zusammenfassung

Schmerz ist eine grundlegende Sinneserfahrung jedes Menschen. Die Schmerzwahrnehmung ist ein äußerst komplexer und dynamischer Vorgang an dem zahlreiche Systeme innerhalb und außerhalb des zentralen Nervensystems beteiligt sind. Das Verständnis von Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung ist eine wichtige Grundlage für eine effektive Schmerztherapie. Insbesondere für die Therapie chronischer Schmerzen könnten sich hieraus wichtige Erkenntnisse ergeben.

Die enge Verknüpfung von Schmerz und Kognition bietet einen Ansatz zur Optimierung der Schmerztherapie. Speziell auf dem Gebiet der Placeboanalgesie wurde eine enge, teilweise synergistische, Beziehung zwischen deszendierenden, schmerzmodulierenden Systemen und Opioiden entdeckt. Die enge Verknüpfung von Placeboanalgesie, Opioiden und assoziativen Lernvorgängen ist die Grundlage für die vorliegende Studie.

Ziel dieser Arbeit war der Transfer der pharmakologischen Konditionierung mit Morphin in ein fMRT-kompatibles Hitzeschmerzmodell um Placeboeffekte und pharmakologische Konditionierungsprozesse bildgebend darstellen zu können. Dies soll zur zukünftigen weiteren Erforschung der Wechselwirkungen zwischen pharmakologischer Konditionierung und Schmerztherapie beitragen.

Die pharmakologische Konditionierung war im hier verwendeten Modell nicht erfolgreich. Zahlreiche Einflussfaktoren auf das Ergebnis wurden identifiziert, die für zukünftige Studien einen wichtigen Wegweiser bieten können. Hier sind die Dosierung des Morphins oder die Wahl eines anderen Opioids, die Verwendung eines anderen MRT-kompatiblen Schmerzmodells, die Veränderung der Ausschlusskriterien sowie insgesamt deutlich größere Gruppengrößen als wichtige Punkte zu nennen.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AMY	Amygdala
BG	Basalganglien
CR	Konditionierte Reaktion
CS	Konditionierter Stimulus
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IASP	International Association for the Study of Pain
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroide Antirheumatika
PAG	Periaquäduktales Grau
PB	Parabrachialer Nucleus
PET	Positronenemissionstomographie
RVM	Rostrale ventromediale Medulla oblongata
S1	Primärer somatosensorischer Kortex
S2	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SEM	Standard error of the mean
UCR	Unkonditionierte Reaktion
UCS	Unkonditionierter Stimulus
VAS	Visuelle Analogskala

Literaturverzeichnis

- Amanzio, M., & Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia. *Journal of Neuroscience*, *19*(1), 484–494.
- Anand, P., Whiteside, G., Fowler, C. J., & Hohmann, A. G. (2009). Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. *Brain Research Reviews*, *60*(1), 255–266. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.003
- Angst, M. S., Koppert, W., Pahl, I., Clark, D. J., & Schmelz, M. (2003). Short-term infusion of the μ -opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *PAIN*, *106*(1-2), 49–57. doi:10.1016/S0304-3959(03)00276-8
- Angst, M. S., Phillips, N. G., Drover, D. R., Tingle, M., Ray, A., Swan, G. E., ... (2012). Pain sensitivity and opioid analgesia: A pharmacogenomic twin study. *PAIN*, *153*(7), 1397–1409. doi:10.1016/j.pain.2012.02.022
- AWMF-Online. (2009). Langfassung der Leitlinie "Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS)".
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041-003.html>.
- Bar-Meir, E. D., Yueh, J. H., Hess, P. E., Hartmann, C. E. A., Maia, M., Tobias, A. M., & Lee, B. T. (2010). Postoperative Pain Management in DIEP Flap Breast Reconstruction: Identification of Patients With Poor Pain Control. *ePlasty*, *10*, 483–491.
- Benedetti, F., Amanzio, M., Rosato, R., & Blanchard, C. (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature Medicine*, *17*(10), 1228–1230. doi:10.1038/nm.2435
- 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. *Journal of Neuroscience*, *23*(10), 4315–4323.
- Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Mhuirheartaigh, R. N., Lee, M. C., Ploner, M., & Tracey, I. (2011). The Effect of Treatment Expectation on Drug Efficacy: Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl. *Science Translational Medicine*, *3*(70), 1–9.
- Breimhorst, M., Hondrich, M., Rebhorn, C., May, A., & Birklein, F. (2012). Sensory and sympathetic correlates of heat pain sensitization and habituation in men and

women. *European Journal of Pain*, 16(9), 1281–1292. doi:10.1002/j.1532-2149.2012.00133.x

Bruehl, S., Burns, J. W., Chung, O. Y., & Quartana, P. (2008). Anger management style and emotional reactivity to noxious stimuli among chronic pain patients and healthy controls: The role of endogenous opioids. *Health Psychology*, 27(2), 204–214. doi:10.1037/0278-6133.27.2.204

Bundesärztekammer. (2011). *Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer "Placebo in der Medizin" (Langfassung): Herausgegeben von der Bundesärztekammer auf Empfehlung ihres Wissenschaftlichen Beirats* (1., Aufl). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2010). Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz – Kurzfassung. Version 4. 2010 zuletzt verändert: August 2013.

Burgess, S. E., Gardell, L. R., Ossipov, M. H., Malan, T. P., Vanderah, T. W., Lai, J., & Porreca, F. (2002). Time-Dependent Descending Facilitation from the Rostral Ventromedial Medulla Maintains, But Does Not Initiate, Neuropathic Pain. *Journal of Neuroscience*, 22(12), 5129–5136.

Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 502–511. doi:10.1038/nrn3516

Campa, D., Gioia, A., Tomei, A., Poli, P., & Barale, R. (2008). Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 Gene Polymorphisms With Morphine Pain Relief. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(4), 559–566.

Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., & Vercelli, A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*, 55(1), 8–23. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.11.049

Chia, Y.-Y., Chow, L.-H., Hung, C.-C., Liu, K., Ger, L.-P., & Wang, P.-N. (2002). Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Can J Anesth*, 49(3), 249–255.

Christie, M. J., Connor, M., Vaughan, C. W., Ingram, S. L., & Bagley, E. B. (2000). Cellular Actions of Opioids and other Analgesics: Implications for Synergism in

- Pain Relief. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 27, 520–523.
- Colloca, L., & Benedetti, F. (2006). How prior experience shapes placebo analgesia. *PAIN*, 124(1-2), 126–133.
- Deb, I., Chakraborty, J., Gangopadhyay, P. K., Choudhury, S. R., & Das, S. (2010). Single-nucleotide polymorphism (A118G) in exon 1 of OPRM1 gene causes alteration in downstream signaling by mu-opioid receptor and may contribute to the genetic risk for addiction. *Journal of Neurochemistry*, 112(2), 486–496. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06472.x
- Doering, B. K., Rief, W. (2012). Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(3), 165-172. doi:10.1016/j.tips.2011.12.001
- Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain Demands Attention: A Cognitive-Affective Model of the Interruptive Function of Pain. *Psychol Bull (Psychological Bulletin)*, 125(3), 356–366.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009). Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*, 63(4), 533–543.
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery*, 12, 191-204.
- Enck, P., & Klosterhalfen, S. (2012). Placeboresponse und Placeboeffekt: Mechanismen, Mediatoren, Moderatoren. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, 62(06), 229–241.
- Enting, R. H., Oldenmenger, W. H., van der Rijt, Carin C. D., Wilms, E. B., Elfrink, E. J., Elswijk, I., & Sillevius Smitt, Peter A. E. (2002). A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer*, 94(11), 3049–3056. doi:10.1002/cncr.10518
- Exton, M. S., Schult, M., Donath, S., Strubel, T., Bode, U., Del Rey, A., ... (2000). Conditioned immunosuppression makes subtherapeutic cyclosporin effect via splenic innervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(4), R1310-5.
- Faro, S. H., & Mohamed, F. B. (2010). *BOLD fMRI: A guide to functional imaging for neuroscientists*. New York: Springer.

- Fillingim, R. B., Kaplan, L., Staud, R., Ness, T. J., Glover, T. L., Campbell, C. M., ... (2005). The A118G single nucleotide polymorphism of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *The Journal of Pain*, 6(3), 159–167. doi:10.1016/j.jpain.2004.11.008
- Fillingim, R. B., Ness, T. J., Glover, T. L., Campbell, C. M., Hastie, B. A., Price, D. D., & Staud, R. (2005). Morphine Responses and Experimental Pain: Sex Differences in Side Effects and Cardiovascular Responses but not Analgesia. *Journal of Pain and Symptom Management*, 6(2), 116–124.
- Finco, G., Pintor, M., Sanna, D., Orru, G., Musu, M., Conno, F. de, ... (2012). Is targeted opioid therapy within sight? *Minerva Anestesiologica*, 78, 462–472.
- Finniss, D.G., Kaptchuk, T.J., Miller, F., Benedetti, F. (2010). Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*, 375, 686-695. doi:10.1016/S0140-6736(09)61706-2.
- Forkmann, K., Wiech, K., Ritter, C., Sommer, T., Rose, M., & Bingel, U. (2013). Pain-Specific Modulation of Hippocampal Activity and Functional Connectivity during Visual Encoding. *Journal of Neuroscience*, 33(6), 2571–2581. doi:10.1523/JNEUROSCI.2994-12.2013
- Freyenhagen, R., & Bennett, M. I. (2009). Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ*, 339, 391–395.
- Frühstorfer, H., Lindblom, U., & Schmidt, W. G. (1976). Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *Journal of Neurology*, 39, 1071–1075.
- Gagliese, L., Gauthier, L. R., Macpherson, A. K., Jovellanos, M., & Chan, V. W. S. (2008). Correlates of Postoperative Pain and Intravenous Patient-Controlled Analgesia Use in Younger and Older Surgical Patients. *Pain Medicine*, 9(3), 299–314.
- Geuter, S., & Büchel, C. (2013). Facilitation of Pain in the Human Spinal Cord by Nocebo Treatment. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13784–13790. doi:10.1523/JNEUROSCI.2191-13.2013
- Goering, M., & Am Schulte Esch, J. (1991). Friedrich Wilhelm Adam Sertürner - dem Entdecker des Morphins zum 150. Todestag. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 26, 492–498.
- Gracely, R. H., Dubner, R., Wolskee, P. J., & Deeter, W. R. (1983). *Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms.*

- Grevert, P., Albert, L. H., & Goldstein, A. (1983). Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *PAIN*, *16*(2), 129–143. doi:10.1016/0304-3959(83)90203-8
- Guo, J. Y., Wang, J. Y., & Luo, F. (2010). Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. *Journal of Psychopharmacology*, *24*(10), 1561–1567. doi:10.1177/0269881109104848
- Hashmi, J. A., & Davis, K. D. (2010). Effects of temperature on heat pain adaptation and habituation in men and women. *PAIN*, *151*(3), 737–743. doi:10.1016/j.pain.2010.08.046
- Häuser, W., Hansen, E., & Enck, P. (2012). Nocebo Phenomena in Medicine. *Dtsch Arztebl Int (Deutsches Ärzteblatt)*, *109*(26), 459–465.
- Heinricher, M., Tavares, I., Leith, J., & Lumb, B. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*, *60*(1), 214–225. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.009
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental Brain Research*, *205*(1), 1–12. doi:10.1007/s00221-010-2340-1
- IASP Task Force on Taxonomy. *International Association for the Study of Pain IASP Taxonomy*. Retrieved from <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>
- Jaillard, A., & Ropper, A. H. (2013). Pain, Heat, and Emotion with Functional MRI. *New England Journal of Medicine*, *368*(15), 1447–1449. doi:10.1056/NEJMe1302670
- Jamison, R. N., Taft, K., O'Hara, J. P., & Ferrante, F. M. (1993). Psychosocial and Pharmacologic Predictors of Satisfaction with Intravenous Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg*, *77*, 121–125.
- Jütte, R. (2013). The early history of the placebo. *Complementary Therapies in Medicine*, *21*(2), 94–97. doi:10.1016/j.ctim.2012.06.002
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Deykin, A., Wayne, P. M., Lasagna, L. C., Epstein, I. O., ... (2008). Do “placebo responders” exist? *Contemporary Clinical Trials*, *29*(4), 587–595. doi:10.1016/j.cct.2008.02.002
- Kaptchuk, T. J. (2001). The double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Epidemiology*, *54*(6), 541–549.

- Kessner, S., Wiech, K., Forkmann, K., Ploner, M., & Bingel, U. (2013). The effect of Treatment History on Therapeutic Outcome: An Experimental Approach. *JAMA Internal Medicine*, *173*(15), 1468–1469. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.048
- Kieffer, B. L., & Gavériaux-Ruff, C. (2002). Exploring the opioid system by gene knockout. *Progress in Neurobiology*, *66*, 285–306.
- King, C. D., Goodin, B., Glover, T. L., Riley, J. L., Hou, W., Staud, R., & Fillingim, R. B. (2013). Is the pain-reducing effect of opioid medication reliable? A psychophysical study of morphine and pentazocine analgesia. *PAIN*, *154*(3), 476–483. doi:10.1016/j.pain.2012.12.009
- Kovelowski, C. J., Ossipov, M. H., Sun, H., Lai, J., Malan, T. P., & Porreca, F. (2000). Supraspinal cholecystinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. *PAIN*, *87*, 265–273.
- Kross, E., Berman, M. G., Mischel, W., Smith, E. E., & Wager, T. D. (2011). Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(15), 6270–6275. doi:10.1073/pnas.1102693108
- Kürten, L. (2011). *Chronischer Schmerz: Ergebnisse der Forschung verbessern die Versorgung der Patienten*. Bonn.
- LASKA, E., & SUNSHINE, A. (1973). ANTICIPATION OF ANALGESIA, A PLACEBO EFFECT. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *13*(1), 1–11. doi:10.1111/j.1526-4610.1973.hed1301001.x
- Lee, M. C., Wanigasekera, V., & Tracey, I. (2013). Imaging opioid analgesia in the human brain and its potential relevance for understanding opioid use in chronic pain. *Neuropharmacology*. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06.035
- Levine, J. D., Gordon, N. C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *The Lancet*, *312*(8091), 654–657.
- Longo, D. L., & Harrison, T. (Eds.). (2012). *Harrison's principles of internal medicine* (18th ed). New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical.
- May, A., Rodriguez-Raecke, R., Schulte, A., Ihle, K., Breimhorst, M., Birklein, F., & Jürgens, T. (2012). Within-session sensitization and between-session habituation: A robust physiological response to repetitive painful heat stimulation. *European Journal of Pain*, *16*(3), 401–409. doi:10.1002/j.1532-2149.2011.00023.x

- Meldrum, M. L. (2003). A Capsule History of Pain Management. *JAMA Internal Medicine*, 290, 2470–2475.
- Melzack, R., Wall, P. D., & Ty, T. C. (1982). Acute pain in an emergency clinic: Latency of onset and descriptor patterns related to different injuries. *PAIN*, 14(1), 33–43.
- Mitra, R. (2013). The utilization of opiates in pain management: use or abuse? *Eur J Phys Rehabil Med*, 49, 93–96.
- Morin, C., & Bushnell, M. (1998). Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. *PAIN*, 74(1), 67–73. doi:10.1016/S0304-3959(97)00152-8
- Morton, D. L., Watson, A., El-Deredy, W., & Jones, A. K. P. (2009). Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *PAIN*, 146(1-2), 194–198. doi:10.1016/j.pain.2009.07.026
- Mundipharma GmbH (2009). Fachinformation MSI 10mg Mundipharma. Stand: 01/2009. Mundipharma GmbH, Limburg (Lahn). Zulassungsnummer: 6290883.01.00.
- Nitzan, U. (2004). Questionnaire survey on use of placebo. *BMJ*, 329(7472), 944–946.
- Özalp, G., Sarioglu, R., Tuncel, G., Aslan, K., & Kadiogullari, N. (2003). Preoperative emotional states in patients with breast cancer and postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47, 26–29.
- Pavlov, I. P., & Anrep, G. V. (1927). *Conditioned reflexes; an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. [London]: Oxford Univ. Press.
- Pertovaara, A., Wei, H., & Hämäläinen, M. M. (1996). Lidocaine in the rostroventromedial medulla and the periaqueductal gray attenuates allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience Letters*, 218(2), 127–130. doi:10.1016/S0304-3940(96)13136-0
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and Opioid Analgesia - Imaging a Shared Neuronal Network. *Science*, 295(5560), 1737–1740. doi:10.1126/science.1067176
- Price, D. D. (2000). Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science*, 288(5472), 1769–1772. doi:10.1126/science.288.5472.1769

- Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought. *Annual Review of Psychology*, *59*(1), 565–590. doi:10.1146/annurev.psych.59.113006.095941
- Rauschmann, M., Thomann, K.-D., & Geiger, F. (2008). Der Schmerz und seine Therapie im Spiegel der Zeit. *Der Orthopäde*, *37*(10), 1007–1015. doi:10.1007/s00132-008-1338-x
- Riley, J., Ross, J. R., Rutter, D., Wells, A. U., Goller, K., Bois, R., & Welsh, K. (2006). No pain relief from morphine? *Supportive Care in Cancer*, *14*(1), 56–64. doi:10.1007/s00520-005-0843-2
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T., Treede, R.-D., Beyer, A., ... (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *PAIN*, *123*(3), 231–243.
- Schubert, I., Ihle, P., & Sabatowski, R. (2013). Zunahme der Opioidverordnungen in Deutschland zwischen 2000 und 2010: Eine Studie auf Basis von Krankenkassendaten. *Dtsch Arztebl Int (Deutsches Ärzteblatt)*, *110*(4), 45–51.
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Ann Int Med (Annals of Internal Medicine)*, *152*(11), 1–7.
- Seifert, F., & Maihöfner, C. (2011). Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *24*(5), 515–523. doi:10.1097/ACO.0b013e32834a1079
- Shippenberg, T. S., Heidbreder, C., & Lefevour, A. (1996). Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *European Journal of Pharmacology*, *299*(1-3), 33–39.
- Sibille, K. T., Kindler, L. L., Glover, T. L., Gonzalez, R. D., Staud, R., Riley III, J. L., & Fillingim, R. B. (2011). Individual Differences in Morphine and Butorphanol Analgesia: A Laboratory Pain Study. *Pain Medicine*, *12*(7), 1076–1085. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01157.x
- Silver, A. I., McCaffrey, R. J., & Godfrey, G. (1978). Effects of UCS intensity and postpeak acquisition trials on classical conditioning of the SCR. *Acta Psychologica*, *42*(3), 225–230. doi:10.1016/0001-6918(78)90030-6

- Subedi, B., & Grossberg, G. T. (2011). Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches. *Pain Research and Treatment*, 2011(4), 1–8.
doi:10.1155/2011/864605
- Tamchès, E., Buclin, T., Hugli, O., Decosterd, I., Blanc, C., Moushine, E., ... (2007). Acute pain in adults admitted to the emergency room: development and implementation of abbreviated guidelines. *Swiss Medicine Weekly*, 137, 223–227.
- Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Medicine*, 16(11), 1277–1283.
doi:10.1038/nm.2229
- Turner, R., Howseman, A., Rees, G., Josephs, O., & Friston, K. J. (1998). Functional Magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Experimental Brain Research*, 123, 5–12.
- Vanegas, H., Vazquez, E., & Tortorici, V. (2010). NSAIDs, Opioids, Cannabinoids and the Control of Pain by the Central Nervous System. *Pharmaceuticals*, 3(5), 1335–1347. doi:10.3390/ph3051335
- Voudouris, N. J., Peck, C. L., & Coleman, G. (1985). Conditioned Placebo Responses. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48(1), 47–53.
- Wanigasekera, V., Lee, M. C., Rogers, R., Kong, Y., Leknes, S., Andersson, J., & Tracey, I. (2012). Baseline reward circuitry activity and trait reward responsiveness predict expression of opioid analgesia in healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(43), 17705–17710.
doi:10.1073/pnas.1120201109
- Watkins, L. R., & Mayer, D. J. (1982). Organization of Endogenous Opiate and Nonopiate Pain Control Systems. *Science*, 216, 1185–1192.
- Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the Model. *Biofeedback and Self-Regulation*, 5(1), 5–18.
- Zenz, M., & Willweber-Strumpf, A. (1993). Opiophobia and cancer pain in Europe. *The Lancet*, 341(8852), 1075–1076.
- Zimmermann, M. (2007). Geschichte der Schmerztherapie 1500 bis 1900. *Der Schmerz*, 21(4), 297–306. doi:10.1007/s00482-007-0573-0

8. Danksagung

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Schmerz & Kognition der Universität Hamburg, die mich während der Durchführung der Studie und der Erstellung dieser Dissertation sehr unterstützt haben.

Insbesondere danke ich Frau Prof. Dr. med. Ulrike Bingel, Inhaberin des Lehrstuhls für funktionelle Bildgebung an der Universität Duisburg-Essen, für die exzellente und geduldige Betreuung dieser Arbeit.

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: