

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Genetik, gemeinsame Umwelt oder persönliche Erfahrungen?
Eine experimentelle Zwillingsstudie über Einflussfaktoren auf
die Placeboanalgesie.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nils Jonathan Mönnikes

aus Marburg (Lahn)

Datum der Promotion: 23.06.2019

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| Tabellenverzeichnis | 8 |
| Abbildungsverzeichnis | 9 |
| Abstrakt..... | 11 |
| 1. Einleitung..... | 15 |
| 1.1 Placebo..... | 15 |
| 1.1.1 Einführung..... | 15 |
| 1.1.2 Mechanismen des Placeboeffektes..... | 16 |
| 1.1.3 Prädiktoren der Placeboresponse | 20 |
| 1.1.4 Wirkansätze des Placeboeffektes in verschiedenen Organsystemen | 22 |
| 1.1.5 Schmerz und Placeboanalgesie | 23 |
| 1.2 Zwillingforschung | 25 |
| 1.2.1 Einführung..... | 25 |
| 1.2.2 Zwillingstudien zur Schmerzempfindlichkeit | 27 |
| 1.2.3 Zwillingstudien zur Placeboanalgesie..... | 28 |
| 1.3 Herleitung der Fragestellung..... | 30 |
| 2. Methodik | 31 |
| 2.1 Beschreibung der Studie..... | 31 |
| 2.2 Studienpopulation | 31 |
| 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien | 32 |
| 2.3 Rekrutierung | 32 |
| 2.4 Studienablauf..... | 33 |
| 2.4.1 Screening durch Online-Fragebögen | 33 |
| 2.4.2 Untersuchungszeiten und -ablauf..... | 33 |
| 2.5 Untersuchungsdurchführung..... | 34 |
| 2.5.1 Ermittlung der Empfindungs- und Schmerzschwelle | 34 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.5.2 | Demonstrations- und Kalibrierungsmessung..... | 36 |
| 2.5.3 | Induktion der Konditionierung..... | 37 |
| 2.5.4 | Induktion der Placeboanalgesie | 38 |
| 2.6 | Statistische Auswertung..... | 44 |
| 3. | Ergebnisse..... | 47 |
| 3.1 | Beschreibung der Stichprobe..... | 47 |
| 3.2 | Empfindungs- und Schmerzschwellen | 49 |
| 3.2.1 | Innerpaarlicher Zusammenhang der Empfindungs- und Schmerzschwelle..... | 51 |
| 3.3 | VAS50 und VAS20..... | 53 |
| 3.3.1 | Innerpaarlicher Zusammenhang von VAS50 und VAS20..... | 54 |
| 3.4 | Schmerzreizbewertung auf der VAS..... | 56 |
| 3.4.1 | Schmerzreizbewertung auf der VAS am nicht-dominanten Arm | 56 |
| 3.4.2 | Schmerzreizbewertung auf der VAS am dominanten Arm | 56 |
| 3.4.3 | Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Anwendung der Basiscreme und Anwendung von Emla-Creme am nicht-dominanten Arm | 58 |
| 3.4.4 | Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Anwendung der Basiscreme und Emla-Creme am dominanten Arm | 60 |
| 3.5 | Konditionierung und Placeboanalgesie..... | 62 |
| 3.5.1 | Konditionierung | 62 |
| 3.5.2 | Innerpaarlicher Zusammenhang der Konditionierung..... | 64 |
| 3.5.3 | Placeboanalgesie..... | 65 |
| 3.5.4 | Innerpaarlicher Zusammenhang der Placeboanalgesie | 68 |
| 3.6 | Erwartung und Wunsch zur Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme... .. | 69 |
| 3.6.1 | Erwartung an die Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme | 69 |
| 3.6.2 | Innerpaarlicher Zusammenhang der Erwartung an die Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme | 70 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.6.3 | Wunsch nach Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme..... | 70 |
| 3.6.4 | Innerpaarlicher Zusammenhang des Wunsches nach Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme..... | 71 |
| 3.7 | Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Erwartung beziehungsweise Placeboanalgesie und Wunsch..... | 71 |
| 3.8 | Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Konditionierung..... | 74 |
| 3.9 | Intraklassen-Korrelationen und Bestimmung der Einflüsse von Erblichkeit, geteilter und nicht-geteilter Umwelt mittels der Falconer-Formeln..... | 75 |
| 4. | Diskussion..... | 77 |
| 4.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 78 |
| 4.2 | Diskussion der Ergebnisse..... | 79 |
| 4.2.1 | Schmerzempfindlichkeit..... | 79 |
| 4.2.2 | Konditionierung und Placeboanalgesie..... | 86 |
| 4.2.3 | Erwartung und Wunsch..... | 87 |
| 4.2.4 | Zusammenhänge zwischen Placeboanalgesie und Erwartung und Wunsch sowie Konditionierung..... | 88 |
| 4.2.5 | Intraklassen-Korrelationen und Bestimmung der Einflüsse von Erblichkeit, gemeinsamer und nicht-geteilter Umwelt mittels der Falconer-Formeln..... | 89 |
| 4.3 | Kritische Wertung und Schlussfolgerung..... | 92 |
| 4.3.1 | Schmerzempfindlichkeit..... | 92 |
| 4.3.2 | Placeboanalgesie..... | 93 |
| 4.3.3 | Ausblick..... | 93 |
| 5. | Literaturverzeichnis..... | 94 |
| 6. | Eidesstattliche Versicherung..... | 104 |
| 7. | Lebenslauf..... | 105 |
| 8. | Danksagung..... | 107 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| °C | Grad Celsius |
| Am | Amygdala |
| BMI | Body-Mass-Index |
| c^2 | Gemeinsame Umwelteinflüsse (<i>shared environment</i>) |
| cm | Zentimeter |
| COMT | Catechol-O-Methyltransferase |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DLPFC | Dorsolateraler präfrontaler Cortex |
| DZ | Dizygote Zwillinge |
| e^2 | Nicht-geteilte Umwelteinflüsse (<i>non-shared environment</i>) |
| FAAH | Fatty Acid Amide Hydrolase |
| h^2 | Erblichkeit (<i>heritability</i>) |
| HPA-Achse | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse |
| ICC(1) | Intraklassen-Korrelation 1. Art |
| Md | Median |
| Met | Methionin |
| min | Minute |
| mm | Millimeter |
| MZ | Monozygote Zwillinge |
| n | Fallzahl |
| NaCl-Lösung | Natriumchlorid-Lösung |
| OPMR1 | Opioid receptor mu 1 gene |
| PAG | Periaquäduktales Grau |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| Q ₁ | Erstes Quartil |

| | |
|----------------|--|
| Q ₃ | Drittes Quartil |
| r | Korrelationskoeffizient |
| rACC | Rostraler anteriorer cingulärer Cortex |
| RCTs | Randomized controlled trials |
| rDZ | Intraklassen-Korrelation für dizygote Zwillingspaare |
| rMZ | Intraklassen-Korrelation für monozygote Zwillingspaare |
| s | Sekunde |
| TRPA1 | Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1 |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VAS20 | VAS20-Temperaturwert |
| VAS50 | VAS50-Temperaturwert |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Alter und Body-Mass-Index (BMI) der Probanden..... | 47 |
| Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Zwillingspaare..... | 48 |
| Tabelle 3: Händigkeit der Probanden..... | 48 |
| Tabelle 4: Händigkeit innerhalb der Zwillingspaare..... | 49 |
| Tabelle 5: Empfindungs- und Schmerzschwellen der Zwillinge in °C..... | 50 |
| Tabelle 6: VAS50 und VAS20 am nicht-dominanten Arm in °C | 53 |
| Tabelle 7: Schmerzreizbewertung der Zwillinge auf der VAS für Basiscreme und Emla-Creme am nicht-dominanten und dominanten Arm..... | 57 |
| Tabelle 8: Erwartung der Zwillinge an die Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme | 69 |
| Tabelle 9: Wunsch der Zwillinge nach Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme | 70 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung der Untersuchungsdurchführung | 42 |
| Abbildung 2: VAS zur Schmerzreizbewertung | 43 |
| Abbildung 3: VAS zur Bewertung von Erwartung und Wunsch an die Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme | 43 |
| Abbildung 4: Innerpaarlicher Zusammenhang der Empfindungsschwelle der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare | 51 |
| Abbildung 5: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzschwelle der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare..... | 52 |
| Abbildung 6: Innerpaarlicher Zusammenhang der VAS50 der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare..... | 54 |
| Abbildung 7: Innerpaarlicher Zusammenhang der VAS20 der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare..... | 55 |
| Abbildung 8: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS durch die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare nach Basiscreme-Applikation am nicht-dominanten Arm..... | 58 |
| Abbildung 9: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS durch die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare nach Emla-Creme-Applikation am nicht-dominanten Arm..... | 59 |
| Abbildung 10: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS durch die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare nach Basiscreme-Applikation am dominanten Arm..... | 60 |
| Abbildung 11: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS durch die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare nach Emla-Creme-Applikation am dominanten Arm..... | 61 |
| Abbildung 12: Boxplot der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation von Basiscreme und Emla-Creme aller Zwillinge (n = 48) am nicht-dominanten Arm | 62 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 13: Boxplot der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation von Basiscreme und Emla-Creme der monozygoten (n = 32) und dizygoten (n = 16) Zwillinge am nicht-dominanten Arm..... | 63 |
| Abbildung 14: Innerpaarlicher Zusammenhang der Konditionierung der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare..... | 64 |
| Abbildung 15: Boxplot der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation von Basiscreme und Emla-Creme aller Zwillinge (n = 48) am dominanten Arm..... | 65 |
| Abbildung 16: Boxplot der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation von Basiscreme und Emla-Creme der monozygoten (n = 32) und dizygoten (n = 16) Zwillinge am dominanten Arm..... | 66 |
| Abbildung 17: Innerpaarlicher Zusammenhang der Placeboanalgesie der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare..... | 68 |
| Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Erwartung aller Zwillinge (n = 48) | 72 |
| Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Wunsch aller Zwillinge (n = 48) | 73 |
| Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Konditionierung aller Zwillinge (n = 48) | 74 |

Abstrakt

Deutsch

Einleitung: Placeboeffekte beeinflussen sowohl Ergebnisse von Studien als auch medizinischen Interventionen im klinischen Alltag. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass Placeboeffekte von gemeinsamen Umwelterfahrungen (*shared environment*) wie sozialem Lernen, genetischer Disposition (*heritability*) und nicht-geteilten Umwelteinflüssen (*non-shared environment*) im Sinne eigener Erfahrungen beeinflusst werden. Die Placeboanalgesie, die Reduktion von Schmerzen durch Placebogabe, ist gut untersucht, jedoch gibt es kaum Daten über die Bedeutung von Genetik, Umwelt und Erfahrung. Die Schmerzempfindlichkeit (*pain sensitivity*) unterliegt situativ-individuellen als auch genetischen Faktoren, bei heterogener Studienlage zum Ausmaß des genetischen Einflusses.

Ziel der Studie: In dieser Pilotstudie wurden experimentell mittels eines Zwillingsdesigns erstmals die Einflüsse von Genetik, gemeinsamer Umwelt und nicht-geteilter Umwelt auf die Placeboanalgesie untersucht, sowie für die Schmerzempfindlichkeit überprüft.

Methodik: An der Studie nahmen 48 Probanden und Probandinnen teil, von denen 16 monozygote (MZ) und 8 dizygoten (DZ) Zwillingspaare waren. Um eine Placeboanalgesie zu generieren, wurden die Probanden und Probandinnen zunächst am nicht-dominanten Arm mit einem Hitzeschmerz-Paradigma auf die Wirksamkeit einer vermeintlich analgetischen Salbe durch Manipulation der Test-Temperatur konditioniert. Der Placeboeffekt wurde danach am dominanten Arm getestet und mit einer Kontrollbedingung verglichen, um die erfolgte Placeboanalgesie zu verifizieren. Parallel fand eine Bewertung der Schmerzreize sowie von Erwartung und Wunsch zur Wirksamkeit der beiden Salbenbedingungen mittels visueller Analogskalen statt. Die Einflussfaktoren wurden über die innerpaarlichen Korrelationen der Zwillingspaare für Placeboanalgesie sowie Schmerzempfindlichkeit analysiert und deren prozentuale Anteile mittels der Falconer-Formeln kalkuliert.

Ergebnisse: Es konnte eine signifikante Placeboanalgesie erzeugt werden. Für die Schmerzempfindlichkeit und die Placeboanalgesie fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge für MZ und DZ. Diese Ergebnisse lassen Genetik und gemeinsame

Umwelteinflüsse nachrangig erscheinen und betonen persönliche Erfahrungen als hierfür bedeutenden Einflussfaktor. Die Quantifizierung des Einflusses persönlicher Lernerfahrung im Sinne einer *non-shared environment* ergab für Parameter der Schmerzempfindlichkeit Prozentwerte zwischen 67,7 % (Empfindungsschwelle) und 100 % (Schmerzschwelle) sowie für die Placeboanalgesie 80 %.

Schlussfolgerung: Nach diesen Daten scheinen weder genetische Einflüsse noch gemeinsame Umweltfaktoren die Placeboanalgesie zu beeinflussen. Hinsichtlich der Schmerzempfindlichkeit stehen die Ergebnisse im Widerspruch zu bisherigen Studien, die überwiegend einen Einfluss von Genetik für Schmerzempfindlichkeit fanden. Nach den vorliegenden Daten scheinen Placeboanalgesie und Schmerzempfindlichkeit von persönlichen Erfahrungen bestimmt zu sein. Es bleibt von Interesse, welche die bestimmenden Faktoren der Placeboanalgesie sind. Die vorliegende Studie liefert erstmals Daten über die Bedeutung von Genetik für die Placeboanalgesie.

Englisch

Introduction: Results of medical interventions as well as outcomes of clinical trials are known to be influenced by placebo effects. Recent studies suggest that placebo effects are influenced by effects of a shared environment such as social observational learning, by individual experiences, as well as by genetics. Placebo analgesia, i.e. placebo induced pain reduction is well investigated. There is, however, few data on the importance of genetics, environment and experience. Pain sensitivity is influenced by individual as well as genetic factors, whereby data on the extent of the influence by genetics is still inconclusive.

Aims: This experimental pilot study aimed to investigate the influence of genetics, shared environment and non-shared environment on placebo analgesia and pain sensitivity in mono- and dizygotic twins.

Methods: 48 healthy volunteers participated in the study, 16 monozygotic (MZ) and 8 dizygotic (DZ) twin pairs. To generate placebo analgesia, participants were conditioned to the efficacy of an inert analgesic ointment by manipulation of temperatures of the heat pain test applied on their non-dominant forearm after having been told that the treatment was potent. The conditioned placebo effect was thereafter tested on the dominant forearm and compared to a control condition to verify induction of placebo analgesia. Pain ratings, expectation and hope about the efficacy of both ointment treatments were rated on visual analog scales. Analysis of the effects was assessed by correlations within twin pairs for placebo analgesia as well as pain sensitivity and the percentage shares calculated by Falconer's formula.

Results: Significant placebo analgesia was induced in this study. Pain sensitivity and placebo analgesia were not significantly related within MZ and DZ twins. These results suggest that genetics as well as a shared environment seem to be of less importance, whereas the influence of individual learning experience seems to have a greater impact. Quantification of this influence on pain sensitivity ranged between 67.7 % (sensation threshold) and 100 % (pain threshold), and was 80 % for placebo analgesia.

Conclusion: The data suggest that placebo analgesia is not affected by either genetics or shared environment. Former studies showed the influence of genetics on pain sensitivity. Opposed to this, the present study found an effect of personal experience on placebo analgesia as well as on pain sensitivity. It remains of further interest to assess the

factors determining placebo analgesia. For the first time, the current study presents data on the role of genetics in placebo analgesia.

1. Einleitung

1.1 Placebo

1.1.1 Einführung

Der Placeboeffekt ist, neben dem Einsatz von Placebos zur Wirksamkeitsüberprüfung im Rahmen von doppelblinden, kontrollierten Medikamentenstudien (*randomized controlled trials*, RCTs) (1), Bestandteil der Wirkung vieler medizinischer Interventionen im klinischen Alltag (2). Unter dem Begriff Placeboeffekt lässt sich jegliche Verbesserung von Beschwerden und Symptomen fassen, die sich nach der Anwendung eines Placebos einstellt, wobei ein Placebo eine Substanz oder eine Behandlung ist, die angewandt wird, um eine Verbesserung von Symptomen zu bewirken, ohne dass der resultierende symptomverbessernde Effekt durch den enthaltenen Wirkstoff oder die erfolgte Behandlung erklärt werden kann, da das eingesetzte Placebo *per definitionem* keinen Wirkstoff enthält (3). Ein klassisches Beispiel hierfür sind Medikamentenplacebos. Darüber hinaus zählen dazu Placebointerventionen in Form von unterschiedlichen medizinischen Scheinbehandlungen, die sich hinsichtlich ihrer Anwendungsform und Invasivität erheblich unterscheiden können. Genannt seien hierfür beispielhaft Scheinoperationen (4) sowie die Placeboakupunktur als Scheinbehandlung (5).

Einige Faktoren können in placebokontrollierten klinischen Studien in der Placebogruppe neben dem tatsächlichen Placeboeffekt zu Symptomverbesserungen führen und sollten von diesem unterschieden werden. Dazu gehören innerhalb klinischer Studien Spontanremissionen von Erkrankungen, natürliche Fluktuationen von Beschwerden bei chronischen Krankheitsverläufen sowie zusätzliche Behandlungen in der Placebogruppe. Der eigentliche Placeboeffekt existiert unabhängig von den genannten Einflüssen und ist derjenige, der Gegenstand der Placeboforschung ist (6).

In Abgrenzung zur Definition eines Placeboeffektes als eine Verbesserung von Beschwerden und Symptomen nach der Behandlung mittels eines Placebos bezieht sich der Begriff der Placeboresponsivität auf die individuelle Ansprechbarkeit eines Individuums, welches zuvor die Anwendung eines Placebos erfahren hat. Zuweilen wird der Begriff Placeboeffekt im Kontext von Symptomverbesserungen nach Placeboanwendung auf Gruppenebene gebraucht, und der Begriff Placeboresponse als Symptomver-

besserung nach Placebogabe auf individueller Ebene benutzt. Die auf individueller Ebene stattfindende Placeboresponse beinhaltet neurobiologische als auch psychologische Komponenten (3). Zumeist wird in Publikationen die Unterscheidung zwischen Placeboeffekt und Placeboresponse nicht getroffen, und die Begriffe werden synonym gebraucht, was in dieser Arbeit ebenfalls so gehalten wird.

1.1.2 Mechanismen des Placeboeffektes

Jeglicher Mechanismus, der zur Entstehung eines Placeboeffektes beiträgt, wird als Placebomechanismus bezeichnet (1). Als zwei grundsätzliche Mechanismen der Entstehung und Vermittlung des Placeboeffektes sind Lernen und Erwartung belegt (2, 7).

Die Pawlowsche Konditionierung ist eine Unterform von Lernprozessen, einem Reiz-Reaktions-Lernen entsprechend: Bei der Pawlowschen Konditionierung wird ein ursprünglich neutraler Stimulus, der keine physische Reaktion auslöst, im Zuge des Konditionierungsprozesses zu einem konditionierten Stimulus, der dann eine körperliche Reaktion hervorruft. Im Kontext von Placeboanwendungen kann ein solcher Prozess sich so darstellen, dass zunächst ein wirksames Pharmakon verabreicht wird, welches eine körperliche Reaktion bewirkt. Beim Pharmakon handelt es sich um einen unkonditionierten Stimulus, der entsprechend seiner pharmakologischen Wirksamkeit eine unkonditionierte Reaktion im Körper induziert. Das Placebo als neutraler Stimulus ruft bei Applikation keine körperliche Reaktion hervor. Anschließend wird das Pharmakon als unkonditionierter Stimulus zusammen mit dem Placebo als neutraler Reiz verabreicht, was weiterhin eine unkonditionierte körperliche Reaktion nach sich zieht. Nach einmaliger oder mehrfacher gemeinsamer Applikation wird das Placebo als ursprünglich neutraler Stimulus zu einem konditionierten Stimulus, was sich darin niederschlägt, dass jetzt eine alleinige Gabe des Placebos zur selben körperlichen Reaktion führt, wie ursprünglich die Gabe des Pharmakons als unkonditionierter Stimulus. Das Placebo als neutraler Stimulus ist zu einem konditionierten geworden, der im Zuge des Konditionierungsprozesses nun eine konditionierte körperliche Reaktion auslöst (2).

Die Konditionierung von Placeboeffekten konnte in unterschiedlichen experimentellen Studien verschiedener medizinischer Fachdisziplinen nachgewiesen werden. Goebel *et al.* (8) gelang es, eine Immunsuppression zu konditionieren, welche sich in einem Rückgang von Entzündungsmarkern äußerte. In einer Studie von Klinger *et al.* (9) mit insgesamt 96 Probanden – 48 davon mit gesunder Haut und die anderen 48 an

atopischer Dermatitis erkrankt – wurde diesen eine wirkstofflose Salbe aufgetragen, jedoch mit unterschiedlichen Angaben zur applizierten Salbe. Einerseits wurde die Information gegeben, es handele sich um eine neutrale Salbe, andererseits erhielten die Probanden die Auskunft, die Salbe würde Schmerzen reduzieren. Im Anschluss daran wurden elektrische Schmerzreize verabreicht, wobei jedoch in einer Gruppe mit dem Ziel der Konditionierung nach Anwendung der Salbe die Intensität der Schmerzreize um 50 % reduziert wurde, ohne dass den betreffenden Probanden darüber Auskunft erteilt wurde. Die infolge dieser Konditionierung erzielten Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass sich durch Konditionierung ein Placeboeffekt erzeugen und sich Schmerzempfinden durch Placeboanwendung reduzieren lässt.

Neben der Pawlowschen Konditionierung können Placeboeffekte auch mittels operanter Konditionierung erzeugt werden (10). Bei dieser Lernform verändert sich das Verhalten einer Person durch eine gemachte Erfahrung und dessen positiver oder negativer Konsequenz. Bei einer positiven Konsequenz eines bestimmten Verhaltens wird die Person in diesem positiv verstärkt und wird dieses im Sinne eines Belohnungslernens mit höherer Wahrscheinlichkeit wiederholen beziehungsweise auf eine vergleichbare Erfahrung ähnlich reagieren. Die Auftretswahrscheinlichkeit eines Verhaltens kann jedoch auch infolge einer aversiven Erfahrung negativ moduliert und selbiges Verhalten schließlich reduziert werden. Erlebt ein Patient nach einer medizinischen Prozedur eine bestimmte angenehme Konsequenz wie beispielsweise eine Verbesserung seiner Beschwerden, wird er in seiner Reaktion bei derselben Behandlung zu einem anderen Zeitpunkt positiv verstärkt, das heißt die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen Symptomverbesserung erhöht sich. Bei einer negativen Konsequenz einer medizinischen Behandlung, die sich einer Symptomverschlechterung nach der Behandlung manifestiert, kann es zum umgekehrten Effekt kommen. Dasselbe Prinzip ist insofern auf den Einsatz von Placebos übertragbar, als diese nach gemachter angenehmer Erfahrung die ursprünglich eingesetzte Substanz oder Prozedur im Verlauf ersetzen können und dann beim Patienten zu einer ähnlichen Reaktion führen (11). In einer Studie von Kessner *et al.* (12) wurde dieses Konzept in einem experimentellen Paradigma einer Placeboanalgesie angewandt: In zwei Gruppen gesunder Probanden wurden entweder eine positive oder negative Erfahrung hinsichtlich einer analgetischen Behandlung experimentell herbeigeführt. Anschließend wurde die Reaktion auf eine zweite veränderte analgetische Behandlung zwischen beiden Gruppen verglichen. Diejenigen Probanden,

die bei der ersten analgetischen Behandlung eine negative Erfahrung gemacht hatten, zeigten eine verringerte Responsivität auf die zweite analgetische Behandlung. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass sich in der Vergangenheit liegende Behandlungserfahrungen auf zukünftige Therapieeffekte auswirken.

Das soziale Lernen stellt eine dritte Form des Lernens dar. Hierbei finden Lernprozesse durch Modell-Lernen sowie durch Imitation von Verhalten statt (13). Unterschieden wird in diesem Zusammenhang zwischen expliziten und impliziten Lernerfahrungen. Impliziertes Lernen beschreibt einen Lernvorgang bei dem Wissen und Fertigkeiten angeeignet werden, ohne dass sich der Lernende des Lernvorganges bewusst ist. Dementsprechend bezeichnet implizites Lernen ein zufälliges unbewusstes Beobachtungslernen. Kontexte, in denen das implizite Lernen zum Tragen kommt, sind beispielsweise das Erlernen von Sprache, die Aneignung bestimmter motorischer Fähigkeiten, deren Anwendung dann nicht bewusst, sondern automatisiert abläuft, aber auch das zufällige unbewusste Erlernen von Sozialverhalten durch Beobachtung anderer Personen. Demgegenüber steht das explizite Lernen als Vorgang, bei dem Wissen oder Fertigkeiten durch bewusste Beobachtung eines Modells erlernt werden. In einer Studie von Hunter *et al.* (14) aus dem Jahr 2014 wurde überprüft, ob das soziale Lernen am Modell auch für Placeboeffekte hervorgerufen werden kann, wofür das Paradigma einer Placeboanalgesie gewählt wurde. Die Studie konnte zeigen, dass eine Placeboanalgesie durch Lernen durch Beobachtung eines Modells in einer *Face-to-Face*-Situation genauso wirksam herbeigeführt werden konnte, wie beim sozialen Lernen durch das Beobachten eines Modells in einem Video. Die Placeboanalgesie beider genannter Szenarien fiel zudem stärker aus, als eine rein verbal instruierte Placeboanalgesie ohne Beobachtung eines Modells.

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls soziales Beobachtungslernen in einem Placeboanalgesie-Paradigma untersucht. Die Probanden wurden drei Gruppen zugeteilt, und es wurden ihnen schmerzhaft elektrische Stimuli lokal über die Haut appliziert. Bevor die Probanden aller Gruppen die Stimuli entsprechend der Information, ein grünes Licht vor dem Stimulus kündige einen nicht schmerzhaften Reiz, ein rotes Licht einen schmerzhaften Reiz an, zugeführt bekamen, durchliefen die einzelnen Gruppe unterschiedliche Vorbereitungen: Die Probanden der ersten Gruppe beobachteten die Prozedur zunächst entsprechend der Instruktion – grünes Licht bedeute keinen

schmerzhaften Reiz, rotes Licht kündige einen schmerzhaften Reiz an – an einer anderen Person. Bei dieser Person handelte es sich um einen informierten und geschulten Studenten, der tatsächlich keine schmerzhaften Reize erhielt, sondern lediglich simulierte. Die Reize, die den Probanden im Anschluss an dieses Imitationslernen nach einem roten beziehungsweise grünen Signal verabreicht wurden, waren gleich stark. In der zweiten Gruppe wurden die Teilnehmer konditioniert, indem während eines ersten Durchlaufs nach Erscheinen des grünen Lichtes die Reizintensität im Vergleich zum roten Licht herabgesetzt wurde. In einem zweiten Durchlauf entsprach die Reizintensität des grünen Lichts dann der des Reizes nach einem roten Licht. Die dritte Gruppe wurde informiert, dass beim Erscheinen eines grünen Signals ein Reiz unterhalb der Wahrnehmungsschwelle appliziert würde, der eine schmerzreduzierende Wirkung besäße; tatsächlich besaß der Reiz dieselbe Intensität. Der Placeboeffekt der dritten Gruppe war geringer als in den anderen beiden Gruppen, in denen eine vergleichbar ausgeprägte Placeboanalgesie nach Konditionierung und sozialem Lernen am Modell erreicht werden konnte. Interessanterweise fand sich außerdem eine positive Korrelation der Placeboanalgesie mit der psychometrisch erfassten Empathiefähigkeit der Probanden (15).

Der zweite Mechanismus, durch den Placeboeffekte prinzipiell entstehen können, sind Erwartungen. Insbesondere im klinischen Alltag scheinen Erwartungen an der Entstehung von Placeboeffekten beteiligt zu sein und reichen – durch das Stiften positiver Erwartungen an eine Therapie – neben medizinischen Behandlungen auch in den Bereich der Arzt-Patienten-Beziehung und Kommunikation hinein (16). Dass Erwartungen von Patienten Placeboeffekte bewirken aber auch allgemein das Resultat einer Therapie beeinflussen, lässt sich gut anhand des sogenannten *Open/Hidden-Drug-Paradigma* demonstrieren. In diesem Paradigma werden den Patienten gleiche Konzentrationen einer aktiven Substanz unter unterschiedlichen Bedingungen verabreicht. Entweder von einem Arzt unter eindeutigen sichtbaren Bedingungen oder auf eine versteckte Art – beispielsweise wird die Substanz dem Patienten von einem Computer automatisch infundiert –, sodass der Patient über den genauen Zeitpunkt der Applikation im Unklaren bleibt. Durch dieses Paradigma ist eine Diskrimination zwischen dem reinen pharmakologischen Effekt der Substanz unter versteckter Bedingung und der psychischen Erwartungskomponente der offenen Bedingung, bei der dem Patienten die Verabreichung der Substanz bewusst ist, möglich. Der Unterschied in der Wirksamkeit beider Bedingungen, das heißt erwartete *versus* unerwartete Therapie, kann als Placebomechanismus

im Sinne einer Erwartung gewertet werden, obwohl im Paradigma Substanzen mit Wirkstoff zur Anwendung kommen (1, 17).

Doch auch der gegenteilige Effekt kann durch negative Erwartungen ausgelöst und die Wirksamkeit von Medikamenten reduziert werden. Bingel *et al.* (18) verwendeten in ihrer Studie das Opioid Remifentanyl als potentes Analgetikum und konnten zeigen, dass durch eine positive Erwartung die analgetische Wirksamkeit des Remifentanils verdoppelt wurde. Bei negativen Erwartungen wurde die Analgesie des Opioids hingegen aufgehoben. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass eine positive Patientenerwartung bei gleichzeitiger Minimierung negativer Antizipationen gegenüber medizinischen Behandlungen zu einem verbesserten Therapieerfolg führen kann.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass Lernen und Erwartungen als Mechanismen der Vermittlung von Placeboeffekten nicht unabhängig voneinander sind, sondern vielmehr zusammenwirken, indem durch Lernerfahrungen Erwartungen an spätere Behandlungen aufgebaut werden (19, 20).

1.1.3 Prädiktoren der Placeboresponse

In verschiedenen Studien wurden Prädiktoren der Placeboresponse untersucht. Diese Einflussfaktoren haben als gemeinsame Schnittmenge die Fragestellung, unter welchen Bedingungen und bei welchen Eigenschaften des Placeboempfängers die Gabe eines Placebos unterschiedliche Wirkungen entfaltet. Bisher sind in Studien eine Reihe moderierender Einflussfaktoren auf die Placeboresponse gefunden worden. So wurde in einzelnen Publikationen für das weibliche Geschlecht eine stärkere Placeboresponsivität im Vergleich zu Männern diskutiert (21), jedoch konnten Weimer *et al.* (22) in einem umfassenden Review der Literatur einschließlich vorhandener Meta-Analysen keine stärkere Placeboresponse für das weibliche Geschlecht identifizieren. Auch das Alter scheint keinen entscheidenden Einfluss auf die Placeboresponse zu haben (22). Eine Ausnahme scheint die Placeboresponse bei Kindern und Adoleszenten zu sein, die ausgeprägter ist als bei Erwachsenen (23, 24). Des Weiteren beeinflusst in Medikamentenstudien die Anzahl der Arzt-Patienten-Kontakte (25) ebenso wie das Studiendesign (26) die Placeboresponse. Obwohl einige Persönlichkeitseigenschaften wie Optimismus (27) sowie Emotionen wie Ängstlichkeit (28) einen Einfluss auf die Placeboresponsivität haben können, gibt es keine generelle Placebo-Persönlichkeit, das heißt keinen idealty-

pischen Placeboresponder, für den eine Placeboresponse vorhergesagt werden kann (3, 29, 30).

Es gibt jedoch erste Hinweise auf eine genetische Prädisposition der Placeboresponsivität (31). In einer Studie zu sozialer Angst zeigten Polymorphismen im serotonergen System einen Einfluss auf die Placeboresponse (32). Hall *et al.* (33) betrachteten in einer Studie das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT), welches im Dopaminstoffwechsel eine Rolle spielt. Es wurde angenommen, dass der Polymorphismus val158met dieses Enzyms ein Einflussfaktor der Placeboresponse sein könnte. Es wurden hierzu 104 Patienten mit Reizdarmsyndrom zur Überprüfung dieser Hypothese in die Studie eingeschlossen. Die Patienten mit Reizdarmsyndrom wurden drei Bedingungen zugeordnet. In der ersten Bedingung erhielten die Patienten keine Behandlung. In der zweiten Bedingung erhielten die Patienten Scheinakupunktur, welche eine Placebobehandlung darstellte. Die dritte Bedingung enthielt ergänzend zur Scheinakupunktur eine unterstützende Patientenbetreuung und stellte wiederum eine Placebobedingung dar. Betrachtet wurde die Symptomveränderung der Probanden über einen Zeitraum von drei Wochen mittels einer Skala, die die Schwere der Symptome bei Reizdarmsyndrom erfasst. Die Veränderung der Symptomschwere korrelierte mit der Anzahl der Methioninallele (Met) im COMT val158met-Polymorphismus. Patienten, welche für den Polymorphismus Met/Met homozygot waren, zeigten den stärksten Effekt in der Placeboanalgesie unter der Bedingung mit unterstützender Patientenbetreuung. Es zeigte sich ein kleinerer Effekt bei Met/Met-Homozygotie und der alleinigen Scheinakupunktur. Die Ergebnisse ließen nach Hall *et al.* die Hypothese zu, dass der COMT val158met-Polymorphismus ein Biomarker für die Placeboresponse sein könnte. Aufgrund dieser Daten propagieren die Autoren, dass es einen genetischen Einfluss auf die Placeboresponse gibt.

Neben den serotonergen und dopaminergen sind weitere neuronale Signalwege von Transmittersystemen, deren genetische Varianz zur Placeboresponse beitragen, das endocannabinoide sowie das endogene Opioidsystem. Aus zwei Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass Polymorphismen im μ -Opioid-Rezeptor-Gen OPMR1 und Varianten des Gens, welches das Hauptabbauenzym *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH) der Endocannabinoide kodiert, Einfluss auf Placeboeffekte haben (34, 35).

Durch die bisherigen Erkenntnisse zu genetischen Einflüssen auf die Placeboresponse scheint es plausibel, dass weitere Untersuchungen dieser und anderer genetischer Polymorphismen individuelle Unterschiede in der Placeboresponse, beispielsweise der Placeboanalgesie aufdecken könnten.

1.1.4 Wirkansätze des Placeboeffektes in verschiedenen Organsystemen

Für die erläuterten Placebomechanismen Lernen und Erwartung ist bekannt, dass diese sowohl zentralnervöse als auch periphere somatische Reaktionen bewirken. Der Placeboeffekt ist somit eine psychophysiologische Reaktion, die auf komplexen neurobiologischen Grundlagen beruht (2). Schon 1978 konnten Levine *et al.* (36) dies in einer bahnbrechenden Studie nachweisen: Nach einem operativen Eingriff wurde die schmerzreduzierende Wirkung eines Placebos auf den postoperativen Schmerz untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Placeboanalgesie durch eine zusätzliche Gabe von Naloxon, einem Opioidantagonisten, signifikant reduziert werden konnte, was erstmals die neurobiologischen Grundlagen des Phänomens in den Vordergrund rückte und die Vermittlung von Placeboeffekten durch das endogene Opioidsystem beziehungsweise körpereigene Substrate vermuten ließ (37).

Mittlerweile sind die biologischen Prozesse und Mediatoren des Placeboeffektes innerhalb verschiedener Organsysteme und bei unterschiedlichen Erkrankungen untersucht worden. Dazu gehört das Herz-Kreislauf-System mit insbesondere kardiovaskulären (38, 39) und respiratorischen (40, 41) Funktionen. Zudem beeinflusst die Gabe von Placebos gastrointestinale (42-44), endokrine (45) und immunologische (8, 46) Regulationsmechanismen. Darüber hinaus finden sich Placeboeffekte im medizinischen Kontext psychiatrischer Erkrankungen wie Depression (47, 48) und neurologisch-motorischer Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson (49, 50).

Ein weiteres und umfassend untersuchtes Paradigma innerhalb der Placeboforschung, sowohl hinsichtlich neurobiologischer Korrelate von Placeboeffekten als auch in Bezug auf psychologisch-kognitive Mechanismen wie Lernen und Erwartung, stellt die Placeboanalgesie dar, bei der durch die Gabe eines Placebos eine Schmerzreduktion bewirkt wird.

1.1.5 Schmerz und Placeboanalgesie

Schmerz ist ein physiologischer Vorgang der Nozizeption, dessen Intensität mittels verschiedener Parameter erfasst und quantifiziert werden kann. Dazu zählen die Bestimmung von Schmerzschwellen für diverse Stimuli, beispielsweise die Hitzeschmerzschwelle, als auch die Erfassung der Bewertung von Schmerzstimuli mittels einer visuellen Analogskala (VAS).

Die Empfindlichkeit gegenüber schmerzhaften Stimuli gleicher Stärke kann zwischen verschiedenen Personen durchaus variieren. Das Phänomen Schmerz wird hierbei von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst, wobei bestimmte Persönlichkeitseigenschaften und situative Faktoren eine Rolle spielen können. Zu diesen psychometrisch erfassbaren Eigenschaften gehören beispielsweise die generelle Ängstlichkeit, katastrophisierende Gedanken sowie Erwartungen. Aber auch genetische und soziale Faktoren können Schmerz beeinflussen (51, 52). Schon der Prozess der Schmerzinduktion an den peripheren Nozizeptoren und die Transmission des Schmerzreizes über das Rückenmark bis in die Verarbeitungszentren des Gehirns unterliegt unterschiedlichen Einflüssen wie peripherer und zentraler Sensibilisierung sowie genetischen und emotionalen Einflüssen. Schmerz wird daher als eine subjektive und multidimensionale Erfahrung verstanden, die durch verschiedene Faktoren moduliert wird. Das gilt ebenfalls für Prozesse der Analgesie. Forschungsdaten deuten darauf hin, dass einige dieser genannten Faktoren auch die dem Phänomen der Placeboanalgesie zu Grunde liegenden Mechanismen modulieren können (2, 53).

Die Placeboanalgesie, das heißt die Reduktion von Schmerz durch den Einsatz eines Placebos, ist das am intensivsten untersuchte Paradigma innerhalb der Placeboforschung, wobei in den letzten Jahren die Erkenntnisse neurobiologischer Grundlagen und Prozesse dieses Phänomens stetig zunehmen (3, 37). Neben dem zunehmenden Wissen über biologische Grundlagen und obwohl bisher keine eigenständige Placebo-Persönlichkeit ausgemacht werden konnte, beschäftigen sich im Rahmen der Wissenschaft zur Placeboanalgesie im Speziellen, aber auch der Placeboforschung im Allgemeinen, Studien mit prädisponierenden Persönlichkeitseigenschaften, die interindividuelle Unterschiede in der Placeboresponsivität erklären könnten. Die psychosozialen Merkmale mit einem potentiellen Einfluss auf die individuelle Placebo-

response umfassen unter anderem Ängstlichkeit (28), Angst vor Schmerz (54), Selbstwirksamkeit (55), Optimismus (27, 56) und Empathiefähigkeit (14, 15).

Einen großen Fortschritt für das bessere Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Placeboanalgesie mit Hilfe funktioneller Bildgebung konnten 2002 Petrovic *et al.* (57) erzielen: Es wurde vermutet, dass sowohl bei einer Opioidanalgesie als auch einer Placeboanalgesie ähnliche Hirnareale in ihrer Aktivität beeinflusst würden. Innerhalb des Experiments wurden neun gesunde männliche Probanden im Alter von 20 bis 27 Jahren schmerzhaften Hitzestimuli am Handrücken ausgesetzt. Es handelte sich um eine kontinuierliche tonische Hitzestimulation mit einer Temperatur von 48 Grad Celsius (°C) für eine Dauer von 70 Sekunden (s). 40 s bevor die Hitzestimuli starteten, wurde den Probanden entweder das Opioid Remifentanyl oder nach vorheriger Instruktion, es handele sich um ein potentes Analgetikum, ein Placebo in Form einer Natriumchlorid-Lösung (NaCl-Lösung) für 30 s infundiert. In einer dritten Bedingung wurde auf dieselbe Art mit schmerzhafter Hitze stimuliert jedoch ohne Infusion von Opioid oder Placebo, worüber die Probanden auch in Kenntnis gesetzt wurden. Die Kontrollbedingung beinhaltete die Stimulation mit tonischen Wärmereizen bei einer Temperatur von 38 °C für ebenfalls 70 s. Insgesamt durchlief jeder Proband die einzelnen Bedingungen mehrfach. Nach jeder einzelnen Stimulation bewerteten die Probanden die Schmerzintensität auf einer VAS von 0–100 Millimeter (mm), wobei 0 mm keine Schmerzen und 100 mm die größtmöglich vorstellbare Schmerzintensität bedeutete. Unter beiden Bedingungen, das heißt sowohl bei Infusion des Opioids als auch bei Infusion des Placebos, ließ sich in der Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine vermehrte Aktivierung in der Region des rostralen anterioren cingulären Cortex (rACC) nachweisen, was die Schlussfolgerung erlaubte, dass Opioidanalgesie und Placeboanalgesie gemeinsame neurobiologische Mechanismen zu Grunde liegen. Dass die Placeboanalgesie im Zusammenhang mit dem endogenen Opioidsystem steht, konnte schon vorher durch das Experiment von Levine angenommen werden, in dem sich eine Placeboanalgesie durch die Gabe des Opioidantagonisten Naloxon weitestgehend aufheben ließ (36).

Mittlerweile ist bekannt, dass die Placeboanalgesie auch in anderen Hirnregionen Aktivitätsänderungen initiiert und dadurch eine Placeboresponse vermittelt wird. Hirnareale, in denen solche Prozesse durch Placeboanalgesie angestoßen werden, sind

neben dem rostralen anterioren cingulären Cortex, der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC), das periaquäduktale Grau (PAG) sowie die Amygdala (Am) (58, 59). Genannte Regionen sind Bestandteile eines Systems, das als deszendierendes schmerzmodulierendes Netzwerk bezeichnet wird. Dieses Netzwerk ist in der Lage, Schmerzreize entweder zu verstärken oder zu hemmen. Diese Modulation findet dabei schon auf Rückenmarksebene als früheste zentrale Schaltstelle statt. Gleichzeitig führt die vermehrte Aktivierung des deszendierenden schmerzmodulierenden Netzwerkes nach einer Placeboanalgesie zu einer verminderten Aktivierung schmerzrelevanter Areale, wie dem somatosensorischen Cortex und dem Thalamus. Die veränderte Aktivität genannter Hirnareale geht mit einer Adaptation des Neurotransmitterstoffwechsels einher, wie der Freisetzung endogener Opiode (2, 3, 37). Das endogene Opioidsystem ist dabei gut untersucht, wobei auch andere Neurotransmitter wie endogene Cannabinoide in die Placeboanalgesie involviert zu sein scheinen (60).

Obwohl die psychologisch-kognitiven und neurobiologischen Mechanismen der Placeboanalgesie und des Schmerzes mit seinen Einflussfaktoren vielseitig beforscht und zahlreiche Erkenntnisse darüber gewonnen werden konnten, ist der genetische Einfluss auf die Schmerzempfindlichkeit nur unvollständig geklärt und für die Placeboanalgesie nahezu unbekannt. Um die Rolle genetischer Faktoren für diese Phänomene zu analysieren und von anderen Einflüssen abzugrenzen, benötigt man Zwillingsstudien.

1.2 Zwillingsforschung

1.2.1 Einführung

Um insbesondere den Einfluss von Genetik und Lernerfahrungen über die Lebensspanne zu untersuchen, bieten sich klassische Zwillingsstudien an. Monozygote Zwillinge (MZ) besitzen eine übereinstimmende genetische Ausstattung und, sofern sie gemeinsam aufgewachsen sind, umfassende gemeinsame Lernerfahrungen, wohingegen dizygoten Zwillinge (DZ), die zusammen aufwachsen, ebenfalls umfangreiche identische Lernerfahrungen haben, aber nur in 50 % der genetischen Ausstattung übereinstimmen (61). Der Vergleich dieser beiden Gruppen erlaubt die Bestimmung des genetischen Anteils und des Umwelteinflusses auf personenbezogene Merkmale und Eigenschaften, wie die Schmerzempfindlichkeit oder die Placeboanalgesie. Die Möglichkeiten der Zwill-

lingsforschung, das heißt die Erforschung der Anteile von Genetik und Umwelt in Bezug auf psychische und physische Merkmale von Personen, ergeben sich aus den beiden Arten von Zwillingen: Eineiige und zweieiige Zwillinge. Eineiige (monozygote) und zweieiige (dizygote) Zwillinge unterscheiden sich in der erläuterten Form in ihrer genetischen Ausstattung. Monozygote Zwillinge entstehen, wenn sich eine Eizelle nach der Befruchtung teilt, wohingegen es in der Entwicklung dizygoter Zwillinge zu einer Befruchtung von zwei Eizellen durch zwei Spermien kommt. Monozygote Zwillinge besitzen stets dasselbe Geschlecht, im Gegensatz dazu können dizygote dasselbe oder ein unterschiedliches Geschlecht aufweisen.

Zur Unterscheidung und Quantifizierung der Einflüsse von Genen und Umwelt auf menschliche Merkmale und deren Interaktion sind verschiedene Typen von Zwillingstudien bekannt. In klassischen Zwillingstudien werden phänotypische Ähnlichkeiten von monozygoten Zwillingen mit denen dizygoter Zwillinge verglichen. Weisen monozygote Zwillinge bezüglich eines Merkmals eine größere Übereinstimmung auf als dizygote, deutet dies auf einen genetischen Einfluss der Merkmalsausprägung hin. Sollten jedoch die Merkmale zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen ähnlich oder gar identisch sein, spricht dies für einen nachrangigen genetischen Einfluss auf die Merkmalsausprägung und diese ist eher durch Umwelteinflüsse zu erklären. Das Ausmaß von Erblichkeit (Heritabilität) als auch von Umwelteinflüssen kann dabei berechnet werden (61).

Für verschiedene schmerzassoziierte Erkrankungen und Syndrome wurden in Zwillingstudien genetische Einflüsse identifiziert. So wurde die genetische Komponente von unspezifischem Nackenschmerz im frühen Adoleszentenalter in einer Studie von Stahl *et al.* (62) mittels eines Zwillingdesigns an 1797 Zwillingspaaren untersucht. Von diesen waren 611 Paare monozygot und 1186 Paare dizygot. Darin fand sich, dass 68 % der Varianz von unspezifischem Nackenschmerz auf genetische Faktoren und 32 % auf nicht-geteilte Umwelteinflüsse zurückzuführen sei. Gemeinsame Umwelteinflüsse spielten eine unbedeutende Rolle bei unspezifischen Nackenschmerzen. Für Monozygotie und unspezifischem Nackenschmerz betrug die Korrelation $r = 0,67$ und für Dizygotie und unspezifischem Nackenschmerz betrug diese $r = 0,38$. Dies wurde als Hinweis für einen starken genetischen Einfluss auf unspezifischen Nackenschmerz gewertet. Damit kongruent ist die Beobachtung, dass die Schmerzempfindlichkeit vom

Genpromoter TRPA1 beeinflusst zu sein scheint, wie Bell *et al.* (63) in einer Zwillingsstudie berichten, was ebenfalls genetische Einflüsse auf Schmerz und Schmerzempfindlichkeit unterstreicht.

1.2.2 Zwillingsstudien zur Schmerzempfindlichkeit

Bisher wurden nur wenige Studien an gesunden Zwillingen durchgeführt, in denen die Bedeutung genetischer Faktoren für die Modulation der Schmerzempfindlichkeit durch endogene oder exogene Mechanismen untersucht wurden, deren Ergebnisse außerdem heterogen ausfielen.

So konnte in einer Studie an 198 gesunden weiblichen Zwillingen zwar ein Einfluss der tageszeitlichen Schwankungen des Cortisolspiegels auf die Kälteschmerzschwelle und Kälteschmerztoleranz als Ausdruck der Schmerzempfindlichkeit nachgewiesen werden, genetische Faktoren schienen zu diesem Mechanismus aber nur minimal beizutragen (64). Ähnliches fand sich hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen systemischer Inflammation, erfasst durch das C-reaktive Protein (CRP), und Kälteschmerzempfindlichkeit bei 198 weiblichen Zwillingen. Es konnte gezeigt werden, dass die Assoziation zwischen der Höhe von CRP-Spiegeln und individuellen Schmerzschwellen durch genetische Faktoren nicht signifikant beeinflusst wurden (65).

In einer weiteren Untersuchung an 53 monozygoten und 39 dizygoten Zwillingspaaren konnte aufgezeigt werden, dass genetische Faktoren einen unterschiedlich großen Einfluss auf verschiedene Schmerzmodalitäten haben. Diese Studie zeigte einen Einfluss genetischer Faktoren auf Kälte- als auch Hitzeschmerz (60 % *versus* 26 %). Genetische Faktoren, welche beiden Modalitäten gemeinsam waren, konnten 7 % der Varianz bei Kälteschmerz und 3 % der Varianz bei Hitzeschmerz aufklären. Demgegenüber konnten Umweltfaktoren, welche beiden Modalitäten gemeinsam waren, 5 % der Varianz bei Kälteschmerz und 8 % der Varianz bei Hitzeschmerz aufklären (66).

Andere Studien fanden einen weit höheren Beitrag genetischer Faktoren bezüglich Schmerzempfindlichkeit. In einer Untersuchung an 98 Zwillingspaaren, 51 davon monozygot und 47 dizygot, konnte ein signifikanter genetischer Beitrag zwischen 22 % und 55 % für verschiedene thermische, mechanische und chemische schmerzinduzierende Stimuli nachgewiesen werden (67). Eine 188 Zwillinge umfassende Stichprobe im Alter zwischen 23 und 35 Jahren mit 53 monozygoten und 39 dizygoten Zwillingspaaren

zeigte eine moderate Erbllichkeit für Zahnbehandlungsangst und damit verbundenen Schmerzen. Nahezu die gesamte phänotypische Korrelation zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus und Zahnbehandlungsangst konnte zwar durch genetische Faktoren begründet werden, aber die phänotypische Korrelation zwischen Zahnbehandlungsangst und Schmerzempfindlichkeit war zu vernachlässigen (68). Die Ergebnisse einer weiteren Studie an 188 Zwillingen aus derselben Arbeitsgruppe deuteten darauf hin, dass Kälteschmerzintensität enger mit Persönlichkeitseigenschaften verbunden ist als Hitzeschmerzintensität und zwar genetisch ebenso wie phänotypisch (69). Außerdem wurde in einer Studie an 88 weiblichen Zwillingspaaren der Zusammenhang zwischen Schmerzempfindlichkeit und der Reaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), bestimmt anhand der tageszeitlichen Variation des Speichelcortisols, untersucht. Die Schmerzempfindlichkeit wurde mittels eines *Cold Pressor*-Tests untersucht, wobei eine niedrigere Variation der Cortisolspiegel im Speichel mit einer höheren Schmerztoleranz und niedrigeren Schmerzempfindlichkeit im *Cold Pressor*-Test assoziiert war. Es wurde in dieser Zwillingpopulation aufgezeigt, dass die Reaktivität der HPA-Achse durch genetische Faktoren beeinflusst wird und sich hierüber auf die Stress-Schmerz-Beziehung auswirkt (70).

1.2.3 Zwillingstudien zur Placeboanalgesie

Eine Studie von Angst *et al.* (71) aus dem Jahr 2012 ist die soweit bekannt einzige Zwillingstudie, die Placeboeffekte im Sinne einer Placeboanalgesie im Rahmen einer Studie zur Vererbung von Schmerzempfindlichkeit untersucht und dabei Persönlichkeitseigenschaften betrachtet hat, welche diese ebenfalls beeinflussen. In der Untersuchung wurden 81 monozygote und 31 dizygote gesunde Zwillingspaare in eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte experimentelle Studie aufgenommen, in der sie sowohl Hitze- als auch Kälteschmerz ausgesetzt wurden. Die Studie zeigte, dass genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und wichtige Kovariablen sowohl die Schmerzempfindlichkeit als auch die analgetischen Opiodeffekte beeinflussen, deren relative Bedeutung aber von der untersuchten Schmerzmodalität abhängt. Es wurde eine signifikante Erbllichkeit für die Kälteschmerztoleranz gefunden, die 49 % der Varianz aufklärte. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter kombinierter Genetik-Umwelt-Effekt für Hitze- und Kälteschmerzschwellen bei der Eingangsmessung (24 % beziehungsweise 32 %). Nach Infusion von Alfentanil, einem Opioidagonisten, fand sich eine signifikante

Erblichkeit für den analgetischen Effekt auf Kälte- und Hitzeschmerzschnellen (12 % bis 60 % der betrachteten Varianz) jedoch nicht auf die Kälteschmerztoleranz. Die Ergebnisse wurden zusätzlich von persönlichen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ängstlichkeit und ethnischer Herkunft beeinflusst. Weiterhin wurden mögliche Placeboeffekte bei der Hälfte der Zwillinge untersucht, denen eine NaCl-Lösung vor dem Opioid infundiert worden war. Jedoch wurde die durch genetische Einflüsse aufgeklärte Varianz dieser Placeboanalgesie nicht analysiert. Aktuell liegen keine bekannten Studiendaten aus Zwillingsstudien über den genetischen Anteil auf die Placeboanalgesie vor.

1.3 Herleitung der Fragestellung

Die Entstehungsmechanismen, auf denen Placeboeffekte beruhen, sind aus psychologisch-kognitiver Sicht Lernen und Erwartung. Auch die neurobiologischen Grundlagen und Prozesse, die beim Einsatz von Placebos deren Effekte induzieren, werden zunehmend verstanden. Die individuelle Placeboresponsivität meint die Ansprechbarkeit einer Person gegenüber dem Einsatz von Placebos und unterliegt sowohl Persönlichkeitseigenschaften als auch genetischen Einflüssen.

Innerhalb der Placeboforschung stellt die Placeboanalgesie das am besten untersuchte experimentelle Paradigma dar, bei dem es durch den Einsatz eines Placebos zur Schmerzreduktion kommt, für die ebenfalls die genannten psychologisch-kognitiven Mechanismen, also Lernen und Erwartung, aber auch neurobiologische Mechanismen, wie Veränderungen in der Aktivität schmerzmodulierender Hirnareale sowie Anpassungen von Neurotransmittersystemen verantwortlich sind.

Obwohl erste Hinweise einer genetischen Prädisposition für Placeboresponsivität vorliegen und auch genetische Einflüsse auf die Schmerzempfindlichkeit identifiziert wurden, sind diese jedoch heterogen und zudem gibt es bisher kaum Erkenntnisse darüber, welchen Einfluss genetische Faktoren auf die Schmerzreduktion durch den Einsatz einer Placeboanalgesie besitzen, und wie groß dieser im Verhältnis zu Umwelteinflüssen, wie geteilten und nicht-geteilten Lernerfahrungen ist.

Daher sollte in einer experimentellen Pilotstudie der Anteil genetischer Einflüsse im Verhältnis zu Umwelteinflüssen auf die Schmerzempfindlichkeit überprüft als auch erstmals die Rolle genetischer Faktoren auf die Placeboanalgesie an einer Zwillingsstichprobe untersucht werden.

Die zu beantwortenden Forschungsfragen waren:

- 1.) Wie ist der genetische Einfluss auf die Schmerzempfindlichkeit im Verhältnis zu gemeinsamen und nicht-gemeinsamen Umweltfaktoren?
- 2.) Wie ist der genetische Einfluss auf die Placeboanalgesie im Verhältnis zu gemeinsamen und nicht-gemeinsamen Umweltfaktoren?

2. Methodik

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki mit Genehmigung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt (Projekt-Nummer 814/2015BO1). Dieses Votum ist gemäß der Berufsordnung der Ärztekammer Berlin vom November 2014, §15 Absatz 2 auch in Berlin gültig. Die Studie wurde als Multicenterstudie sowohl in der Inneren Medizin VI, Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie am Universitätsklinikum Tübingen als auch an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die experimentelle Methode, die in dieser Arbeit zur Anwendung kam, wurde vom an der Charité immatrikulierten Doktoranden in der Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen erlernt und danach an der Charité – Universitätsmedizin Berlin etabliert und angewandt.

2.1 Beschreibung der Studie

Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Einflüsse von Genetik und Umwelt auf die Schmerzempfindlichkeit als auch auf die Placeboanalgesie in einer experimentellen Pilotstudie mit mono- und dizygoten Zwillingspaaren. Dies sollte mittels eines etablierten Hitzeschmerz-Paradigmas erfolgen (72-74).

Mittels des Vergleichs der Ergebnisse zwischen mono- und dizygoten Zwillingen sollten Rückschlüsse auf genetische Einflüsse in Abgrenzung zu Umwelteinflüssen für Schmerzempfindlichkeit und Placeboanalgesie gewonnen werden.

2.2 Studienpopulation

Es wurden Einzelmessungen an 50 Zwillingssprobanden durchgeführt, wobei der Begriff Proband, wenn nicht weiter spezifiziert, in der vorliegenden Arbeit männliche und weibliche Personen umfasst. Jedoch konnte ein Zwillingsspaar aus technischen Gründen nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. Insgesamt konnten somit 48 gemessene Zwillingssprobanden für die Datenauswertung herangezogen werden.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Alter der Zwillinge sollte zwischen 18 und 50 Jahren liegen. Die Obergrenze wurde bei 50 Jahren festgesetzt, da bei höherem Alter die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Erkrankungen, welche Einfluss auf das Untersuchungsparadigma haben könnten, zunimmt. Probanden konnten nur teilnehmen, wenn beide Zwillinge in die Teilnahme einwilligten und die Einschlusskriterien erfüllten.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung durften bei keinem der Probanden schwerwiegende chronische oder akute Erkrankungen vorliegen und es sollten keine Medikamente (außer Kontrazeptiva) eingenommen werden. Leichtere chronische Erkrankungen führten zum Ausschluss aus der Studie, sofern sie die Haut betrafen oder Kontaktallergien bekannt waren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Erkrankungen mit chronischen Schmerzen, Schmerzstörungen, psychische und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Weiterhin führte die Einnahme von Medikamenten, die das Schmerzempfinden oder die Reaktionsfähigkeit beeinflussen, zum Ausschluss. Frauen durften nicht schwanger sein. Diese Ein- und Ausschlusskriterien wurden in einem Online-Screening über die Plattform Unipark (www.unipark.com/de/) und im persönlichen Gespräch am Untersuchungstag vor dem Einschluss in die Studie durch den Versuchsleiter überprüft.

Probanden, bei denen sich während der Messung sensorische Schmerzschwellen von über 50 °C ergeben, sollten von der weiteren Studie ausgeschlossen werden, da Schmerzschwellen von über 50 °C auf bisher unerkannte Schädigungen sensibler Nervenfasern (A δ - oder C-Fasern, aber auch A β -Fasern) hindeuten können. Dies war bei keinem Probanden der Fall.

2.3 Rekrutierung

Für die Studie wurden mono- und dizygote Zwillingspaare aus dem Umkreis von Berlin über verschiedene Wege rekrutiert. Ein Großteil dieser wurde über HealthTwiSt GmbH, Berlin identifiziert. Diese ist ein privates auf Gesundheitsforschung spezialisiertes Institut, welches seinen Schwerpunkt im Bereich der Zwillingsforschung hat und forschende akademische Einrichtungen und Unternehmen bei der Durchführung von Zwillingsstudien unterstützt. Zu diesem Zweck rekrutiert HealthTwiSt Zwillinge, unterhält den Kontakt zu Zwillingspaaren und pflegt eine dauerhafte Datenbank, die Berlin Twin Registry

(75). Weiterhin wurden Zwillinge über einen Aufruf in einem Zwillingsforum (www.catwins.de) rekrutiert.

Die Rekrutierung erfolgte durch ein Anschreiben mit Studieninformationen, welches an potentiell geeignete Zwillingspaare aus der genannten Datenbank sowie an Interessenten aus dem Zwillingsforum geschickt wurde. Das Anschreiben enthielt zudem einen persönlichen Zugangscode und einen Internetlink zu einem Screening-Fragebogen, mittels dessen unmittelbar geprüft werden konnte, ob bei den Zwillingprobanden die Ein- oder Ausschlusskriterien erfüllt sind. Geeignete Probanden konnten sofort nach Abschluss des Online-Screenings über einen weiteren Link zu einem Studienkalender gelangen und sich dort für einen Untersuchungstermin anmelden. Bei Eignung und erfolgter Terminreservierung bekamen die Probanden eine E-Mail mit Terminbestätigung vom Versuchsleiter zugesendet.

Die Probanden erhielten nach Beendigung der experimentellen Untersuchung eine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme sowie die An- und Abreise in Höhe von 100 Euro.

2.4 Studienablauf

2.4.1 Screening durch Online-Fragebögen

Das Screening umfasste Fragen zur allgemeinen Soziodemographie, somatischen und psychischen Erkrankungen (76), Medikamenteneinnahme, möglicher Schwangerschaft, Zygote (77) sowie Händigkeit (78).

2.4.2 Untersuchungszeiten und -ablauf

Die experimentellen Untersuchungen an den Zwillingprobanden dieser Studie fanden in den Monaten Februar bis einschließlich April 2016 statt. Von Montag bis Freitag wurden pro Tag jeweils zwei Untersuchungstermine um 16:15 Uhr und 18:30 Uhr angeboten. An den Wochenenden standen den Probanden zu den Terminen um 16:15 Uhr und 18:30 Uhr zusätzlich noch Termine um 11:00 Uhr sowie 13:30 Uhr zur Verfügung. Pro Termin wurde jeweils ein Proband eines Zwillingspaars untersucht. Es wurde versucht, die Zwillinge eines Zwillingspaars im Studienverlauf möglichst zur selben Tageszeit zu messen.

Die Studienteilnahme für jeden Probanden betrug insgesamt 120 Minuten (min). Davon entfiel eine halbe Stunde auf das Ausfüllen der genannten Online-Screening-Fragebögen. Am Untersuchungstermin fand zunächst ein etwa 15 min dauerndes Aufklärungsgespräch zu den Studieninhalten einschließlich des Versuchsablaufs und anschließendes Austeilen der schriftlichen Studieninformation und der Einverständniserklärung statt. Vor ihrer aktiven Teilnahme am experimentellen Teil der Untersuchung unterschrieben die Probanden eine Einverständniserklärung, in der unter anderem darauf hingewiesen wurde, dass die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Auswirkungen beendet werden konnte.

Nach Unterschreiben der Einverständniserklärung erfolgte eine strukturierte Kurzanamnese zur erneuten Überprüfung der Einschlusskriterien. Außerdem wurden die Zygote und die Händigkeit nochmals anamnestisch bestätigt, was ausnahmslos der Fall war. Somit bestand die Möglichkeit noch vor Beginn des Experiments bei Nichterfüllen der Einschlusskriterien kurzfristig Probanden auszuschließen, was jedoch bei keinem der Probanden notwendig war. Die anschließende experimentelle Untersuchung dauerte etwa 60 min. Ein Abschlussgespräch nach Ende der Untersuchungsdurchführung nahm wiederum circa 15 min in Anspruch. Die Gesamtdauer pro Messtermin eines jeden Probanden betrug dementsprechend in der Regel 90 min.

2.5 Untersuchungsdurchführung

2.5.1 Ermittlung der Empfindungs- und Schmerzschwelle

Die experimentelle Untersuchung mit dem Hitzeschmerz-Paradigma, adaptiert an das Vorgehen von Eippert *et al.* (72), wurde bei allen Probanden an beiden Armen, immer zunächst an der nicht-dominanten (Arm 1) und danach an der dominanten Seite (Arm 2) der Händigkeit, durchgeführt. Wie oben ausgeführt war die Händigkeit vor Untersuchungsbeginn vom Versuchsleiter anamnestisch bestätigt worden. Der Grund für diese feste Reihenfolge war, dass bisher kein Seitenunterschied in der Temperaturempfindlichkeit zwischen nicht-dominantem und dominantem Arm bekannt ist (73), was den Beginn der Testung am nicht-dominantem oder dominantem Arm im Prinzip in beliebiger Reihenfolge ermöglichte. Indem bei jedem Probanden der Messbeginn am nicht-dominanten Arm erfolgte, wurde die Vergleichbarkeit aller Messungen gewährleistet.

Es erfolgte eine Anpassung der Temperatur der Hitzereize an die individuelle Empfindungs- und Schmerzschwelle des jeweiligen Probanden. Dazu wurden in der Mitte der Innenseite des Unterarmes zunächst auf dem nicht-dominanten Arm des Probanden drei nebeneinanderliegende, circa 3×3 Zentimeter (cm) große Felder aufgezeichnet, auf welche eine Thermode (Thermal Sensory Analyzer, TSA-II, der Firma Medoc Ltd., Israel) in festgelegter Reihenfolge zur Reizerzeugung angebracht wurde. Die Kontaktfläche der Thermode, die auf der Haut auflag, betrug ebenfalls 3×3 cm und entsprach somit der Größe der Messfelder. Die maximale Temperatur, die das Gerät erzeugen kann, ist $50 \text{ }^\circ\text{C}$. Das mittlere Feld wurde schwarz umrandet und je eins der anderen beiden Felder randomisiert rot beziehungsweise grün. Innerhalb eines Zwillingspaars war die Anordnung der Felder identisch. Die Randomisierung verfolgte den Zweck, Empfindlichkeitsunterschiede in proximalen und distalen Anteilen der Unterarme ausschließen zu können. Eine schematische Darstellung der Untersuchungsdurchführung zeigt Abbildung 1.

Die Thermode wurde zur individuellen Kalibrierung zunächst auf dem mittleren Feld angebracht. Dort wurden zuerst fünf aufsteigende Hitzereize zur Bestimmung der individuellen Empfindungsschwelle appliziert. Die Thermode erhitze sich dazu von einer Ausgangstemperatur von $32 \text{ }^\circ\text{C}$ um $0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ pro s. Der Proband musste durch Tastendruck mittels einer Computermaus in der dominanten Hand anzeigen, wann er den Reiz erstmalig spürte. Die Temperatur, bei der der Proband den Temperaturanstieg erstmalig wahrnahm und dies durch Klicken anzeigte, entsprach der individuellen Empfindungsschwelle des Probanden. Nach Tastendruck auf der Computermaus kühlte sich die Thermodentemperatur mit einer Geschwindigkeit von $1 \text{ }^\circ\text{C}$ pro s auf die Ausgangstemperatur ab. Dieses Vorgehen erfolgte fünf Mal, wobei das Interstimulus-Intervall zwischen den fünf Einzelreizen zur Bestimmung der individuellen Empfindungsschwelle 4 bis 6 s betrug.

Unmittelbar darauf folgend wurden fünf ansteigende Hitzereize appliziert, bei denen der Proband durch Tastendruck anzeigen sollte, bei welcher Temperaturintensität die Reize unangenehm oder leicht schmerzhaft wurden, was die individuelle Schmerzschwelle markierte. Die Thermode erhitze sich dabei mit einer Geschwindigkeit von $1 \text{ }^\circ\text{C}$ pro s. Die Abkühlung auf $32 \text{ }^\circ\text{C}$ nach jeweiligem Tastendruck erfolgte mit einer Geschwindigkeit von $10 \text{ }^\circ\text{C}$ pro s. Die Zeit zwischen den fünf Hitzereizen zur Bestimmung

der individuellen Schmerzschwelle betrug 5 bis 7 s. Aus den ersten drei Temperaturwerten der Schmerzschwelle wurde ein Mittelwert in °C errechnet. Dieser diente als Referenzwert zur Berechnung nachfolgender Stimulationstemperaturen (73).

2.5.2 Demonstrations- und Kalibrierungsmessung

Ausgehend vom errechneten Mittelwert der individuellen Schmerzschwelle wurden danach pseudorandomisiert insgesamt elf Stimuli appliziert, wobei sich der jeweilige Hitzereiz mit einer Geschwindigkeit von 4 °C Temperaturanstieg pro s aufbaute und dann für 7 s konstant gehalten wurde. Die Abkühlung nach den 7 s erfolgte automatisch ebenfalls mit einer Geschwindigkeit von 4 °C pro s auf die Ausgangstemperatur von 32 °C. Die Bewertung sollte hier und bei allen weiteren Stimulationen ab dem Zeitpunkt abgegeben werden, ab welchem ein Abfallen der Temperatur registriert wurde.

Die ersten drei der elf Stimuli dienten dem Probanden zur Demonstration des Ablaufs und sollten ihn an die Bewertung der Einzelreize mittels einer VAS heranzuführen. Der erste Reiz besaß eine Temperatur von -1 °C des Mittelwertes der Schmerzschwelle. Der zweite Reiz entsprach dem berechneten Mittelwert und der dritte Reiz dieser Demonstrationsmessung lag bei +1 °C des Mittelwertes. Jeder der drei Reize wurde auf einer VAS bewertet. Das Interstimulus-Intervall bei der Demonstrationsmessung betrug 8 bis 10 s.

Zur Bewertung der einzelnen Schmerzreize wurde eine etablierte VAS genutzt, auf welcher der Proband eine ganze Zahl von 0 bis 10 zur Schmerzreizbewertung angeben konnte (79). Die VAS war während der Stimulation für den Probanden sichtbar. Zur richtigen Anwendung fand vor Beginn der Demonstrationsmessung die Erläuterung durch den Versuchsleiter statt, dass eine Bewertung mit 0 „keinerlei Schmerzen“ bedeute und eine 10 mit dem „stärksten vorstellbaren Schmerz“ gleichzusetzen sei. Jede zweite Zahl von 0 bis 10 war zusätzlich mit Adjektiven zur Schmerzintensität belegt, um eine Einschätzung für den Probanden zu erleichtern: 0 war gleichbedeutend mit „keinem verspürten Schmerz“. Eine Bewertung von 2 bedeutete „leichter Schmerz“, eine Bewertung von 4 „mittlerer Schmerz“, eine 6 „starker Schmerz“, eine 8 „sehr starker Schmerz“ und eine Bewertung mit 10 entsprach „stärkster vorstellbarer Schmerz“ (Abbildung 2).

Die folgenden acht der insgesamt elf Reize dienten der Errechnung der weiteren Testtemperaturen im Untersuchungsverlauf und variierten von -1 °C bis +2 °C um den errechneten Mittelwert der Schmerzschwelle (Reihenfolge: -1 °C, 0 °C, +1 °C, +2 °C, +1 °C, 0 °C, -1 °C, +2 °C). Wie schon bei den drei Demonstrationsstimulationen erhitze sich die Thermode von 32 °C um 4 °C pro s bis auf die entsprechende Temperatur und hielt diese dann konstant für 7 s aufrecht, um danach automatisch auf die Ausgangstemperatur abzukühlen. Jeder Hitzeschmerzreiz wurde auf der VAS von 0 bis 10 bewertet. Das Interstimulus-Intervall bis zur Erzeugung des nächsten Reizes betrug für diese Kalibrierungsmessung 5 bis 7 s. Anschließend wurde die Thermode vom mittleren Messfeld entfernt.

Auf Grundlage der acht verschiedenen Temperaturen, mit denen bei der Kalibrierungsmessung stimuliert wurde, und den jeweiligen Bewertungen dieser schmerzhaften Hitzeschmerzreize auf der VAS, wurden mittels einer Regressionsanalyse zwei Temperaturen errechnet, welche als Stimulationstemperaturen im nächsten Untersuchungsteil verwendet wurden. Es handelte sich dabei um den VAS50-Temperaturwert (VAS50) sowie den VAS20-Temperaturwert (VAS20). Die VAS50 entspricht dabei der individuellen Stimulationstemperatur, bei welcher der Proband aufgrund der vorher ermittelten Temperaturen und deren Bewertung eine Schmerzintensität von 50 % wahrnehmen und dementsprechend die Stimulation mit dieser Temperatur mit einer 5 auf der VAS bewerten sollte. Entsprechend stellt die VAS20 die Temperatur dar, die einer individuellen Schmerzintensität von 20 % entspricht. Der mit dieser Stimulationstemperatur erzeugte Schmerz sollte auf der VAS einer Bewertung von 2 entsprechen.

2.5.3 Induktion der Konditionierung

Anschließend erfolgte die Intervention wie folgt: Auf dem roten Feld wurde eine Basiscreme ohne Wirkstoff (Basiscreme DAC, 100 ml, Bombastus-Werke AG, Freital, Deutschland) per Hand dünn auf das 3 × 3 cm große Feld aufgetragen und der Proband informiert, dass es sich hierbei um eine sensorische Kontrollbedingung mit einer wirkungslosen Creme handele. Die Basiscreme wurde nach 5 min „Einwirkzeit“ entfernt und es wurden nun nach Anbringung der Thermode auf dem roten Feld des nicht-dominanten Armes acht Reize mit der ermittelten Temperatur der VAS50 appliziert. Die Temperatur stieg dabei um 4 °C pro s bis auf die VAS50-Temperatur an und wurde bei Erreichen dieser für 7 s konstant gehalten. Nach 7 s kühlte sich die Temperatur auf das

Ausgangsniveau von 32 °C herab. Das Interstimulus-Intervall betrug hierbei zwischen 5 und 7 s. Der Proband bewertete jeden dieser acht Hitzeschmerzreize einzeln auf derselben VAS, mittels der er schon die Stimuli der Demonstrations- und Kalibrierungsmessung bewertet hatte.

Anschließend wurde auf dem grünen Feld des nicht-dominanten Armes für den Probanden sichtbar das Lokalanästhetikum Emla-Creme (Emla[®]-Creme, 30 g, Astra-Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland) dünn aufgetragen und der Proband vom Versuchsleiter informiert, dass es sich hierbei um eine analgetisch wirksame Creme handele, welche die durch die Hitzestimuli ausgelösten Schmerzen stark reduzieren oder sogar aufheben würde. Die Emla-Creme verblieb ebenfalls für 5 min auf dem grünen Feld, wurde danach gründlich entfernt und es wurden wiederum acht Stimuli über die Thermode appliziert. Der Temperaturanstieg von 4 °C pro s und eine folgende konstante Temperatur für 7 s bis zum automatischen Abfall auf das Ausgangsniveau entsprachen dabei der Bedingung der Basiscreme wie auch das Interstimulus-Intervall. Jedoch wurde die Temperatur der Reize, mit denen stimuliert wurde, diesmal auf die errechnete VAS20-Temperatur (VAS20) herabgesetzt, ohne dass der Proband darüber informiert wurde. Dies erfolgte, um dem Probanden zu suggerieren, dass die Emla-Creme eine Schmerzreduktion bewirke, obwohl diese bei einer Einwirkzeit von 5 min aber keine lokalanästhetische Wirkung entfalten konnte (80-83).

Somit entspricht der Versuchsablauf einem placeboanalgetischen Paradigma, in der die Emla-Creme als Placebo verwendet wird. Durch die Schmerzreduktion infolge der Temperaturreduktion auf die VAS20 nach Emla-Applikation sollte der Proband auf die *de facto* nur vermeintlich analgetische Wirkung dieser Creme konditioniert werden. Der Proband bewertete auch jetzt jeden einzelnen Reiz von 0 bis 10 auf der VAS wie bei der vorangegangenen Applikation der Basiscreme.

2.5.4 Induktion der Placeboanalgesie

Die Messung wurde nach einem Intervall von 30 min am dominanten Arm fortgesetzt. Die Messfelder wurden in derselben Anordnung wie am nicht-dominanten Arm auf den Unterarm des Probanden gezeichnet. Im Anschluss daran wurden, wie schon auf dem nicht-dominanten Arm, die Empfindungs- und Schmerzschwelle ermittelt. Allerdings wurde kein neuer Mittelwert der individuellen Schmerzschwelle berechnet, da laut Literatur keine Unterschiede zwischen beiden Armen in der Schmerzempfindlichkeit zu er-

warten waren (73). Dennoch wurden sowohl die Empfindungs- als auch die Schmerzschwelle erneut bestimmt, da der Proband zu Beginn der Untersuchung darüber unterrichtet worden war, dass man die Empfindungs- und Schmerzschwelle an beiden Unterarmen ermitteln wolle, um die oben genannte Aussagen der Literatur, es gebe im Seitenvergleich keine Unterschiede der Schmerzempfindlichkeit, zu überprüfen. Dies war notwendig, um eine für den Probanden nachvollziehbare Begründung der Messungen an beiden Armen zu haben, da sich eine Konditionierung auf die Emla-Creme als Placebo sonst nicht hätte realisieren lassen.

Am dominanten Arm wurde auf die erneute Bestimmung einer VAS50- beziehungsweise VAS20-Temperatur verzichtet, sondern die berechneten Werte vom ersten Arm zur Stimulation am dominanten Arm übernommen, um eine Vergleichbarkeit zwischen beiden Armen zu gewährleisten.

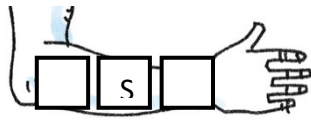
Im folgenden Schritt wurde erneut die Basiscreme auf das rote Feld des dominanten Armes aufgetragen. Während der 5 min Einwirkzeit gab der Proband auf einer anderen VAS an, wie sehr er dachte, dass diese Creme das Schmerzerleben reduzieren würde, was seiner Erwartung an die Wirksamkeit der Creme entsprach. Außerdem kennzeichnete er auf einer dritten VAS, wie sehr er sich wünschte, dass die Basiscreme das Schmerzerleben reduziert, was seinen Wunsch nach Wirksamkeit der Creme repräsentiert. Die Bewertung von Erwartung und Wunsch hinsichtlich der Wirksamkeit der Basiscreme erfolgte, indem der Proband eine Stelle auf den jeweils 10 cm langen VAS durch eine Markierung kennzeichnete. Die 10 cm langen VAS, jeweils eine für Erwartung und Wunsch, besaßen die Endpunkte 0 und 100 ohne Zwischeneinteilungen. Bezüglich der Erwartung an die Wirksamkeit bezeichnete 0 „keine Erwartung“ an die Wirksamkeit und 100 eine „starke Erwartung“ daran. Für den Wunsch nach Wirksamkeit wurde auf dieser VAS 0 mit „überhaupt nicht“ und 100 mit „sehr“ gekennzeichnet. Beide Skalen wurden im weiteren Versuchsablauf auch vor der Anwendung der Emla-Creme vom Zwillingsprobanden bearbeitet. Nach Ende der Untersuchung wurden die Markierungen auf den Skalen vom Versuchsleiter in mm ausgemessen und so ein Zahlenwert von 0 bis 100 erhoben (Abbildung 3).

Nach Entfernung der Basiscreme wurden wieder acht Stimuli mit der VAS50-Temperatur über die Thermode appliziert. Es gab keinen Unterschied in der Dauer und

Art der Reize nach Basiscreme-Applikation zum nicht-dominanten Arm. Auch diese Hitzeschmerzreize wurden einzeln auf der VAS von 0 bis 10 vom Probanden bewertet.

Mit dem Ziel eine wirksame Placeboanalgesie nachzuweisen, wurde in einem letzten Messgang die Emla-Creme unter Sicht des Probanden auf das grüne Feld des dominanten Armes für 5 min aufgetragen, wieder mit der Instruktion, es handele sich hierbei um die schmerzreduzierende Emla-Creme. Anschließend bewertete der Proband wie nach Applikation der Basiscreme seine Erwartung und seinen Wunsch hinsichtlich der Wirksamkeit der Emla-Creme durch Markierungen auf den jeweiligen VAS.

Es folgten nach Entfernung der Emla-Creme vom Messfeld erneut acht Hitzeschmerzreize und deren Einzelbewertung auf der VAS. Die Temperatur der Reize entsprach dabei aber nicht wie nach der Emla-Applikation auf dem nicht-dominanten Arm der VAS20, die ausschließlich der Konditionierung gedient hatte. Stattdessen wurde nun mit der VAS50, entsprechend der Temperatur nach den Applikationen der Basiscreme beider Arme, stimuliert. Es kam also am dominanten Arm zu keiner Temperaturreduktion von VAS50 auf VAS20, sondern die Stimulationstemperatur war auf beiden Feldern am dominanten Arm nach Basiscreme- und Emla-Anwendung dieselbe (VAS50). Die Art und Dauer der Reize war dabei identisch zu den beiden im Untersuchungsverlauf vorangegangenen Stimulationen mit der VAS50-Temperatur. Unterschiede zwischen der Bewertung auf der VAS am dominanten Arm nach Emla- *versus* Basiscreme-Applikation würden einen Placeboeffekt in Form einer Placeboanalgesie repräsentieren.



Getesteter Arm 1 (links/rechts) = nicht-dominant: _____
 Feld für rot / grün randomisieren und in Abbildung markieren
 Reihenfolge: Creme 1 (rot): Basiscreme; Creme 2 (grün): Emla-Creme

5 x Empfindungsschwellenbestimmung (mittleres Feld):

| | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|
| Stimulus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Temperatur | | | | | |

5 x Schmerzschwellenbestimmung (mittleres Feld):

| | | | | | |
|--------------------------|---|---|---|---|---|
| Stimulus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Temperatur | | | | | |
| → Mittelwert (M) in °C = | | | | | |

→ Werte für Demonstrations- und Kalibrierungsmessung berechnen

3 x Demonstrationsmessung (mittleres Feld)

| | | | |
|---------------|---------|------|---------|
| Stimulus | M -1 °C | M °C | M +1 °C |
| Temperatur | | | |
| VAS-Bewertung | | | |

8 x Kalibrierungsmessung (mittleres Feld)

| | | | | | | | | |
|------------|---------|------|---------|---------|---------|------|---------|---------|
| Stimulus | M -1 °C | M °C | M +1 °C | M +2 °C | M +1 °C | M °C | M -1 °C | M +2 °C |
| Temperatur | | | | | | | | |
| VAS | | | | | | | | |

→ VAS50- und VAS20-Temperatur berechnen

→ Basiscreme auftragen (rotes Feld) und Entfernung der Creme nach 5 min

Basiscreme (rotes Feld): 8 Stimulationen mit VAS50-Temperatur nach Anwendung der Basiscreme

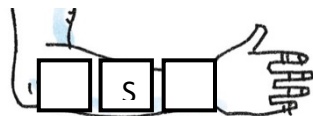
| | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stimulus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| VAS | | | | | | | | |

→ Emla-Creme auftragen (grünes Feld) und Entfernung der Creme nach 5 min

Emla-Creme (grünes Feld): 8 Stimulationen mit **VAS20-Temperatur** nach Anwendung von Emla

| | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stimulus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| VAS | | | | | | | | |

Danach erfolgt nach 30 min der Wechsel auf 2. Arm (dominant) mit Aufzeichnung der Felder



Getesteter Arm 2 (links/rechts) = dominant: _____
 Feld für rot / grün randomisieren und in Abbildung markieren
 Reihenfolge: Creme 1 (rot): Basiscreme; Creme 2 (grün): Emla-Creme
 → Felderanordnung bleibt wie auf 1. Arm

5 x Empfindungsschwellenbestimmung (mittleres Feld):

| | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|
| Stimulus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Temperatur | | | | | |

5 x Schmerzschwellenbestimmung (mittleres Feld):

| | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|---|---|
| Stimulus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Temperatur | | | | | |
| → Mittelwert (M) = Nicht berechnen | | | | | |

Temperatur **VAS50** = _____ °C → Wird vom 1. Arm übernommen

→ Basiscreme auftragen (rotes Feld) und Entfernung der Creme nach 5 min, Ausfüllen der VAS zu Erwartung und Wunsch an Wirksamkeit der Basiscreme

Basiscreme (rotes Feld): 8 Stimulationen mit VAS50-Temperatur nach Anwendung der Basiscreme

| | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stimulus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| VAS | | | | | | | | |

→ Emla-Creme auftragen (grünes Feld) und Entfernung der Creme nach 5 min, Ausfüllen der VAS zu Erwartung und Wunsch an Wirksamkeit der Emla-Creme

Emla-Creme (grünes Feld): 8 Stimulationen mit **VAS50-Temperatur** nach Anwendung von Emla

| | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stimulus | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| VAS | | | | | | | | |

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Untersuchungsdurchführung

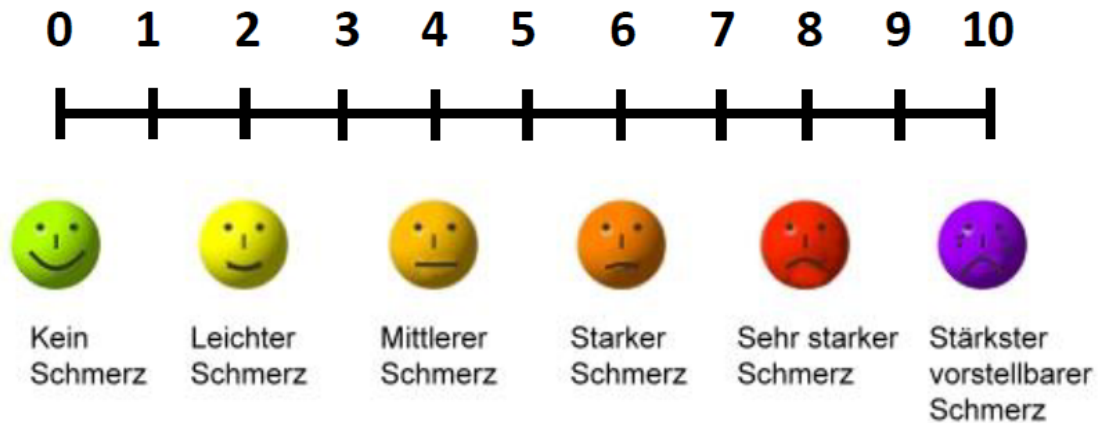
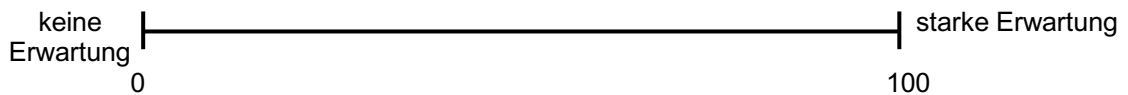


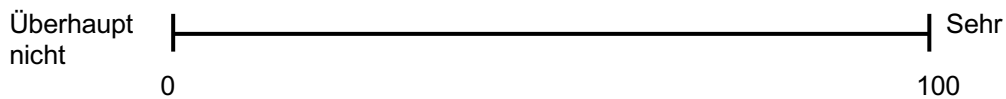
Abbildung 2: VAS zur Schmerzreizbewertung

Erwartung und Wunsch Basiscreme

Wie gut denken Sie, dass diese Creme gegen die Hitzereize wirken wird?

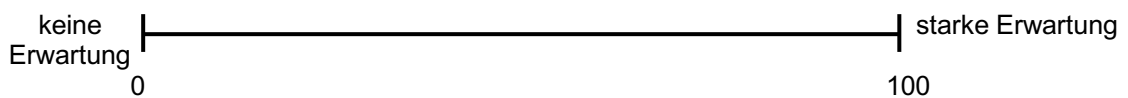


Wie sehr wünschen Sie sich, dass diese Creme gegen die Hitzereize wirken wird?



Erwartung und Wunsch Emla-Creme

Wie gut denken Sie, dass diese Creme gegen die Hitzereize wirken wird?



Wie sehr wünschen Sie sich, dass diese Creme gegen die Hitzereize wirken wird?

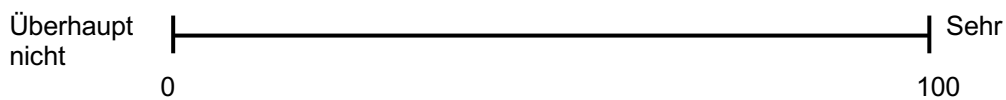


Abbildung 3: VAS zur Bewertung von Erwartung und Wunsch an die Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme

2.6 Statistische Auswertung

Für die deskriptive Auswertung der erhobenen Variablen wurden bei metrischen Merkmalen zur Beschreibung der Stichprobe statistische Maßzahlen wie Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung in Form Mittelwert (\pm Standardabweichung) berichtet. Weiterhin wurde der Median (Md) und der Interquartilsabstand durch die Angabe des ersten (Q_1) und dritten Quartils (Q_3) bestimmt und entsprechend der Form Md ($Q_1 - Q_3$) angegeben. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Dabei wurde zumeist neben der Deskription der Gesamtkohorte auch zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen unterschieden.

Alle metrischen Variablen wurden auf Normalverteilung getestet. Da für einige Variablen die Normalverteilungsannahme nicht bestätigt werden konnte, und aufgrund der untersuchten Fallzahl wurde auf nicht-parametrische Testverfahren zurückgegriffen.

Für die Berechnung von Zusammenhängen von Variablen wurde die Korrelation nach Spearman (r = Korrelationskoeffizient) berechnet. Als innerpaarliche Analysen werden die Kalkulationen der korrelativen Zusammenhänge zwischen den Zwillingen eines Paares (Zwilling 1 *versus* Zwilling 2) bezeichnet. Der Vergleich dieser Korrelationen der Gruppen der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare lässt Rückschlüsse auf genetische Einflüsse und Umwelteinflüsse zu, differenziert aber nicht zwischen gemeinsamen, das heißt geteilten, und nicht-geteilten, das heißt persönliche Erfahrung, Umwelteinflüssen (61).

Zum Vergleich zweier abhängiger Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (Z = Teststatistik) verwendet. Interessierte die Testsituation für die Gruppen der monozygoten und dizygoten Zwillingen, so wurde die Gesamtkohorte nach Zygote unterschieden und für beide Gruppen der entsprechende Test berechnet. Für Tests auf Unterschiede kategorialer Merkmale wurde der Exakte Test nach Fisher (χ^2 = Teststatistik) verwendet. Zum Vergleich unabhängiger Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test (U = Teststatistik) berechnet.

Zur Darstellung von Zusammenhängen wurden Streudiagramme gewählt. Für die Darstellung des Vergleichs abhängiger Variablen wurden Boxplots angefertigt. Werte größer als das 1,5-fache des Interquartilsabstands gelten als Ausreißer und werden durch einen Kreis markiert.

Zur Bestimmung der Konditionierung wurde eine spezifische Variable definiert. Die Variable errechnet sich als:

Konditionierung = Schmerzreizbewertung Emla-Creme – Basiscreme am nicht-dominanten Arm.

Die weitere spezifische Variable Placeboanalgesie ist definiert durch:

Placeboanalgesie = Schmerzreizbewertung Emla-Creme – Basiscreme am dominanten Arm.

Zur differenzierten Analyse der Bedeutung von geteilten und nicht-geteilten Umwelteinflüssen, neben genetischen Faktoren, erfolgten zusätzliche Berechnungen für Grundparameter der Schmerzempfindlichkeit (Empfindungsschwelle, Schmerzschwelle) sowie die Placeboanalgesie. Zur Quantifizierung prozentualer Anteile von genetischen Einflussfaktoren, gemeinsamen Umwelteinflüssen und nicht-geteilten Umwelteinflüssen, im Sinne persönlicher Erfahrungen, auf die genannten Merkmalsausprägungen wurden zunächst Intraklassen-Korrelationen 1. Art (*Intra-class correlation*, ICC(1)) berechnet und entsprechend der folgenden Form angegeben: (F = Teststatistik; ICC(1) = Intraklassen-Korrelation 1. Art; p-Wert; Fallzahl n).

Dabei handelt es sich um ein Maß für die Interrater-Übereinstimmung bei der Bewertung eines Merkmals und ist ein Reliabilitätsmaß (84). Im vorliegenden Kontext bedeutet dies aber, dass die Ausprägung eines einzigen Merkmals von zwei Zwillingen verglichen wird. Wenn diese genau übereinstimmen, dann ist die ICC = 1,0. Bei der Berechnung kann die ICC wie jede Korrelation negative Werte annehmen ($-1 < ICC < +1$). Da es sich jedoch um ein Reliabilitätsmaß handelt, werden negative Werte auf 0 gesetzt (84-86).

Vor dem Hintergrund folgender Annahmen klassischer Zwillingsstudien erfolgte anschließend die Bestimmung der prozentualen Anteile des Einflusses von Genetik und Umwelt auf diese Parameter mittels der Falconer-Formeln (87-90):

- 1.) Monozygote Zwillinge haben 100 % gemeinsames genetisches Material.
- 2.) Dizygote Zwillinge sind mit 50 % gemeinsamen Genen ausgestattet.
- 3.) Monozygote und dizygote Zwillinge unterliegen denselben gemeinsamen Umwelteinflüssen.

Für jedes Merkmal wird angenommen, dass sich die phänotypische Gesamtvarianz aus der Summe der Varianzen genetischer Faktoren sowie gemeinsamer und nicht-geteilter Umwelteinflüsse ergibt. Dementsprechend addieren sich die relativen Einflüsse von Erblichkeit sowie gemeinsamer und nicht-geteilter Umwelt auf 100 %.

Für die Falconer-Formeln gilt:

- 1.) h^2 entspricht der Erblichkeit (*heritability*)
- 2.) c^2 entspricht gemeinsamen Umwelteinflüssen (*shared environment*)
- 3.) e^2 entspricht den nicht-geteilten Umwelteinflüssen (*non-shared environment*)
- 4.) Hierbei ist $h^2 + c^2 + e^2 = 1$

Die Ähnlichkeit zwischen monozygoten Zwillingen ist das Resultat der gemeinsamen Gene (Erblichkeit, h^2) und der gemeinsamen Umwelteinflüsse (c^2). Demnach ergibt sich die Intraklassen-Korrelation für monozygote Zwillingspaare (r_{MZ}) als $r_{MZ} = h^2 + c^2$ und die ICC für dizygoten Zwillingspaare (r_{DZ}) als $r_{DZ} = 0,5 * h^2 + c^2$.

Entsprechend der Falconer-Formeln erfolgen die Berechnungen wie folgt:

- 1.) Erblichkeit (h^2): $h^2 = 2 * (r_{MZ} - r_{DZ})$
- 2.) Gemeinsame Umwelteinflüsse (c^2): $c^2 = 2 * r_{DZ} - r_{MZ}$
- 3.) Nicht-geteilte Umwelteinflüsse (e^2): $e^2 = 1 - r_{MZ}$

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programmes IBM SPSS Statistics, Version 19 durchgeführt. Für die verwendeten statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 ($\alpha = 5 \%$) gewählt. Die Ergebnisdarstellung der verschiedenen statistischen Tests erfolgte in folgender Form: (Teststatistik; p-Wert; Fallzahl n).

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Von den 50 gemessenen Zwillingsprobanden konnten 48 für die Datenauswertung herangezogen werden. Die Daten eines Paares mussten aufgrund technischer Schwierigkeiten während der Messung ausgeschlossen werden. Es handelte sich bei einer Altersspanne aller Zwillinge von 20 bis 49 Jahren und einem mittleren Alter von 28,7 ($\pm 7,6$) Jahren vorwiegend um jüngere Probanden. Das Durchschnittsalter der monozygoten Zwillinge war 29,3 ($\pm 7,6$) Jahre bei einer Altersspanne von 21 bis 49 Jahren. Das mittlere Alter der dizygoten Zwillinge betrug 27,5 ($\pm 7,9$) Jahre bei einer Altersspanne von 20 bis 42 Jahren. Die monozygoten Probanden unterschieden sich hinsichtlich des Alters nicht signifikant von den dizygoten ($U = 200,0$; $p = 0,224$; $n = 48$).

Der Body-Mass-Index (BMI) der Gesamtkohorte der Zwillinge betrug im Mittel 22,7 ($\pm 3,8$) kg/m^2 bei einem Minimum von 17,0 und einem Maximum von 32,2 kg/m^2 . Bei den monozygoten Zwillingen war der mittlere BMI 22,7 ($\pm 4,1$) und Minimum und Maximum lagen bei 17,0 beziehungsweise 32,2 kg/m^2 . Die dizygoten Zwillinge hatten einen durchschnittlichen BMI von 22,8 ($\pm 3,3$) kg/m^2 bei einer BMI-Spanne von 18,8 bis 29,0 kg/m^2 . Für den BMI bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den monozygoten und dizygoten Zwillingen ($U = 242,0$; $p = 0,776$; $n = 48$). Die übrigen Kennwerte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Alter und Body-Mass-Index (BMI) der Probanden

| | Monozygot (n = 32) | | | Dizygot (n = 16) | | | Gesamt (n = 48) | | |
|-------------------------|--------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ |
| Alter (Jahre) | 26,5 | 25,5 | 33,0 | 25,5 | 20,5 | 33,0 | 26,0 | 23,5 | 33,0 |
| BMI (kg/m^2) | 21,9 | 19,6 | 25,5 | 22,0 | 20,0 | 25,4 | 21,9 | 19,6 | 25,4 |

Md = Median, Q₁ = erstes Quartil, Q₃ = drittes Quartil, n = Fallzahl

Insgesamt wurden 34 (70,8 %) Frauen und 14 (29,2 %) Männer untersucht.

Von den insgesamt 24 Zwillingspaaren waren zwei Drittel der Paare monozygot und ein Drittel der Paare dizygot (Tabelle 2). Von den 16 monozygoten Paaren waren 12 Paare weiblichen Geschlechts und 4 Paare männlichen Geschlechts. Von den 8 dizygoten Paaren waren bei 4 Paaren beide Zwillinge weiblich und bei 2 Paaren beide männlich. Zwei Paare besaßen jeweils innerhalb des Paares ein unterschiedliches Geschlecht (gemischt). Auch bei der Geschlechterverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zygotie ($\chi^2 = 0,807$; $p = 0,503$; $n = 48$).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Zwillingspaare

| | Monozygot (n = 16) | | Dizygot (n = 8) | | Gesamt (n = 24) | |
|----------|--------------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Weiblich | 12 | 75,0 | 4 | 50,0 | 16 | 66,7 |
| Männlich | 4 | 25,0 | 2 | 25,0 | 6 | 25,0 |
| Gemischt | - | - | 2 | 25,0 | 2 | 8,3 |

Von den 48 Zwillingprobanden waren 8 Personen linkshändig und 40 Personen rechtshändig. In der Gruppe der 32 monozygoten Zwillinge waren 4 Probanden linkshändig und 28 rechtshändig. Vier der 16 dizygoten Zwillingprobanden waren linkshändig und 12 rechtshändig (Tabelle 3). Für die Händigkeit fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen ($\chi^2 = 1,200$; $p = 0,413$; $n = 48$).

Tabelle 3: Händigkeit der Probanden

| | Monozygot (n = 32) | | Dizygot (n = 16) | | Gesamt (n = 48) | |
|--------------|--------------------|------|------------------|------|-----------------|------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Linkshändig | 4 | 12,5 | 4 | 25,0 | 8 | 16,7 |
| Rechtshändig | 28 | 87,5 | 12 | 75,0 | 40 | 83,3 |

Von den 16 monozygoten Zwillingspaaren waren bei 12 der Paare beide Zwillinge rechtshändig und bei 4 von ihnen jeweils ein Zwilling rechts- und der andere linkshändig (gemischt). Bei keinem der monozygoten Paare waren beide Zwillinge linkshändig. Bei den 8 dizygoten Zwillingspaaren waren bei 5 Paaren beide Zwillinge

rechtshändig und bei einem Paar beide Zwillinge linkshändig. Zudem waren innerhalb 2 dizygoter Zwillingspaare jeweils ein Zwilling rechts- und der andere linkshändig (Tabelle 4).

Tabelle 4: Händigkeit innerhalb der Zwillingspaare

| | Monozygot (n = 16) | | Dizygot (n = 8) | | Gesamt (n = 24) | |
|--------------|--------------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Rechtshändig | 12 | 75,0 | 5 | 62,5 | 17 | 70,8 |
| Linkshändig | 0 | 0,0 | 1 | 12,5 | 1 | 4,2 |
| Gemischt | 4 | 25,0 | 2 | 25,0 | 6 | 25,0 |

3.2 Empfindungs- und Schmerzschwellen

Die Empfindungsschwelle aller Zwillinge am nicht-dominanten Arm (Arm 1) lag im Median bei 33,4 °C und am dominanten Arm (Arm 2) bei 33,5 °C. Die Empfindungsschwelle der monozygoten Zwillinge am nicht-dominanten Arm betrug im Median 33,2 °C, am dominanten Arm lag sie im Median bei 33,4 °C. Bei den dizygoten Zwillingen betrug die Empfindungsschwelle am nicht-dominanten Arm im Median 33,4 °C und am dominanten Arm 33,8 °C. Die weiteren Kennwerte finden sich in Tabelle 5. Die Empfindungsschwelle der monozygoten Zwillinge unterschied sich am nicht-dominanten Arm nicht signifikant von den dizygoten Zwillingen ($U = 226,5$; $p = 0,526$; $n = 48$). Auch am dominanten Arm war der Unterschied der Empfindungsschwelle zwischen den monozygoten und dizygoten Zwillingen nicht signifikant ($U = 223,5$; $p = 0,485$; $n = 48$).

Die Schmerzschwelle aller Zwillinge am nicht-dominanten Arm war im Median 44,5 °C und am dominanten Arm 43,5 °C. Die Schmerzschwelle der monozygoten Zwillinge betrug im Median am nicht-dominanten Arm und auch am dominanten Arm 44,6 °C. Die Schmerzschwelle der dizygoten Zwillinge betrug am nicht-dominanten Arm im Median 43,4 °C und am dominanten Arm 42,9°C (Tabelle 5). Die Schmerzschwelle der monozygoten Zwillinge unterschied sich am nicht-dominanten Arm nicht signifikant von der der dizygoten Zwillinge ($U = 214,0$; $p = 0,365$; $n = 48$). Es bestand auch für den do-

minanten Arm kein signifikanter Unterschied zwischen den monozygoten und dizygoten Zwillingen hinsichtlich der Schmerzschwelle ($U = 179,5$; $p = 0,096$; $n = 48$).

Tabelle 5: Empfindungs- und Schmerzschwellen der Zwillinge in °C

| | | Monozygot (n = 32) | | | Dizygot (n = 16) | | | Gesamt (n = 48) | | |
|--------------------------|-------|--------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| | | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ |
| Empfindungs- schwelle | Arm 1 | 33,2 ¹ | 33,1 | 33,9 | 33,4 ¹ | 33,1 | 34,0 | 33,4 ⁵ | 33,1 | 33,9 |
| | Arm 2 | 33,4 ² | 33,1 | 34,0 | 33,8 ² | 33,2 | 34,4 | 33,5 ⁵ | 33,1 | 34,1 |
| Schmerz- schwelle | Arm 1 | 44,6 ³ | 41,7 | 45,7 | 43,4 ³ | 41,1 | 45,5 | 44,5 ⁶ | 41,3 | 45,6 |
| | Arm 2 | 44,6 ⁴ | 42,0 | 46,1 | 42,9 ⁴ | 41,0 | 44,3 | 43,5 ⁶ | 41,8 | 45,9 |

Md = Median, Q₁ = erstes Quartil, Q₃ = drittes Quartil, n = Fallzahl

¹⁻⁴ Mann-Whitney-U-Test (U = Teststatistik; p = Signifikanz; n = Fallzahl)

¹ U = 226,5; p = 0,526; n = 48, ² U = 223,5; p = 0,485; n = 48, ³ U = 214,0; p = 0,365; n = 48,

⁴ U = 179,5; p = 0,096; n = 48

⁵⁻⁶ Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (Z = Teststatistik; p = Signifikanz; n = Fallzahl)

⁵ Z = -1,667; p = 0,096; n = 48, ⁶ Z = -1,251; p = 0,214; n = 48

Für die Gesamtgruppe aller Zwillinge unterschied sich die Empfindungsschwelle des nicht-dominanten Armes nicht signifikant vom dominanten Arm ($Z = -1,667$; $p = 0,096$; $n = 48$). Auch hinsichtlich der Schmerzschwelle aller Zwillinge unterschieden sich die Temperaturen des nicht-dominanten Armes und des dominanten Armes nicht signifikant voneinander ($Z = -1,251$; $p = 0,214$; $n = 48$).

Angesichts dieser Ergebnisse und den Festlegungen des Studienprotokolls wurden für die nachfolgenden Berechnungen der innerpaarlichen Zusammenhänge der Empfindungs- und Schmerzschwelle die Parameter des nicht-dominanten Armes herangezogen.

3.2.1 Innerpaarlicher Zusammenhang der Empfindungs- und Schmerzschwelle

Der innerpaarliche Zusammenhang in Bezug auf die Empfindungsschwelle der monozygoten Zwillingspaare war nicht signifikant ($r = 0,008$; $p = 0,976$; $n = 16$). Ebenso konnte für die dizygoten Zwillingspaare kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Empfindungsschwelle zwischen den Zwillingen gefunden werden ($r = -0,381$; $p = 0,352$; $n = 8$, Abbildung 4).

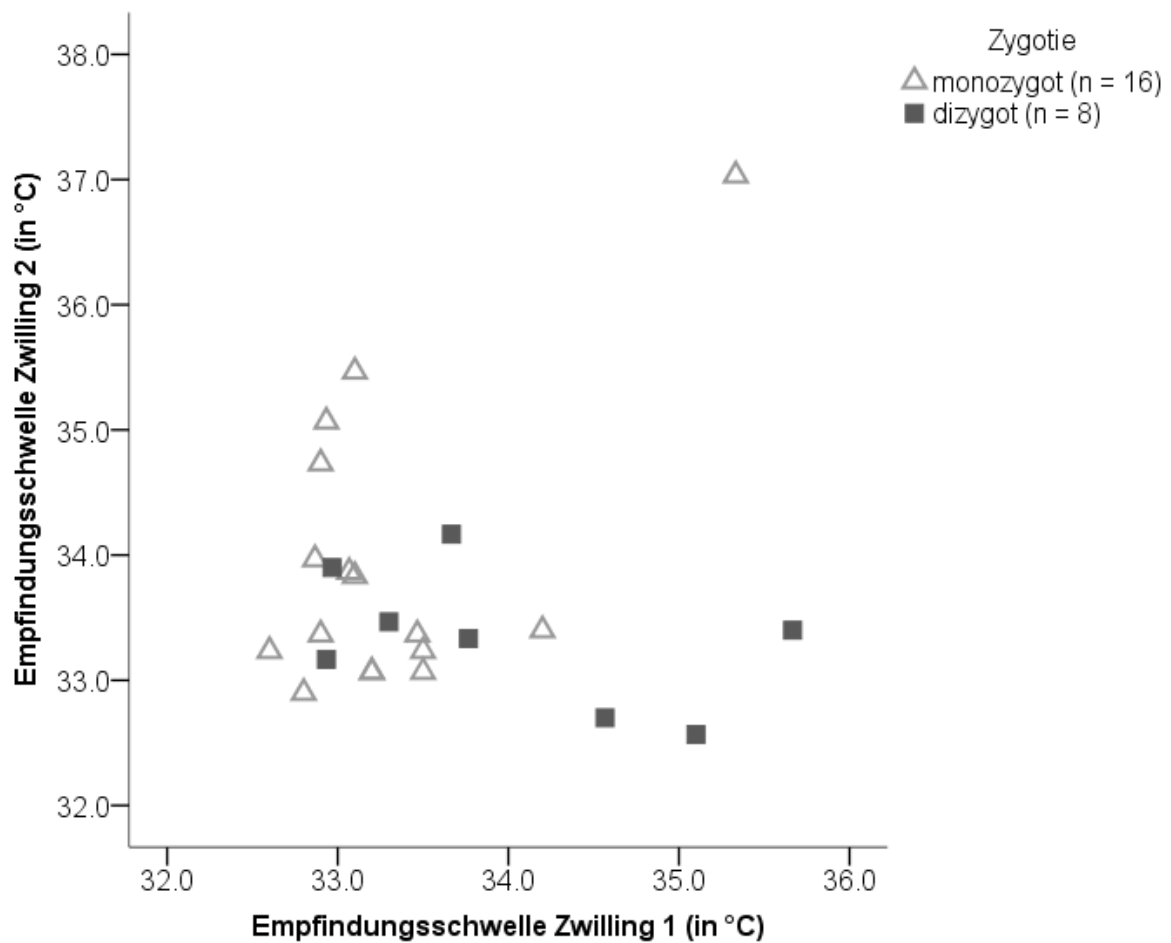


Abbildung 4: Innerpaarlicher Zusammenhang der Empfindungsschwelle der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare

Es bestand kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzschwellen weder für die monozygoten ($r = -0,076$; $p = 0,778$; $n = 16$) noch für die dizygoten ($r = 0,024$; $p = 0,955$; $n = 8$) Zwillingspaare (Abbildung 5).

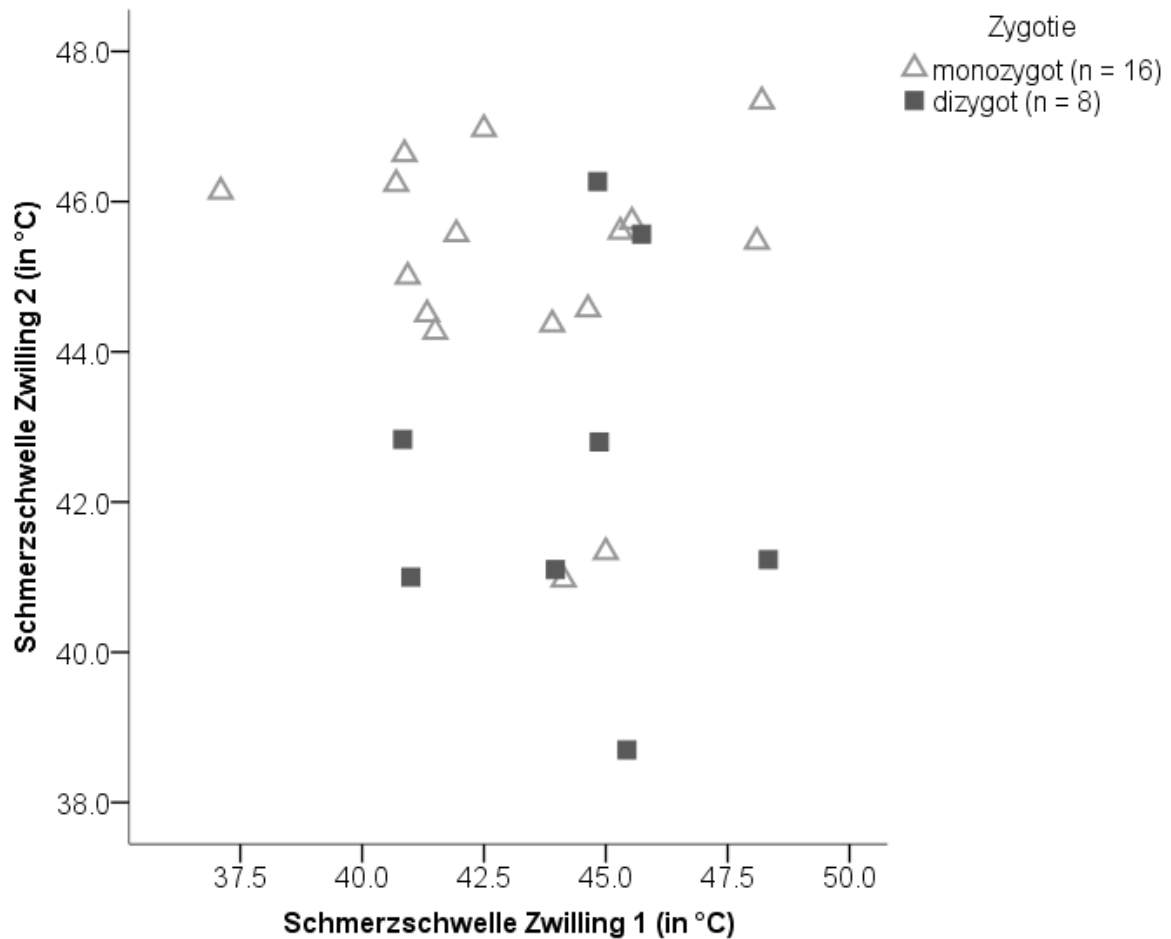


Abbildung 5: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzschwelle der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare

3.3 VAS50 und VAS20

Die Tabelle 6 bildet die ermittelten VAS50- und VAS20-Temperaturwerte ab, die am nicht-dominanten Arm mittels pseudorandomisierter Testung und Regressionsanalyse für die weitere Testung ermittelt wurden (siehe Kapitel 2.5.2). Für die Gesamtstichprobe betrug die VAS50 im Median 46,4 °C, für die monozygoten Zwillinge 46,6 °C und für die dizygoten Zwillinge 46,1 °C. Die Temperatur der VAS50 unterschied sich nicht signifikant zwischen den monozygoten und dizygoten Zwillingen ($U = 246,0$; $p = 0,833$, $n = 48$). Die übrigen Kennwerte sind in Tabelle 6 zusammenfassend aufgeführt.

Für die VAS20 konnte für alle Zwillinge eine mediane Temperatur von 44,5 °C festgestellt werden. Die VAS20 für die monozygoten wie auch für die dizygoten Zwillinge lag im Median bei 44,5 °C (Tabelle 6). Die Temperatur der VAS20 unterschied sich nicht signifikant zwischen den monozygoten und dizygoten Zwillingen ($U = 229,0$; $p = 0,562$, $n = 48$).

Tabelle 6: VAS50 und VAS20 am nicht-dominanten Arm in °C

| | Monozygot (n = 32) | | | Dizygot (n = 16) | | | Gesamt (n = 48) | | |
|----------------|--------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ |
| VAS50 Arm 1 | 46,6 ¹ | 44,8 | 47,6 | 46,1 ¹ | 45,4 | 47,3 | 46,4 | 45,3 | 47,6 |
| VAS20 Arm 1 | 44,5 ² | 42,3 | 45,7 | 44,5 ² | 41,5 | 45,2 | 44,5 | 42,0 | 45,3 |

Md = Median, Q₁ = erstes Quartil, Q₃ = drittes Quartil, n = Fallzahl

¹⁻² Mann-Whitney-U-Test (U = Teststatistik; p = Signifikanz; n = Fallzahl)

¹ U = 246,0; p = 0,833; n = 48, ² U = 229,0; p = 0,562; n = 48

3.3.1 Innerpaarlicher Zusammenhang von VAS50 und VAS20

Der Zusammenhang der VAS50 innerhalb der monozygoten ($r = 0,071$; $p = 0,794$; $n = 16$) Zwillingspaare und innerhalb der dizygoten Paare ($r = -0,371$; $p = 0,365$; $n = 8$) war nicht signifikant (Abbildung 6).

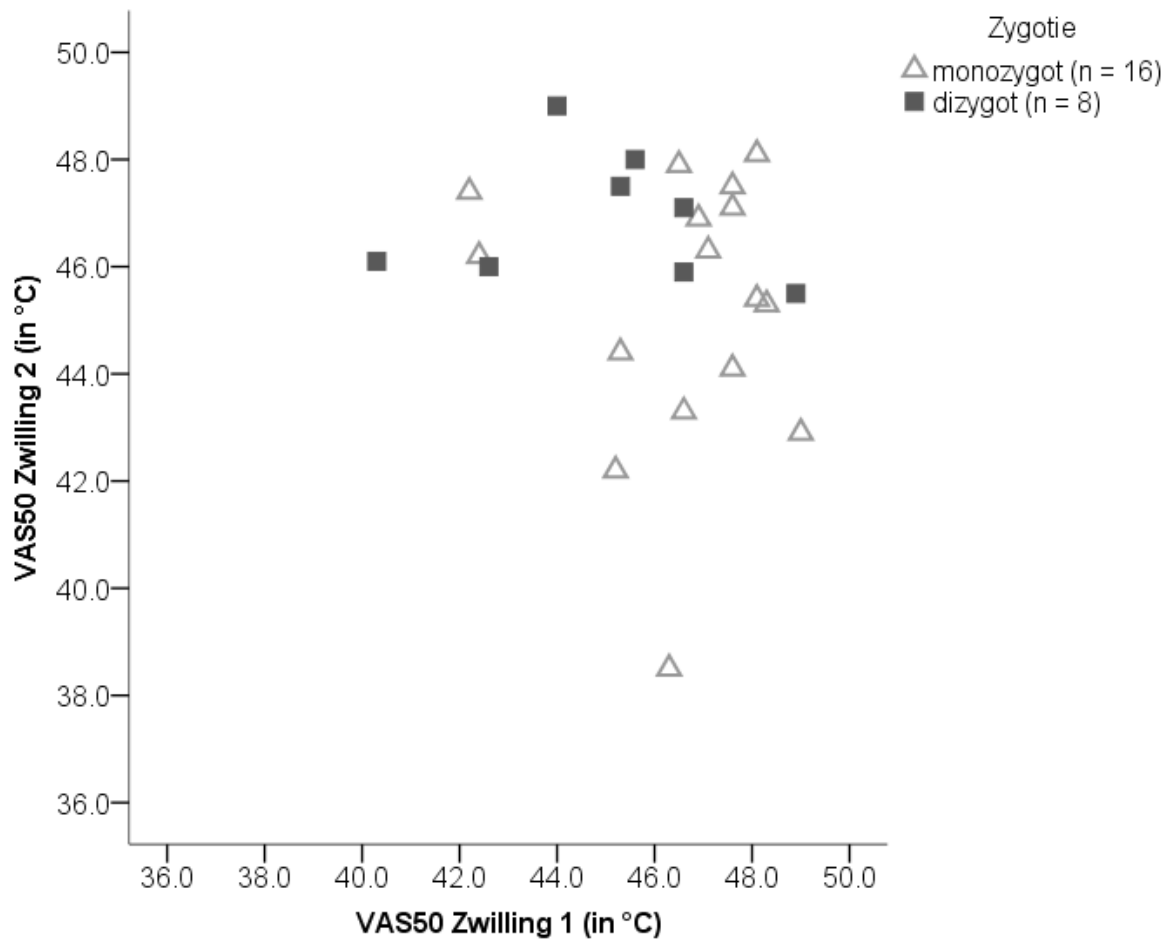


Abbildung 6: Innerpaarlicher Zusammenhang der VAS50 der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare

Die VAS20 innerhalb der monozygoten ($r = -0,031$; $p = 0,909$; $n = 16$) und dizygoten ($r = -0,199$; $p = 0,637$; $n = 8$) Zwillingspaare korrelierte nicht signifikant (Abbildung 7).

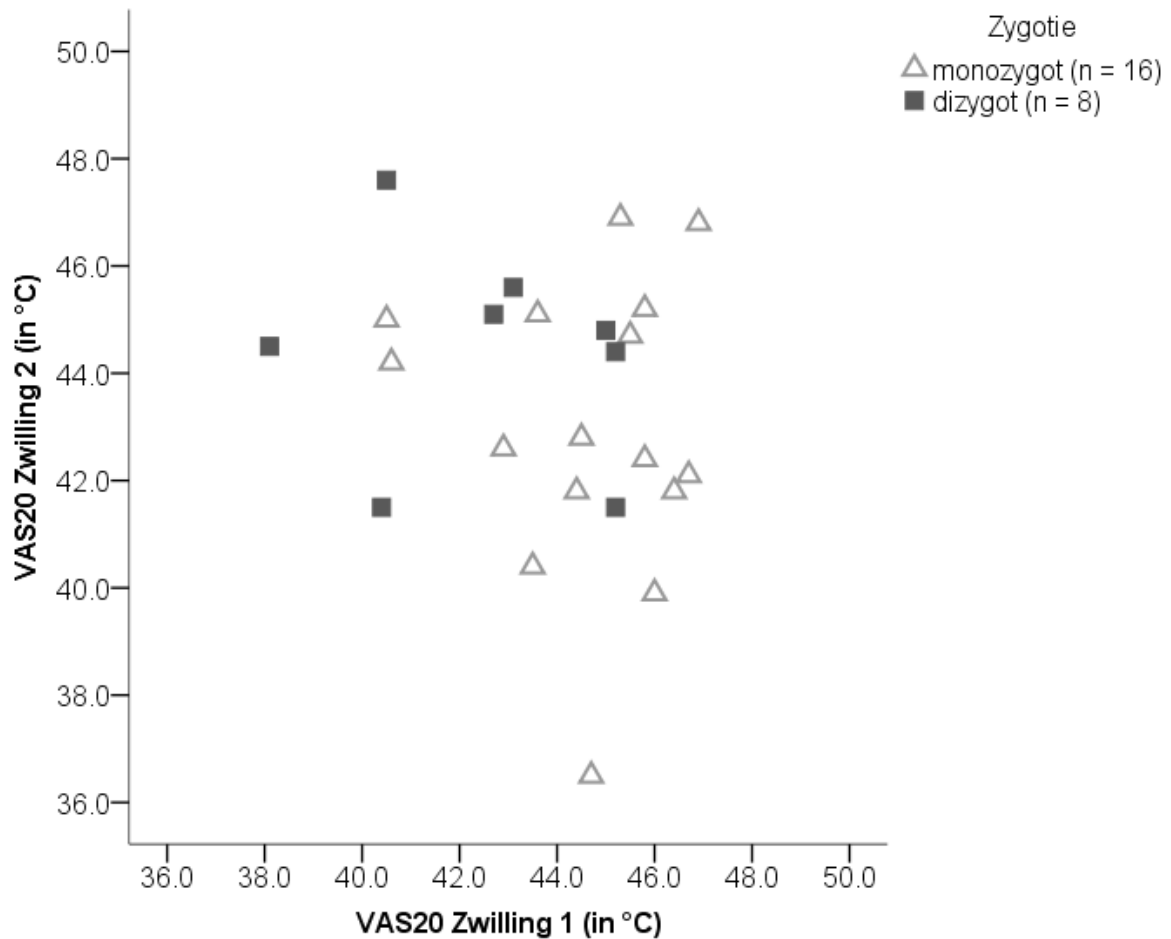


Abbildung 7: Innerpaarlicher Zusammenhang der VAS20 der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare

3.4 Schmerzreizbewertung auf der VAS

Die Analyse der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation der Basiscreme als Kontrolle und nach Applikation der Emla-Creme als Placebo sowohl für den nicht-dominanten als auch für den dominanten Arm lieferte nachfolgende Ergebnisse, deren Kennwerte in Tabelle 7 aufgeführt sind.

3.4.1 Schmerzreizbewertung auf der VAS am nicht-dominanten Arm

Die Bewertung der Schmerzreize aller Zwillinge auf der VAS nach Anwendung der Basiscreme am nicht-dominanten Arm betrug im Median 5,1. Für die monozygoten Zwillinge ergab sich ein Median von 5,3 und für die dizygoten von 5,1 für die Bewertung der Schmerzreize nach Basiscreme-Applikation. Dabei unterschied sich die Schmerzreizbewertung der mono- und dizygoten Zwillinge nach Anwendung der Basiscreme am nicht-dominanten Arm nicht signifikant voneinander ($U = 225,5$; $p = 0,512$; $n = 48$).

Im Median lag die Bewertung der Schmerzreize aller Zwillinge auf der VAS für die Stimulation am nicht-dominanten Arm nach Anwendung der Emla-Creme und Reduktion der Temperatur entsprechend VAS20 bei 3,1. Für die monozygoten Zwillinge ergab sich ein Median von 3,3 für die Schmerzreizbewertung und für die dizygoten von 2,7 nach Applikation der Emla-Creme und Temperaturreduktion (Tabelle 7). Dabei unterschied sich die Schmerzreizbewertung der mono- und dizygoten Zwillinge nach Anwendung der Emla-Creme am nicht-dominanten Arm nicht signifikant voneinander ($U = 237,5$; $p = 0,693$; $n = 48$).

3.4.2 Schmerzreizbewertung auf der VAS am dominanten Arm

Die Bewertung der Schmerzreize aller Zwillinge auf der VAS nach Applikation der Basiscreme am dominanten Arm betrug im Median 5,1. Für die monozygoten Zwillinge ergab sich ein Median von 5,4 und für die dizygoten von 4,9 nach Basiscreme-Applikation. Dabei unterschied sich die Schmerzreizbewertung der mono- und dizygoten Zwillinge nach Anwendung der Basiscreme am dominanten Arm nicht signifikant voneinander ($U = 247,0$; $p = 0,850$; $n = 48$).

Die Bewertung der Schmerzreize aller Zwillinge auf der VAS nach Anwendung von Emla-Creme und derselben Stimulationstemperatur (VAS50) wie auf dem anderen Feld am dominanten Arm lag im Median bei 4,3. Für die monozygoten Zwillinge lag die

Schmerzreizbewertung nach Anwendung der Emla-Creme im Median bei 4,4 und für die dizygoten bei 4,1 (Tabelle 7). Dabei unterschied sich die Schmerzreizbewertung der mono- und dizygoten Zwillinge nach Anwendung der Emla-Creme am dominanten Arm nicht signifikant voneinander ($U = 227,0$; $p = 0,533$; $n = 48$).

Tabelle 7: Schmerzreizbewertung der Zwillinge auf der VAS für Basiscreme und Emla-Creme am nicht-dominanten und dominanten Arm

| | Monozygot (n = 32) | | | Dizygot (n = 16) | | | Gesamt (n = 48) | | |
|----------------------|--------------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|
| | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ |
| Basiscreme, Arm 1 | 5,3 ^{1,6} | 4,1 | 5,9 | 5,1 ^{1,7} | 4,4 | 5,4 | 5,1 ⁵ | 4,3 | 5,8 |
| Emla-Creme, Arm 1 | 3,3 ^{2,6} | 2,3 | 3,8 | 2,7 ^{2,7} | 1,9 | 4,3 | 3,1 ⁵ | 2,1 | 4,0 |
| Basiscreme, Arm 2 | 5,4 ^{3,9} | 3,6 | 5,9 | 4,9 ^{3,10} | 4,3 | 6,3 | 5,1 ⁸ | 4,0 | 5,9 |
| Emla-Creme, Arm 2 | 4,4 ^{4,9} | 3,4 | 6,3 | 4,1 ^{4,10} | 3,1 | 5,7 | 4,3 ⁸ | 3,4 | 5,9 |

Md = Median, Q₁ = erstes Quartil, Q₃ = drittes Quartil, n = Fallzahl

¹⁻⁴ Mann-Whitney-U-Test (U = Teststatistik; p = Signifikanz; n = Fallzahl)

¹ U = 225,5; p = 0,512, n = 48, ² U = 237,5; p = 0,693; n = 48, ³ U = 247,0; p = 0,850; n = 48, ⁴ U = 227,0; p = 0,533; n = 48

⁵⁻¹⁰ Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (Z = Teststatistik; p = Signifikanz; n = Fallzahl)

⁵ Z = -5,869; p < 0,001; n = 48, ⁶ Z = -4,861; p < 0,001; n = 32, ⁷ Z = -3,296; p < 0,001; n = 16, ⁸ Z = -3,736; p < 0,001; n = 48, ⁹ Z = -3,123; p = 0,001; n = 32, ¹⁰ Z = -2,219; p = 0,025; n = 16

3.4.3 Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Anwendung der Basiscreme und Anwendung von Emla-Creme am nicht-dominanten Arm

Der innerpaarliche Zusammenhang der Bewertung der Schmerzreize auf der VAS nach Basiscreme-Applikation am nicht-dominanten Arm der monozygoten Zwillingspaare war nicht signifikant ($r = 0,100$; $p = 0,711$; $n = 16$). Auch bestand nach Anwendung der Basiscreme kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Bewertung der Schmerzreize für die dizygoten Zwillingspaare ($r = -0,371$; $p = 0,365$; $n = 8$, Abbildung 8).

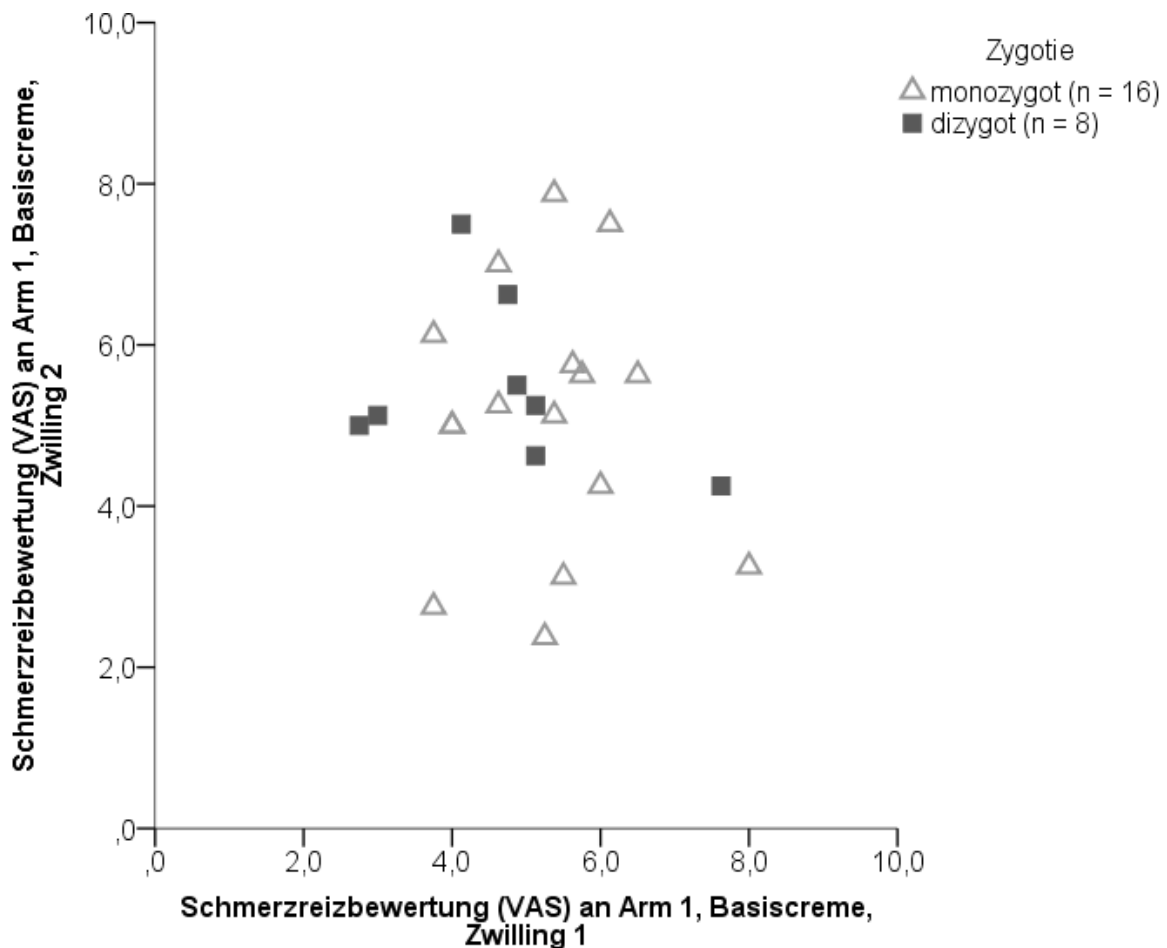


Abbildung 8: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS durch die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare nach Basiscreme-Applikation am nicht-dominanten Arm

Sowohl für die monozygoten ($r = -0,047$; $p = 0,862$; $n = 16$) Zwillingspaare als auch für die dizygoten ($r = 0,228$; $p = 0,588$; $n = 8$) Zwillingspaare bestand kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Emla-Creme-Applikation und Temperaturreduktion am nicht-dominanten Arm (Abbildung 9).

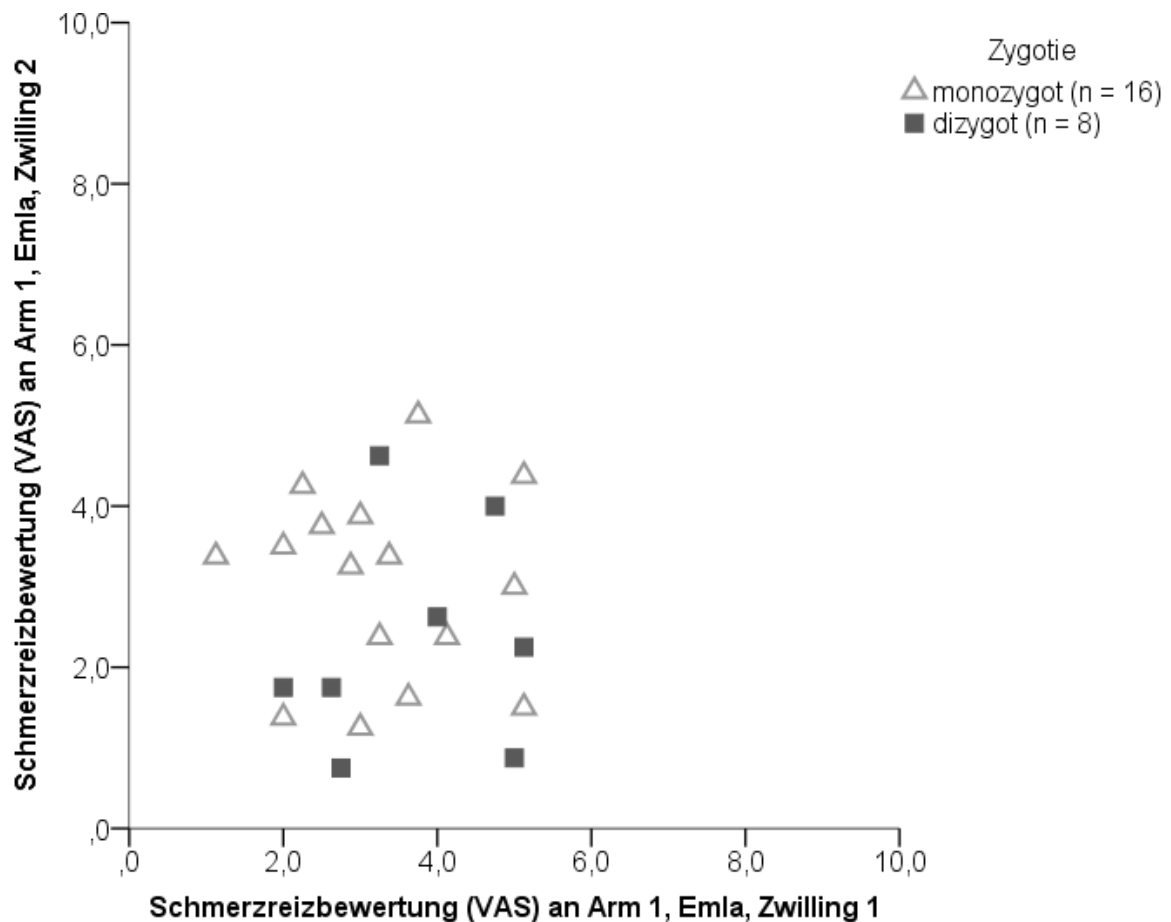


Abbildung 9: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS durch die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare nach Emla-Creme-Applikation am nicht-dominanten Arm

3.4.4 Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Anwendung der Basiscreme und Emla-Creme am dominanten Arm

Auch der innerpaarliche Zusammenhang der Bewertung der Schmerzreize auf der VAS nach Basiscreme-Anwendung am dominanten Arm der monozygoten Zwillingspaare war nicht signifikant ($r = 0,068$; $p = 0,804$; $n = 16$). Es bestand ebenfalls kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung nach Basiscreme-Applikation für die dizygoten Zwillingspaare ($r = -0,167$; $p = 0,693$; $n = 8$, Abbildung 10).

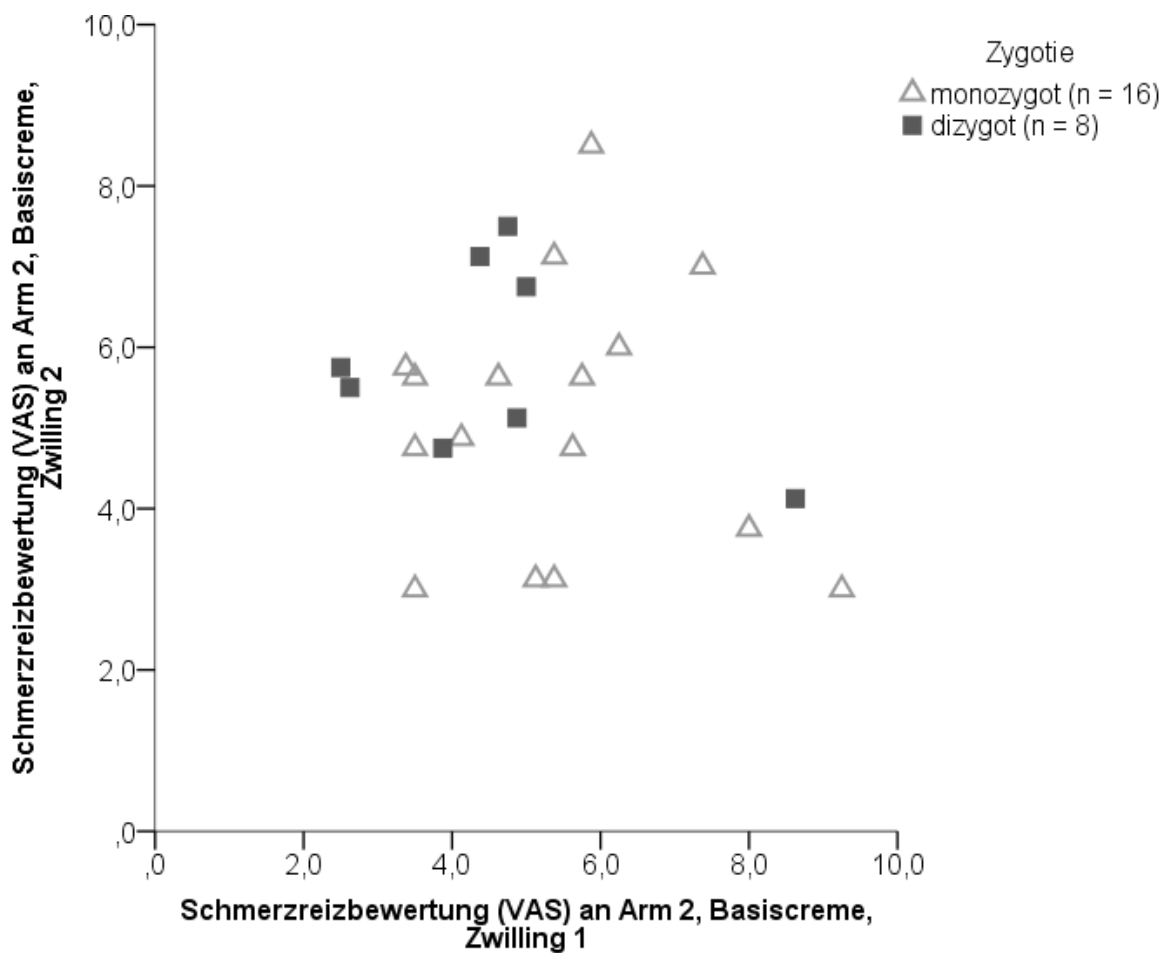


Abbildung 10: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS durch die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare nach Basiscreme-Applikation am dominanten Arm

Sowohl für die monozygoten ($r = 0,162$; $p = 0,550$; $n = 16$) als auch für die dizygoten ($r = -0,619$; $p = 0,102$; $n = 8$) Zwillingspaare bestand kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Emla-Creme-Applikation am dominanten Arm (Abbildung 11).

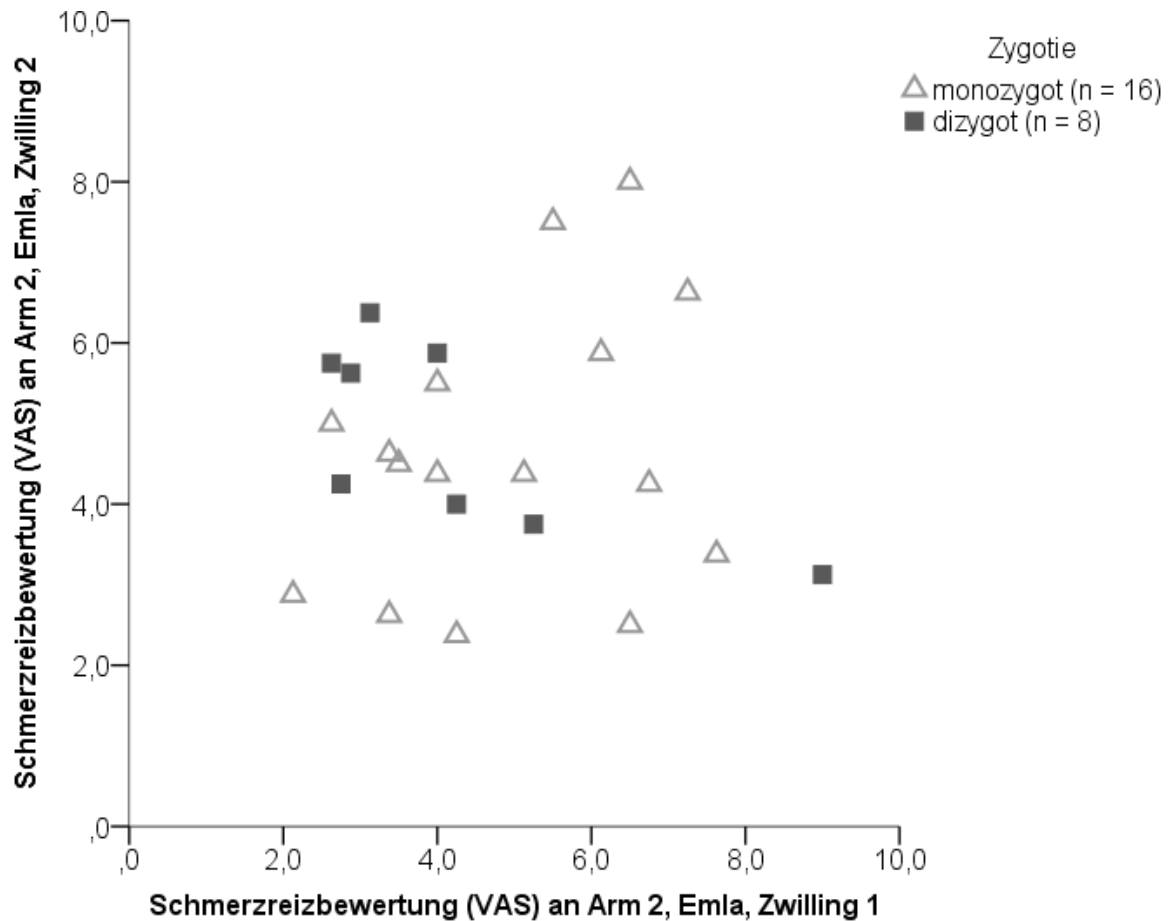


Abbildung 11: Innerpaarlicher Zusammenhang der Schmerzreizbewertung auf der VAS durch die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare nach Emla-Creme-Applikation am dominanten Arm

3.5 Konditionierung und Placeboanalgesie

3.5.1 Konditionierung

Die mediane Bewertung der Schmerzreize aller Zwillinge auf der VAS am nicht-dominanten Arm verringerte sich signifikant von einem Wert von 5,1 (4,3 – 5,8) nach Basiscreme-Anwendung auf 3,1 (2,1 – 4,0) nach Emla-Creme-Applikation und Temperaturreduktion ($Z = -5,869$; $p < 0,001$; $n = 48$, Abbildung 12). Diese Abnahme der Schmerzreizbewertung von Basiscreme zu Emla-Creme entspricht der Konditionierung. Die dafür verwendeten Schmerzreizbewertungen sind bereits in Kapitel 3.4 deskriptiv berichtet worden (Tabelle 7).

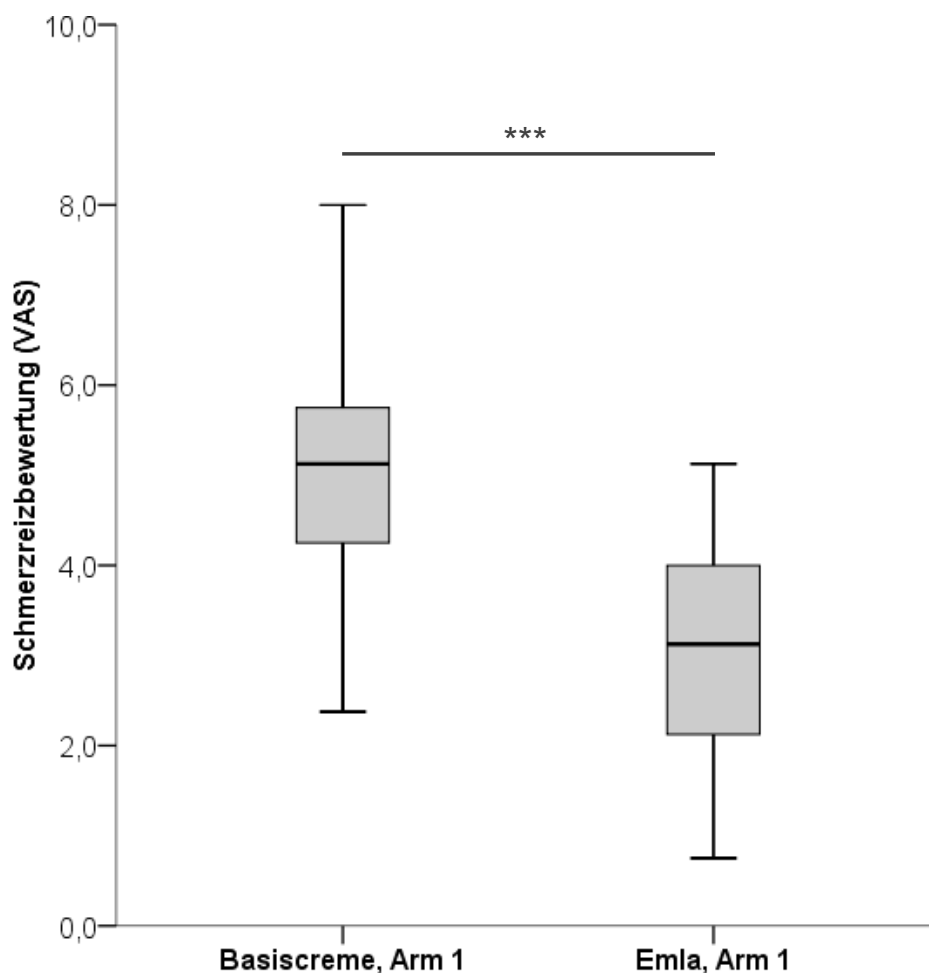


Abbildung 12: Boxplot der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation von Basiscreme und Emla-Creme aller Zwillinge ($n = 48$) am nicht-dominanten Arm. *** $p < 0,001$.

Die mediane Bewertung der Schmerzreize auf der VAS der monozygoten Zwillinge am nicht-dominanten Arm verringerte sich signifikant von einem Wert von 5,3 (4,1 – 5,9) nach Basiscreme-Anwendung auf 3,3 (2,3 – 3,8) nach Emla-Creme-Applikation und Temperaturreduktion ($Z = -4,861$; $p < 0,001$; $n = 32$, Abbildung 13). Der Median der Bewertung der Schmerzreize der dizygoten Zwillinge am nicht-dominanten Arm verringerte sich signifikant von einem Wert von 5,1 (4,4 – 5,4) nach Basiscreme-Anwendung auf 2,7 (1,9 – 4,3) nach Emla-Creme-Applikation und Temperaturreduktion ($Z = -3,296$; $p < 0,001$; $n = 16$).

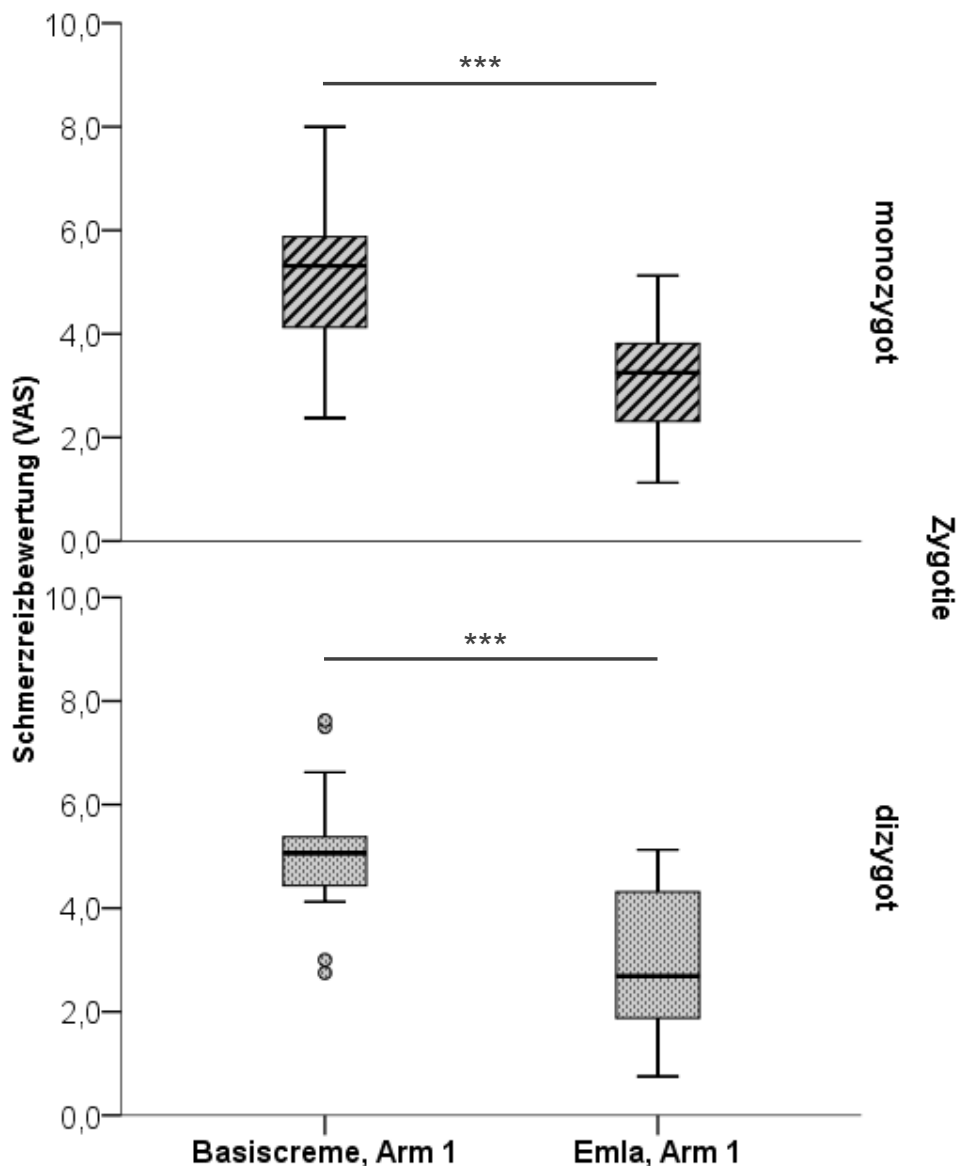


Abbildung 13: Boxplot der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation von Basiscreme und Emla-Creme der monozygoten ($n = 32$) und dizygoten ($n = 16$) Zwillinge am nicht-dominanten Arm. *** $p < 0,001$.

3.5.2 Innerpaarlicher Zusammenhang der Konditionierung

Für die weitere Berechnung des innerpaarlichen Zusammenhangs wurde eine eigenständige Variable Konditionierung berechnet. Die Variable Konditionierung definiert sich durch die Differenz der Schmerzreizbewertung von Emla-Creme und Basiscreme am nicht-dominanten Arm.

Bei den monozygoten Zwillingspaaren zeigte sich kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Konditionierung ($r = -0,066$; $p = 0,809$; $n = 16$). Auch für die dizygoten Zwillingspaare konnte kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Konditionierung gefunden werden ($r = 0,446$; $p = 0,268$; $n = 8$, Abbildung 14).

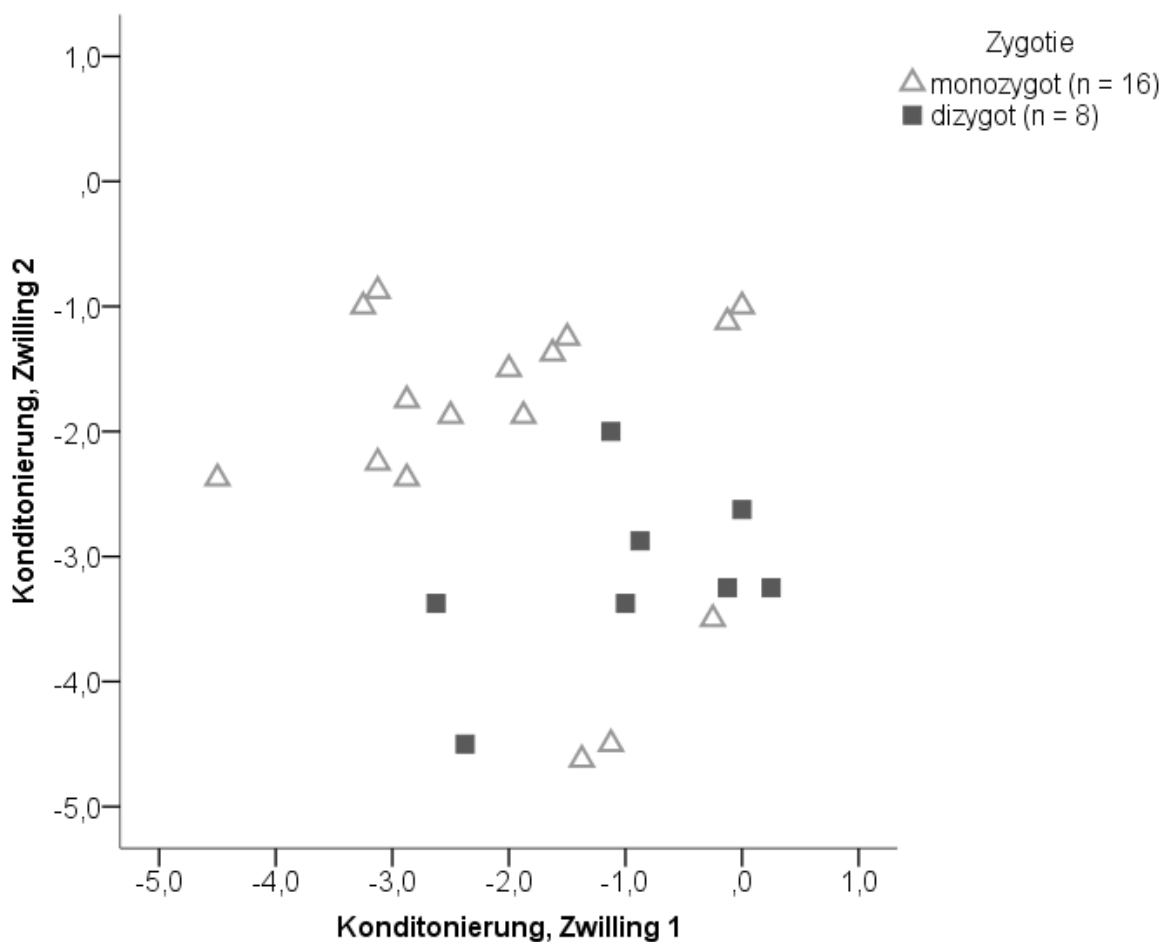


Abbildung 14: Innerpaarlicher Zusammenhang der Konditionierung der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare

3.5.3 Placeboanalgesie

Die mediane Bewertung der Schmerzreize aller Zwillinge auf der VAS am dominanten Arm verringerte sich signifikant von einem Wert von 5,1 (4,0 – 5,9) nach Basiscreme-Anwendung auf 4,3 (3,4 – 5,9) nach Emla-Creme-Applikation und gleicher Stimulations-temperatur ($Z = -3,736$; $p < 0,001$; $n = 48$, Abbildung 15). Diese Abnahme der Schmerzreizbewertung nach Anwendung der beiden Cremes am dominanten Arm bei gleichen Stimulationstemperaturen entspricht der Placeboanalgesie. Die dafür verwendeten Schmerzreizbewertungen sind bereits in Kapitel 3.4 deskriptiv berichtet worden (Tabelle 7).

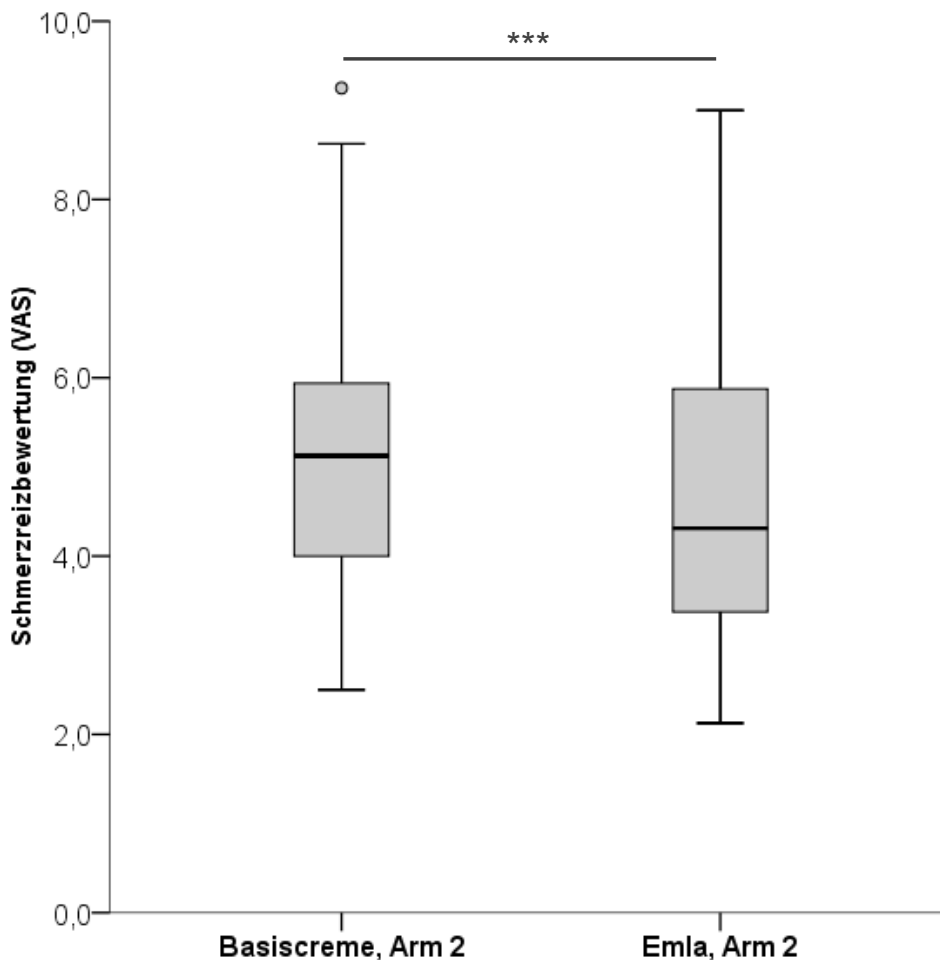


Abbildung 15: Boxplot der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation von Basiscreme und Emla-Creme aller Zwillinge ($n = 48$) am dominanten Arm. *** $p < 0,001$.

Die mediane Bewertung der Schmerzreize der monozygoten Zwillinge am dominanten Arm verringerte sich signifikant von einem Wert von 5,4 (3,6 – 5,9) nach Basis-

creme-Anwendung auf 4,4 (3,4 – 6,3) nach Emla-Creme-Applikation bei gleicher Stimulationstemperatur ($Z = -3,123$; $p = 0,001$; $n = 32$, Abbildung 16).

Die mediane Bewertung der Schmerzreize der dizygoten Zwillinge am dominanten Arm verringerte sich signifikant von einem Wert von 4,9 (4,3 – 6,3) nach Basiscreme-Anwendung auf 4,1 (3,1 – 5,7) nach Applikation der Emla-Creme und gleicher Stimulationstemperatur ($Z = -2,219$; $p = 0,025$; $n = 16$).

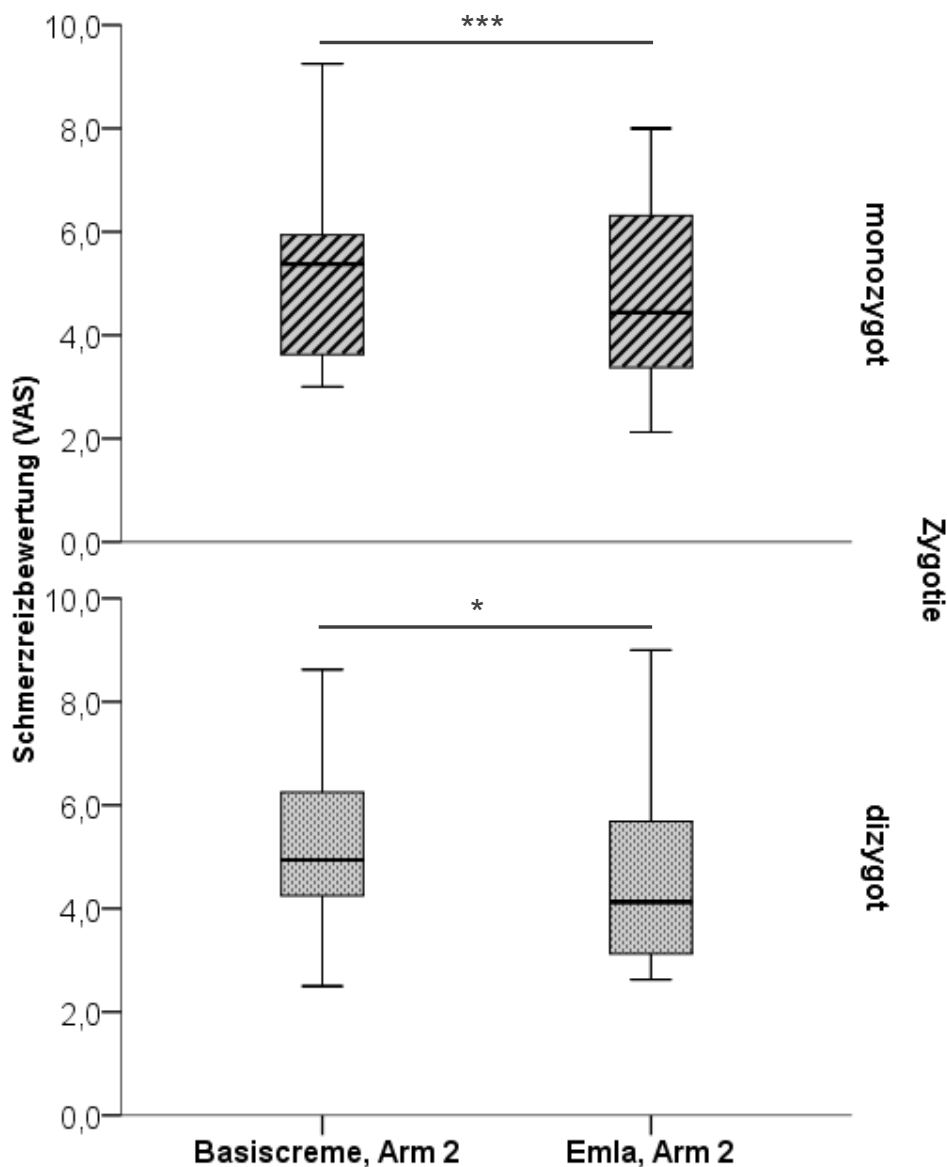


Abbildung 16: Boxplot der Schmerzreizbewertung auf der VAS nach Applikation von Basiscreme und Emla-Creme der monozygoten ($n = 32$) und dizygoten ($n = 16$) Zwillinge am dominanten Arm. *** $p = 0,001$; * $p = 0,025$.

Für weitere Analysen mit der Placeboanalgesie wurde eine eigenständige Variable Placeboanalgesie berechnet. Die Variable Placeboanalgesie definiert sich durch die Differenz der Schmerzreizbewertung von Emla-Creme und Basiscreme am dominanten Arm. Hierbei repräsentieren hohe negative Werte eine starke Placeboanalgesie. Im Median betrug die errechnete Placeboanalgesie aller Zwillinge am dominanten Arm $-0,4$ ($-1,0 - 0,1$). Im Median betrug die Placeboanalgesie der monozygoten Zwillinge am dominanten Arm $-0,4$ ($-0,8 - -0,1$) und für die dizygoten Zwillinge betrug die Placeboanalgesie am dominanten Arm im Median $-0,8$ ($-1,4 - 0,3$).

3.5.4 Innerpaarlicher Zusammenhang der Placeboanalgesie

Bei den monozygoten Zwillingspaaren zeigte sich kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Placeboanalgesie ($r = 0,119$; $p = 0,660$; $n = 16$). Auch für die dizygoten Zwillingspaare konnte kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Placeboanalgesie gefunden werden ($r = -0,382$; $p = 0,351$; $n = 8$, Abbildung 17).

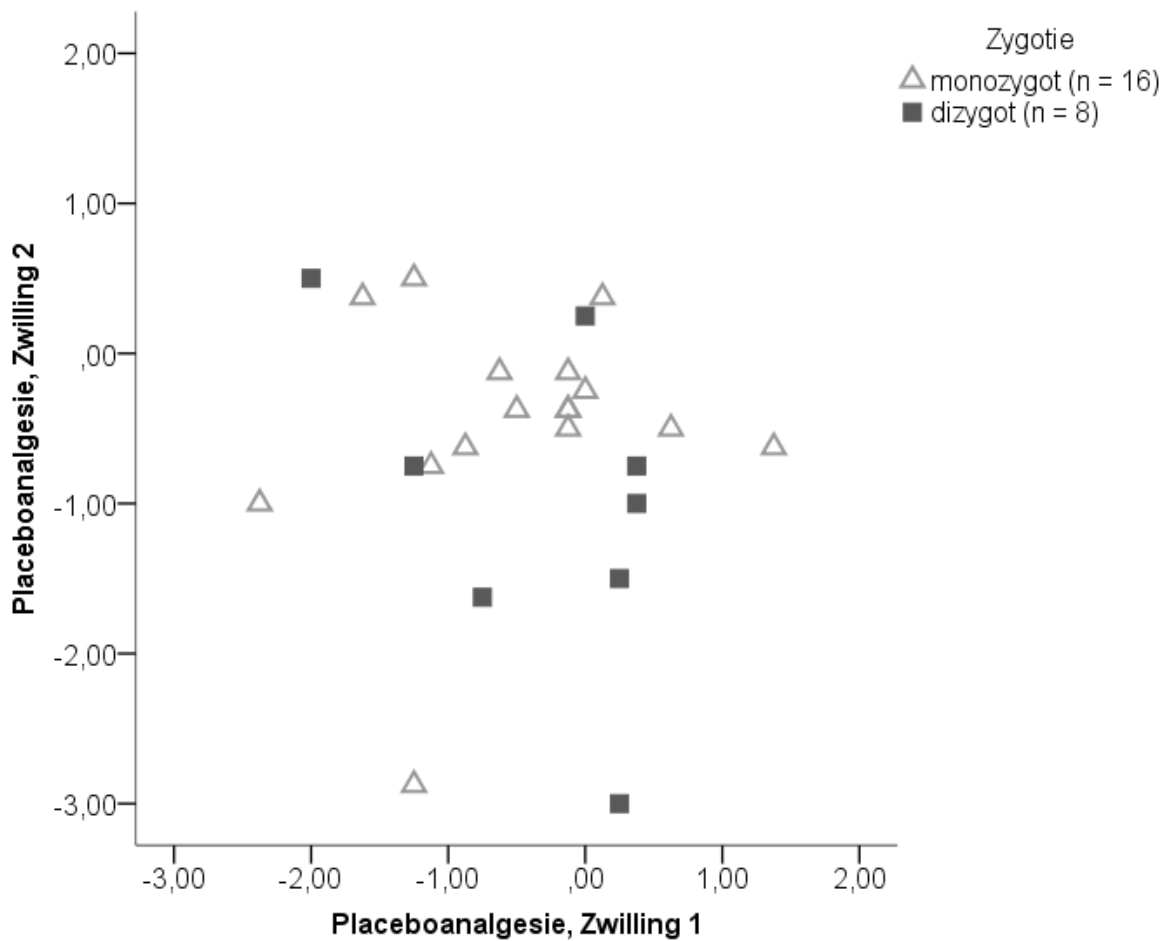


Abbildung 17: Innerpaarlicher Zusammenhang der Placeboanalgesie der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare

3.6 Erwartung und Wunsch zur Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme

3.6.1 Erwartung an die Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme

Tabelle 8 beinhaltet die Kennwerte für die Erwartung an die Wirksamkeit der Basiscreme und die der Emla-Creme – erhoben mit einer VAS von 0 bis 100 - sowohl aller Zwillinge als auch der monozygoten und dizygoten getrennt.

Die Erwartung an die Wirksamkeit der Basiscreme aller Zwillinge betrug im Median 6,0. Für die monozygoten Zwillinge betrug die Erwartung an die Wirksamkeit der Basiscreme im Median 9,0 und für die dizygoten Zwillinge 2,0. Die Erwartung an die Wirksamkeit der Emla-Creme aller Zwillinge betrug im Median 64,0. Für die monozygoten Zwillinge betrug die Erwartung an die Wirksamkeit der Emla-Creme im Median 68,0 und für die dizygoten Zwillinge 52,0. Die Erwartung aller Zwillinge an die Wirksamkeit der Emla-Creme war signifikant größer als die Erwartung an die Wirksamkeit der Basiscreme ($Z = -5,714$; $p < 0,001$; $n = 48$).

Tabelle 8: Erwartung der Zwillinge an die Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme

| | Monozygot (n = 32) | | | Dizygot (n = 16) | | | Gesamt (n = 48) | | |
|------------|--------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ |
| Basiscreme | 9,0 | 0,5 | 14,5 | 2,0 | 0,0 | 19,5 | 6,0 ¹ | 0,0 | 15,5 |
| Emla-Creme | 68,0 | 48,0 | 76,5 | 52,0 | 43,5 | 77,5 | 64,0 ¹ | 47,0 | 76,5 |

Md = Median, Q₁ = erstes Quartil, Q₃ = drittes Quartil, n = Fallzahl

¹ Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (Z = Teststatistik; p = Signifikanz; n = Fallzahl)

¹ Z = -5,714; p < 0,001; n = 48

3.6.2 Innerpaarlicher Zusammenhang der Erwartung an die Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme

Der innerpaarliche Zusammenhang der Erwartung an die Wirksamkeit der Basiscreme war sowohl für die monozygoten ($r = -0,090$; $p = 0,740$; $n = 16$) als auch die dizygoten ($r = 0,426$; $p = 0,293$; $n = 8$) Zwillingspaare nicht signifikant. Ebenso bestand kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Erwartung an die Wirksamkeit der Emla-Creme für die monozygoten ($r = 0,118$; $p = 0,663$; $n = 16$) und die dizygoten ($r = -0,228$; $p = 0,588$; $n = 8$) Zwillingspaare.

3.6.3 Wunsch nach Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme

Tabelle 9 beinhaltet die Kennwerte für den Wunsch nach Wirksamkeit der Basiscreme und die der Emla-Creme sowohl aller Zwillinge als auch der monozygoten und dizygoten.

Der Wunsch nach Wirksamkeit der Basiscreme aller Zwillinge betrug im Median 15,5. Für die monozygoten Zwillinge betrug der Wunsch nach Wirksamkeit der Basiscreme im Median 15,5 und für die dizygoten Zwillinge 16,5. Der Wunsch nach Wirksamkeit der Emla-Creme aller Zwillinge betrug im Median 52,5. Für die monozygoten Zwillinge betrug der Wunsch nach Wirksamkeit der Emla-Creme im Median 67,5 und für die dizygoten Zwillinge 33,0. Der Wunsch aller Zwillinge nach Wirksamkeit der Emla-Creme war signifikant größer als der Wunsch nach Wirksamkeit der Basiscreme ($Z = -5,497$; $p < 0,001$; $n = 48$).

Tabelle 9: Wunsch der Zwillinge nach Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme

| | Monozygot (n = 32) | | | Dizygot (n = 16) | | | Gesamt (n = 48) | | |
|------------|--------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ | Md | Q ₁ | Q ₃ |
| Basiscreme | 15,5 | 0,5 | 42,0 | 16,5 | 1,0 | 45,5 | 15,5 ¹ | 0,5 | 42,0 |
| Emla-Creme | 67,5 | 48,5 | 84,5 | 33,0 | 8,5 | 58,0 | 52,5 ¹ | 30,0 | 84,0 |

Md = Median, Q₁ = erstes Quartil, Q₃ = drittes Quartil, n = Fallzahl

¹ Wilcoxon-Vorzeichenrangtest (Z = Teststatistik; p = Signifikanz; n = Fallzahl)

¹ Z = -5,497; p < 0,001; n = 48

3.6.4 Innerpaarlicher Zusammenhang des Wunsches nach Wirksamkeit von Basiscreme und Emla-Creme

Der innerpaarliche Zusammenhang des Wunsches nach Wirksamkeit der Basiscreme war sowohl für die monozygoten ($r = -0,241$; $p = 0,368$; $n = 16$) als auch die dizygoten ($r = 0,503$; $p = 0,204$; $n = 8$) Zwillingspaare nicht signifikant. Ebenso bestand kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang des Wunsches nach Wirksamkeit der Emla-Creme für die monozygoten ($r = 0,346$; $p = 0,189$; $n = 16$) und die dizygoten ($r = 0,390$; $p = 0,339$; $n = 8$) Zwillingspaare.

3.7 Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Erwartung beziehungsweise Placeboanalgesie und Wunsch

Es wurde der Zusammenhang der berechneten Placeboanalgesie mit der berechneten Erwartung, welche sich aus der Differenz zwischen den Erwartungen an die Wirksamkeit von Emla-Creme und Basiscreme ergibt, für alle Zwillinge analysiert. Zudem wurde der Zusammenhang der berechneten Placeboanalgesie mit dem berechneten Wunsch, welcher sich aus der Differenz zwischen dem Wunsch an die Wirksamkeit von Emla-Creme und Basiscreme berechnet, für alle Zwillinge analysiert.

Der Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und der Erwartung aller Zwillinge war nicht signifikant ($r = 0,133$; $p = 0,367$; $n = 48$, Abbildung 18). Auch bei Entfernen des Ausreißers ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und berechneter Erwartung ($r = 0,158$; $p = 0,288$; $n = 47$).

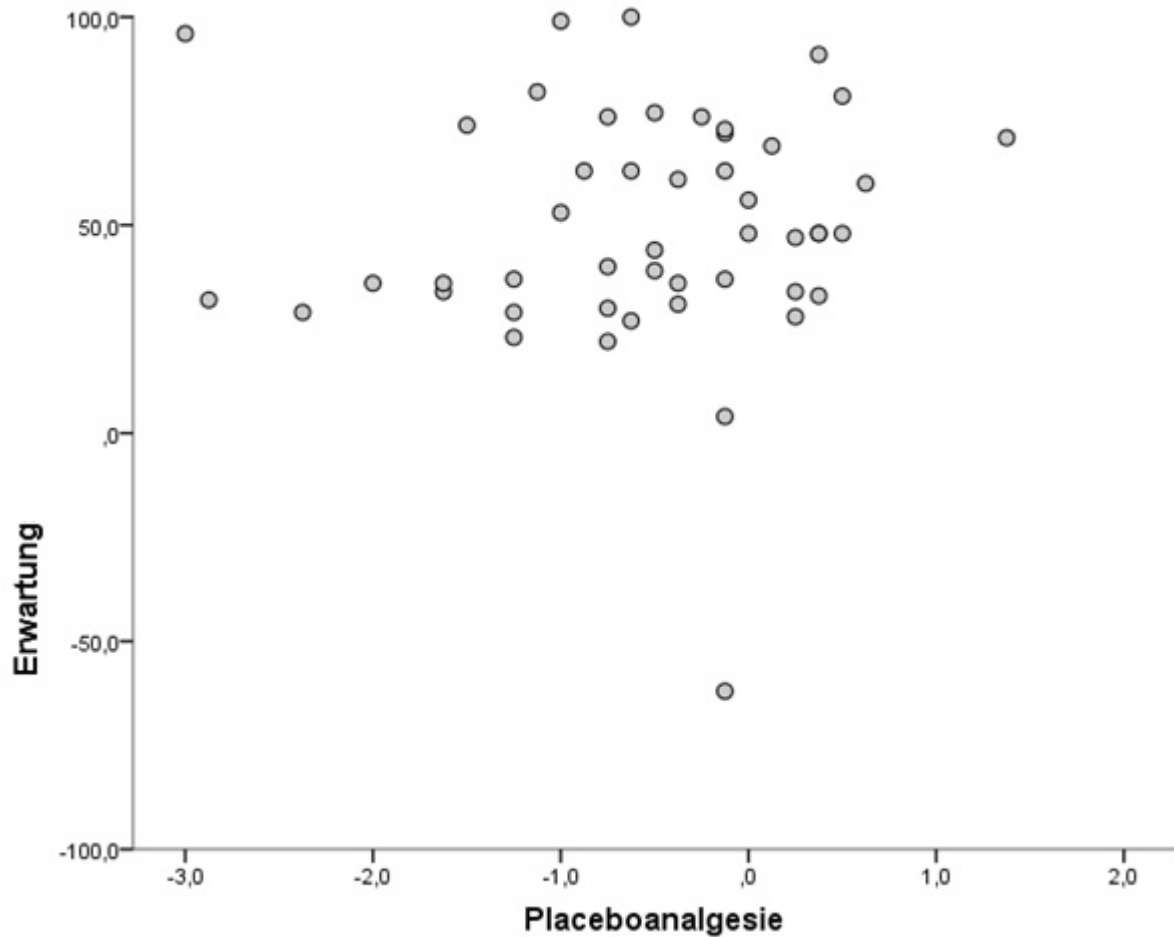


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Erwartung aller Zwillinge ($n = 48$)

Weiterhin bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und berechnetem Wunsch aller Zwillinge ($r = 0,014$; $p = 0,925$; $n = 48$, Abbildung 19).

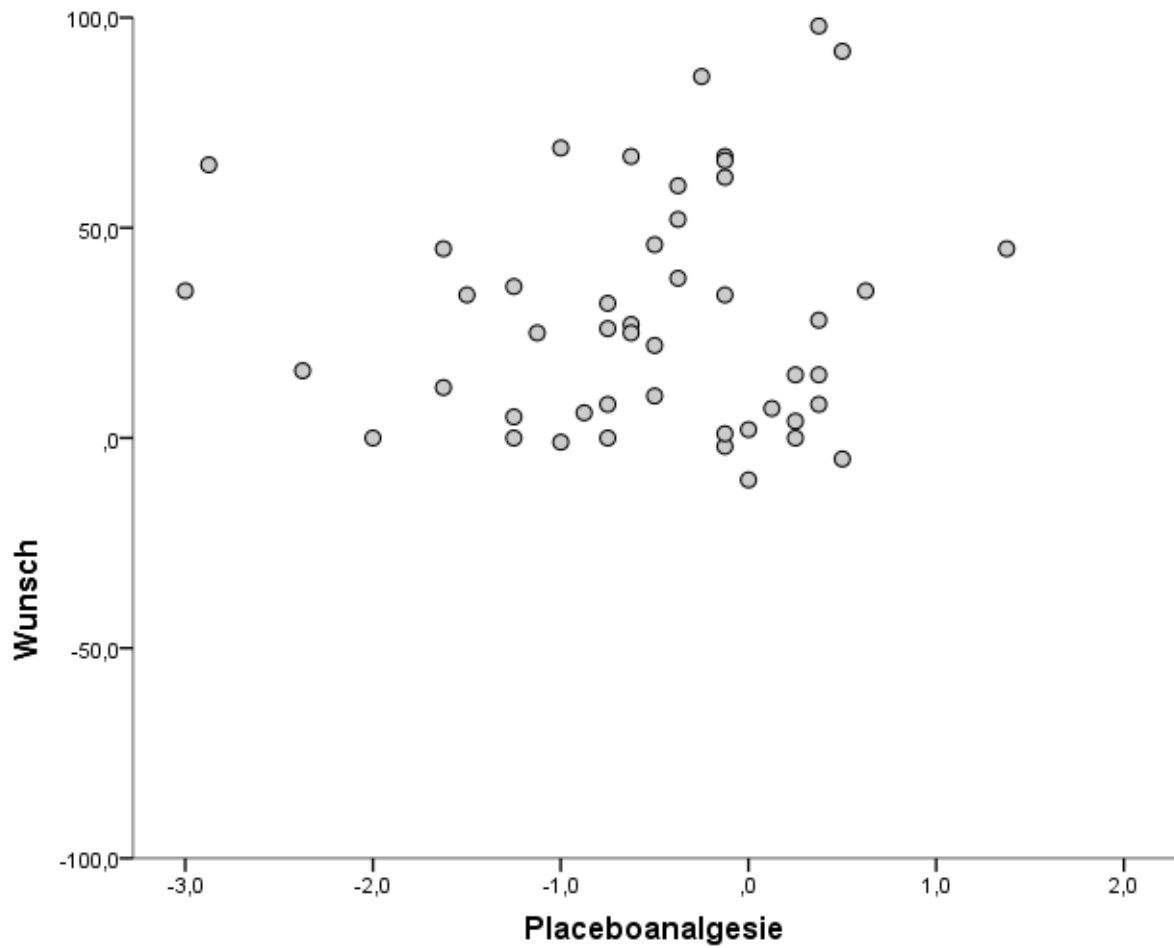


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Wunsch aller Zwillinge ($n = 48$)

3.8 Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Konditionierung

Es wurde zudem der Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Konditionierung für alle Zwillinge analysiert. Dabei bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Placeboanalgesie und der Konditionierung ($r = 0,168$; $p = 0,254$; $n = 48$, Abbildung 20).

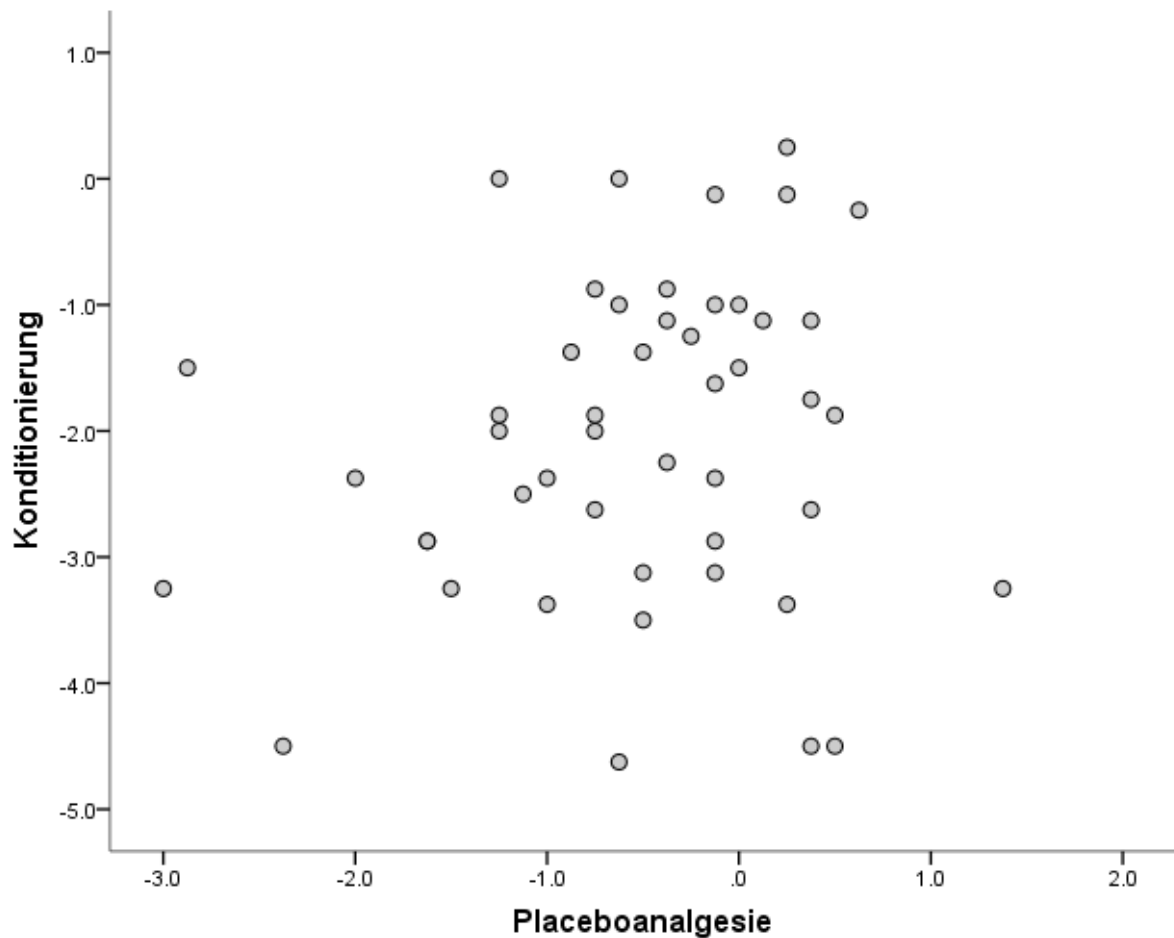


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Placeboanalgesie und Konditionierung aller Zwillinge ($n = 48$)

3.9 Intraklassen-Korrelationen und Bestimmung der Einflüsse von Erbllichkeit, geteilter und nicht-geteilter Umwelt mittels der Falconer-Formeln

Die Berechnungen der Intraklassen-Korrelationen (84, 86) für die Empfindungs- und Schmerzschwellen als Grundparameter der Schmerzempfindlichkeit sowie für die Placeboanalgesie ergaben nachfolgende Ergebnisse:

Für die Empfindungsschwelle der monozygoten Zwillingspaare bestand keine signifikante Intraklassen-Korrelation 1. Art ($F = 1,954$; $ICC(1) = 0,323$; $p = 0,098$; $n = 16$). Für die dizygoten Zwillingspaare war die Intraklassen-Korrelation für die Empfindungsschwelle ebenfalls nicht signifikant ($F = 0,381$; $ICC(1) = 0,000$; $p = 0,889$; $n = 8$).

Nach der Bestimmung der ICCs wurden prozentuale Anteile der verschiedenen Einflüsse auf die Empfindungsschwelle mittels der Falconer-Formeln berechnet (87, 89, 90).

Hierbei fand sich für die Empfindungsschwelle nach der Formel $h^2 = 2 * (rMZ - rDZ)$ zur Bestimmung der Erbllichkeit (h^2) ein errechneter genetischer Einfluss von 64,6 %. Faktoren gemeinsamer Umwelteinflüsse (c^2) ergaben nach der Formel $c^2 = 2 * rDZ - rMZ$ einen rechnerischen Einfluss von -32,3 % auf die Empfindungsschwelle. Der Einfluss nicht-geteilter Umwelteinflüsse, das heißt persönlicher Erfahrungen (e^2), auf die Empfindungsschwelle betrug 67,7 % entsprechend der Formel $e^2 = 1 - rMZ$. Korrekterweise ergibt sich daraus ein errechneter Gesamtprozentwert von 100 %.

Für die Schmerzschwelle wurden ebenfalls die Intraklassen-Korrelationen bestimmt. Für die monozygoten Paare war die Intraklassen-Korrelation der Schmerzschwelle nicht signifikant ($F = 0,693$; $ICC(1) = 0,000$; $p = 0,758$; $n = 16$), ebenso für die dizygoten Zwillingspaare ($F = 0,901$; $ICC(1) = 0,000$; $p = 0,548$, $n = 8$). Nach Einsetzen der ermittelten Intraklassen-Korrelationen in die Falconer-Formeln ergab sich ein errechneter genetischer Einfluss auf die Schmerzschwelle von 0 %. Auch der Einfluss gemeinsamer Umwelt war mit einem Prozentwert von 0 % nicht für die Schmerzschwelle ausschlaggebend, wohingegen sich für die persönliche Erfahrung ein Einfluss von 100 % auf die Schmerzschwelle ergab.

Für die errechnete Variable der Placeboanalgesie wurden ebenfalls die Intraklassen-Korrelationen für die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare bestimmt, um

zwischen den genetischen Einflüssen, den Einflüssen gemeinsamer Umwelt der Zwillingspaare und dem Anteil nicht-geteilter Umwelteinflüsse auf die Placeboanalgesie unterscheiden zu können. Hierbei zeigte sich für die Intraklassen-Korrelation der monozygoten Zwillingspaare kein signifikanter Zusammenhang ($F = 1,501$; $ICC(1) = 0,200$; $p = 0,215$; $n = 16$) und ebenfalls nicht für die dizygoten Zwillingspaare ($F = 0,355$; $ICC(1) = 0,000$; $p = 0,905$; $n = 8$). Beim Einsetzen der ICCs in die Falconer-Formeln ließ sich für die Placeboanalgesie ein genetischer Einfluss von 40 % errechnen. Die Formel zur Bestimmung gemeinsamer Umwelteinflüsse ergab einen Einfluss von -20 % hierauf. Mittels der Formel von Falconer zur Kalkulation des Einflusses persönlicher Erfahrungen – sogenannte *non-shared environment* – wurde hierfür ein prozentualer Einfluss von 80 % errechnet.

4. Diskussion

Als Placeboeffekt bezeichnet man jegliche Verbesserung von Symptomen, die sich nach der Behandlung mittels eines Placebos einstellt. Der Einsatz von Placebos führt zu neurobiologischen Reaktionen, deren Prozesse zunehmend verstanden werden. Lernen, beispielsweise durch Konditionierung, und Erwartung sind die psychophysiologischen Mechanismen, die Placeboeffekte induzieren können. Die Placeboresponsivität, also die individuelle Ansprechbarkeit auf Placebo-Applikation, wird ebenfalls sowohl durch psychologische Faktoren beispielsweise Persönlichkeitseigenschaften als auch, wie zunehmend bekannt wird, durch genetische Einflüsse moduliert.

Es ist wissenschaftlich dokumentiert, dass auch die Schmerzempfindlichkeit einerseits situativen und individuellen persönlichen aber andererseits auch genetischen Faktoren unterliegt. Die Ergebnisse der publizierten Studien zum Ausmaß des Einflusses von genetischen Faktoren und Umwelt in Bezug auf die Schmerzempfindlichkeit sind jedoch heterogen (66, 91).

Die Placeboanalgesie, also die Reduktion von Schmerzen nach Placebo-Applikation, ist ein Paradigma, das seitens der Placeboforschung vielfach untersucht wurde. Auch hierfür sind Lernen und Erwartung als die wesentlichen psychologisch-kognitiven Mechanismen sowie damit verbundene neurobiologische Reaktionen, beispielsweise Aktivitätsänderungen in schmerzverarbeitenden Hirnarealen (37), bekannt. Wenig bekannt ist jedoch, ob und welchen Einfluss genetische Faktoren im Verhältnis zu Umwelteinflüssen auf die Placeboanalgesie besitzen.

Vor diesem Hintergrund sollte in der vorliegenden Untersuchung der genetische Einfluss auf die Schmerzempfindlichkeit überprüft werden. Das zweite Ziel war es, den genetischen Einfluss im Vergleich zu Umwelteinflüssen auf die Placeboanalgesie zu untersuchen. Zu diesem Zweck erfolgte die vorliegende experimentelle Pilotstudie an Zwillingen mittels eines Hitzeschmerzparadigmas vor und nach Konditionierung einer Placeboanalgesie.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die experimentelle Untersuchung orientierte sich am von Eippert *et al.* (72) verwendeten Hitzeschmerzparadigma. Hieran gelang eine erfolgreiche Konditionierung auf das Placebo (Emla-Creme) für die Gesamtstichprobe der Zwillinge als auch für die monozygoten und dizygoten Subgruppen der Zwillinge. Es konnte zudem eine signifikante Placeboanalgesie für die Gesamtkohorte der Zwillinge sowie für die monozygoten und dizygoten Zwillinge erzeugt werden.

Es fand sich jedoch kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang für monozygote und dizygoten Zwillingspaare für die untersuchten Parameter der Schmerzempfindlichkeit (Empfindungsschwelle, Schmerzschwelle, VAS50- und VAS20-Temperaturwerte, Schmerzreizbewertung auf der VAS). Für die Konditionierung bestand ebenfalls kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang für die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare. Auch für die Placeboanalgesie konnte kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang für die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare gefunden werden. Für die Erwartung an und den Wunsch nach einer Wirksamkeit der beiden Cremes (Basiscreme und Emla-Creme) fanden sich keine signifikanten innerpaarlichen Zusammenhänge für die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare. Außerdem bestand für die Gesamtkohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Erwartung und Placeboanalgesie, Wunsch und Placeboanalgesie sowie Konditionierung und Placeboanalgesie.

Da keine signifikanten Zusammenhänge in den innerpaarlichen Analysen beider Subgruppen der Zwillingspaare gefunden wurden, und somit weder ein genetischer noch ein gemeinsamer Umwelteinfluss in diesen auf dem von Boomsma *et al.* (61) beschriebenen Analysemodell basierenden Berechnungen identifiziert wurde, ist anzunehmen, dass persönliche Erfahrungen für die Ergebnisse der untersuchten Parameter ausschlaggebend sind. Weil aber persönliche Erfahrungen in dem von Boomsma *et al.* beschriebenen Analysemodell klassischer Zwillingsstudien nicht berücksichtigt werden, erfolgten zur Überprüfung obiger Annahme für einzelne Parameter weiterführende Analysen mittels der Berechnung von Intraklassen-Korrelationen, um daraus mittels der Falconer-Formeln die Bedeutung persönlicher Erfahrungen quantifizieren zu können. Es zeigten sich in den zu diesem Zweck durchgeführten Intraklassen-Korrelationen keine signifikanten Zusammenhänge für beide Zwillinggruppen hinsichtlich Empfindungs-

schwelle, Schmerzschwelle und Placeboanalgesie. Die Quantifizierung des Einflusses persönlicher Erfahrung im Sinne einer *non-shared environment*, berechnet nach den Falconer-Formeln, ergab für die Empfindungsschwelle 67,7 %, für die Schmerzschwelle 100 % und für die Placeboanalgesie 80 %.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Schmerzempfindlichkeit

Die in dieser Arbeit untersuchte Schmerzempfindlichkeit wird in der Literatur heterogen definiert, was seinen Ausdruck darin findet, dass in den publizierten Studien zur Quantifizierung der experimentellen Schmerzempfindlichkeit sowohl unterschiedliche Messgrößen als auch Untersuchungsprotokolle verwendet wurden, die sich beispielsweise in Dauer, Art und Ort der Stimulation unterscheiden, worauf auch verschiedene Autoren hinweisen (65, 67, 68).

In der vorliegenden Pilotstudie wurden Variablen ermittelt, welche verschiedene Komponenten der individuellen Schmerzempfindlichkeit repräsentieren: Empfindungsschwelle, Schmerzschwelle, VAS20-Temperatur, VAS50-Temperatur sowie die Schmerzreizbewertung auf der VAS. Empfindungs- und Schmerzschwelle wurden dabei als Grundparameter der Schmerzempfindlichkeit betrachtet, da sie als Messgrößen einer quantitativ sensorischen Testung der Schmerzempfindlichkeit, anglo-amerikanisch der *pain sensitivity*, gut etabliert sind (73). Aus der Schmerzschwelle wurde über die Bestimmung der VAS50-Temperatur und der VAS20-Temperatur zudem die Variable „Schmerzreizbewertung auf der VAS“ für die im Untersuchungsverlauf durchgeführten Stimulationsbedingungen bestimmt.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung zeigten weder für die monozygoten noch für die dizygoten Zwillingspaare einen signifikanten innerpaarlichen Zusammenhang für die Empfindungsschwelle als auch für die Hitzeschmerzschwelle. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die individuelle Empfindungs- und Schmerzschwelle nicht durch genetische oder gemeinsame Umwelteinflüsse, beispielsweise geteilte Lernerfahrungen, beeinflusst werden (61). Folglich kann, wie oben angeführt, angenommen werden, dass die Empfindungs- und die Schmerzschwelle durch nicht-geteilte Umwelteinflüsse, sogenannte *non-shared environment*, beeinflusst werden, wozu alle Formen von Individualerfahrungen zählen. Diese Einschätzung ist kongruent mit den

Ergebnissen der innerpaarlichen Analyse der Temperaturwerte VAS50 und VAS20, für die ebenfalls keine signifikanten innerpaarlichen Zusammenhänge für die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare vorlagen, und die als weitere Parameter der Schmerzempfindlichkeit in zusätzlichen Kalibrierungsmessungen erfasst wurden, um nachfolgend eine Schmerzreizbewertung zu ermöglichen. Die „Schmerzreizbewertung auf der VAS“ ist ein weiterer Parameter der Schmerzempfindlichkeit in der vorliegenden Studie, der unmittelbar die psychische Bewertungskomponente der individuellen Stimulations-temperaturen VAS50 und VAS20 abbildet. Auch hierfür fanden sich keine innerpaarlichen Zusammenhänge für die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass auch hierfür genetische Einflüsse oder gemeinsame Umwelterfahrungen keine Rolle spielen und stattdessen persönliche Erfahrungen ausschlaggebend sind.

Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Resultaten fanden Nielsen *et al.* (66) sowohl genetische als auch gemeinsame Umwelteinflüsse für die Modalitäten Kälte- und Hitzeschmerz. Etwa 60 % der Varianz des Kälteschmerzes aber nur 26 % der Varianz des Hitzeschmerzes war demnach genetisch vermittelt und letzterer nur knapp signifikant. Dies spricht dafür, dass eine Generalisierung der Bedeutung genetischer Einflüsse für die Schmerzempfindlichkeit zwischen verschiedenen Schmerzmodalitäten nicht möglich ist und der genetische Einfluss auf den Hitzeschmerz weit geringer ist als auf den Kälteschmerz. Eine mögliche Ursache der Diskrepanz hinsichtlich der Bedeutung genetischer Faktoren für die Schmerzempfindlichkeit zwischen der Studie von Nielsen *et al.* und der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass die experimentellen Methoden zur Bestimmung der Hitzeschmerzempfindlichkeit abweichend waren. Zwar untersuchten Nielsen *et al.* die Hitzeschmerzempfindlichkeit unter Anwendung der gleichen Thermode, welche auch in der vorliegenden Studie für die Stimulation verwendet wurde, jedoch gab es Abweichungen im methodischen Protokoll. So wurde von Nielsen *et al.* darauf verzichtet, eine individuelle Schmerzschwelle zu bestimmen. Stattdessen begannen die Stimulationen zur Ermittlung der *heat pain sensitivity* stets bei einer Temperatur von 43 °C und steigerten sich solange, bis der Stimulus auf einer von 0 bis 100 skalierten VAS über 50 lag, die Temperatur 50 °C erreichte oder der Proband vorzeitig abbrach. Auch die Häufigkeit der Stimulus-Applikation war unterschiedlich. Gemeinsam ist beiden Studien, dass der Hitzeschmerz nach jedem Stimulus auf einer VAS bewertet wurde, jedoch wurde der applizierte Schmerz bei Nielsen *et al.* über zwei VAS mit un-

terschiedlichen Bewertungsqualitäten erfasst (*pain discomfort* und *pain intensity*), wohingegen in der vorliegenden Studie diese Unterscheidung nicht getroffen wurde, sondern ausschließlich die empfundene Schmerzintensität erfasst wurde. Durch die duale Bewertung gelingt Nielsen *et al.* möglicherweise eine genauere Unterscheidung zwischen einer affektiven (*discomfort*) und sensorischen (*intensity*) Dimension von Schmerz (92). Die höhere Stichprobengröße bei Nielsen *et al.* von 92 Zwillingspaaren *versus* 24 Paare in dieser Pilotstudie ist eine denkbare Ursache dafür, dass sich dort genetische Einflüsse finden ließen. Inhaltlich relevant ist zudem, dass Nielsen *et al.* keine Placeboanalgesie durchführen, was die zweite Hauptfragestellung dieser Studie darstellt. Darüber hinaus wurden einige der in der vorliegenden Arbeit evaluierten Komponenten der Schmerzempfindlichkeit, beispielsweise die Empfindungsschwelle, von Nielsen *et al.* nicht ermittelt. Weiterhin muss bedacht werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Testtemperaturen für jeden Probanden einzeln berechnet wurden, was zu unterschiedlichen Stimulationsintensitäten innerhalb der Zwillingspaare geführt hat. Dies könnte Zusammenhänge innerhalb der Zwillingspaare maskiert haben.

Norbury *et al.* (67) fanden abweichend zu den hier gewonnenen Daten ebenfalls Hinweise für genetische Einflüsse auf die Schmerzempfindlichkeit. Sie kalkulierten einen signifikanten genetischen Einfluss von 53 % der Varianzaufklärung für die Hitzeschmerzschwelle. Für weitere in dieser Studie eingesetzte schmerzinduzierende Stimuli fanden die Autoren ebenfalls signifikante genetische Einflüsse auf die Schmerzempfindlichkeit, die zwischen 22 % und 55 % betragen. Auch im Vergleich zu der Studie von Norbury *et al.* waren die in der vorliegenden Arbeit gewählten experimentellen Methoden – insbesondere der Stimulationsmodus sowie die Stimulationsdauer – abweichend, was hinsichtlich der Evaluierung eines genetischen Einflusses auf die Schmerzempfindlichkeit relevant sein kann. Die Stichprobe in der Studie von Norbury *et al.* war mit 98 Zwillingspaaren (51 MZ und 47 DZ) größer als in der vorliegenden Arbeit, was die von den Autoren gefundenen genetischen Einflüsse auf die experimentelle Schmerzempfindlichkeit möglicherweise begünstigt. Allerdings beinhaltete die Studie im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit ausschließlich Messungen an weiblichen Probanden, sodass die Frage auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf männliche Probanden gestellt werden muss, was auch von den Autoren selbst kritisch angemerkt wird. Hinsichtlich des experimentellen Ablaufs in der Studie von Norbury *et al.* gibt es sowohl Abweichungen als auch Gemeinsamkeiten zu dieser Arbeit, die diskussionswürdig erscheinen: Die

Hitzeschmerzschwelle wurde ebenfalls über eine sich erwärmende Thermode bestimmt, die am Unterarm des Zwillingssprobanden befestigt wurde, wobei, um einen für die Messung kontinuierlichen Anpressdruck zu gewährleisten, ein Sphygmomanometer mit einem Druck von 20 mmHg verwendet wurde, was in dieser Arbeit keine Anwendung fand. Vergleichbar im Ablauf ist, dass die Probanden ebenfalls Probemessungen durchliefen, um sich mit der Erwärmung der Thermode vertraut zu machen. Wie auch in dieser Arbeit wurde die Schmerzschwelle als eine Temperatur definiert, bei welcher eine warme Empfindung zu einem schmerzhaften Hitzereiz umschlägt und bei deren Erreichen der Proband durch Tastendruck die Thermode zur Abkühlung brachte. In beiden Arbeiten betrug die Ausgangstemperatur 32 °C, wobei sich die Thermoden zur Schmerzschwellenbestimmung unterschiedlich schnell erwärmten. Nach einer standardisierten Instruktion über das experimentelle Procedere und einem Probelauf wurde die Schmerzschwelle drei Mal gemessen und daraus ein Mittelwert gebildet, der die für die weitere Messung relevante Hitzeschmerzschwelle repräsentiert, identisch zu dieser Studie. Es wurde folglich auch von Norbury *et al.* eine individuelle Hitzeschmerzschwelle bestimmt. Jedoch wurde im weiteren Verlauf anders verfahren, indem ausgehend von dieser individuellen Schmerzschwelle die Thermode bis auf eine nicht-individuelle Temperatur von 45 °C erwärmt und damit am Unterarm konstant über einen Zeitraum von 330 s stimuliert wurde. Das Protokoll umfasste zudem keine für das Placeboparadigma notwendigen Kalibrierungsmessungen. Im Gegensatz zu anderen Studien wurden die Zwillinge eines Paares in beiden Studien separat gemessen und nicht über die gemessene *heat pain sensitivity* oder Bewertungen des anderen Zwilling informiert. Hingegen umfasste es zusätzlich andere thermische, chemische und mechanische Stimulationsarten um Sensationen wie Allodynie zu untersuchen. Weiterhin wurde zusätzlich auf thermale Hyperalgesie getestet. In einem letzten Schritt fand zur Erfassung der Schmerzempfindlichkeit eine Testung mittels einer Iontophorese mit verschiedenen Lösungen statt. Somit fand in beiden Studien ein jeweils aufwendiges Protokoll Anwendung, jedoch mit nur teilweise identischen Stimulationsmodi und Kalkulationen von Zielparametern der Schmerzempfindlichkeit, was deren Vergleichbarkeit einschränkt. Nachdem die Messungen einmal für die genannte Kohorte von 98 Zwillingspaaren entsprechend des Versuchsprotokolls durchgeführt und signifikante genetische Einflüsse von 53 % für die Hitzeschmerzschwelle kalkuliert worden waren, führten die Autoren zur Überprüfung ihrer Ergebnisse eine Kontrollstudie mit demselben Versuchsablauf an

weiteren 160 Zwillingspaaren (74 MZ und 86 DZ) durch und fanden auch in der Wiederholungsstudie eine erbliche Komponente von 45 % für die Hitzeschmerzschwelle. Diese Wiederholungsmessung mit abermals signifikanten Ergebnissen für den genetischen Einfluss auf die Hitzeschmerzschwelle zeugt von einer guten Reliabilität des experimentellen Versuchsablaufs. Die erneute Verwendung des Protokolls der vorliegenden Studie zu einem späteren Zeitpunkt mit höherer Probandenzahl wäre eine gute Möglichkeit, die eigenen Ergebnisse ebenfalls zu überprüfen.

In einer Studie von Angst *et al.* (71) fand sich ebenfalls ein genetischer Einfluss auf die Schmerzempfindlichkeit, der 49 % der Varianz für die Kälteschmerztoleranz und 20 % für die Hitzeschmerzschwelle aufklärte. Letztere war bei mit der vorliegenden Arbeit in Teilen vergleichbarer Methodik statistisch nicht signifikant trotz einer höheren Probandenzahl als in der hier vorliegenden Arbeit. Das Ziel dieser Zwillingsstudie war es, den genetischen Einfluss und Umwelteinflüsse auf Schmerzempfindlichkeit und für analgetische Opiodeffekte bei bekannten interindividuellen Unterschieden abzuschätzen. Die Schmerzempfindlichkeit wurde dabei als Hitzeschmerzschwelle, Kälteschmerzschwelle sowie Kälteschmerztoleranz erfasst. Sowohl für die Beurteilung der analgetischen Opiodeffekte als auch der Schmerzempfindlichkeit wurden Hitzeschmerz aber auch Kälteschmerz appliziert, womit der Ablauf der Protokolle trotz einiger Übereinstimmungen weitgehende Differenzen aufweist. Die Probanden wurden bei Angst *et al.* verschiedenen Schmerzqualitäten (Hitze beziehungsweise Kälte) ausgesetzt, nachdem Ihnen in Anschluss an eine Baseline-Messung entweder zuerst Alfentanil oder eine NaCl-Lösung bei gleicher Instruktion infundiert wurde, sodass die NaCl-Bedingung ein Placebo darstellt. Die andere von Angst *et al.* erfasste Schmerzmodalität Kälte wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, sodass sich die Protokolle auch prinzipiell unterscheiden. Die Autoren beobachteten einen größeren genetischen Einfluss für Kälte- als für Hitzeschmerz, was mit anderen Studien übereinstimmt. Somit muss hinterfragt, ob sich in Folgestudien ein Design, welches zur Bestimmung genetischer Einflüsse auf die Schmerzempfindlichkeit und auf die Placeboanalgesie Kälte als Modalität betrachtet, besser geeignet ist. Jedoch sollte bedacht werden, dass anders als in dieser Arbeit Angst *et al.* im Rahmen ihres experimentellen Ablaufs auf die Verwendung eines Placebos durch Infusion einer NaCl-Lösung zurückgreifen, aber keine Placebowirkung mittels Konditionierung anstreben, um die Einflüsse von Genetik und Umwelt zu bestimmen, da dies nicht die Fragestellung ihrer Studie war. Durch eine Adaptation des Protokolls die-

ser Studie für Kälteschmerz könnte sich aufgrund der oben diskutierten Resultate der Studien von Nielsen *et al.* und Norbury *et al.* für Kälte als Schmerzmodalität ein genetischer Einfluss für Schmerzempfindlichkeit und Placeboanalgesie eventuell leichter finden lassen. Potentiell lassen sich die Unterschiede auch hier insbesondere durch Unterschiede in den Stichprobengrößen und im Versuchsablauf erklären: Der Hitzeschmerz wurde bei Angst *et al.* auch von einer Thermode am Unterarm des Zwillingsprobanden erzeugt, startete jedoch bei einer höheren Ausgangstemperatur und gleichem Ablauf des Temperaturanstiegs. Zudem waren die Interstimulus-Intervalle deutlich voneinander abweichend. Eine grundsätzliche Differenz zur vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass die affektive Komponente des Schmerzes für keine der untersuchten Bedingungen mittels VAS erfasst wurde. Lediglich die Temperaturveränderung unter den verschiedenen Bedingungen wurde registriert. Im Gegensatz zu den genannten Faktoren der Studiendesigns ergibt sich keinerlei Anhalt dafür, dass Charakteristika der Studienpopulation, insbesondere die Geschlechtsverteilung, für die unterschiedlichen Ergebnisse bedeutsam sind; beispielsweise überwog in beiden Populationen der Frauenanteil in ähnlicher Weise.

In einer Untersuchung von MacGregor *et al.* (93), bei der es sich um eine Zwillingsstudie an 609 weiblichen Zwillingspaaren – davon 269 Paare monozygot und 340 Paare dizygot – handelte, wurde die Druckschmerzschwelle als Ausdruck der Schmerzempfindlichkeit auf genetische sowie gemeinsame Umwelteinflüsse hin untersucht. Die Autoren fanden hierbei lediglich einen nicht signifikanten genetischen Einfluss von 10 % auf die Schmerzempfindlichkeit in Form der Druckschmerzschwelle, der prozentuale Einfluss gemeinsamer Umwelteinflüsse wurden dabei nicht kalkuliert. MacGregor *et al.* verwendeten zur Erfassung der *pain sensitivity* ein Testverfahren, bei dem mittels eines Druck-Dolorimeters in einer einmaligen Messung jedes Zwillings der Druck so lange erhöht wurde, bis der Proband seine Druckschmerzschwelle (*pressure pain threshold*) erreicht hatte und dies dem Versuchsleiter verbal mitteilte. Der Druck wurde dabei mittels des Messgerätes auf der Stirn ausgeübt. Es handelt sich in dieser Studie dementsprechend – neben Hitze- und Kälteschmerzempfindlichkeit – um eine weitere Schmerzmodalität, welche die Schmerzempfindlichkeit repräsentieren soll. Diese abweichende Art der Stimulation zur Erfassung der Schmerzempfindlichkeit lässt einen unmittelbaren Vergleich mit der Stimulationsart dieser Studie nicht zu. Auch bewerteten die Probanden innerhalb der Studie das Schmerzempfinden nach der Stimulation nicht wie in der

vorliegenden Studie auf einer VAS, was eine psychologische Bewertungskomponente außer Acht lässt, welche jedoch innerhalb dieser Arbeit einen wichtigen Indikator der Schmerzempfindlichkeit ausmacht. Weiterhin ist hervorzuheben, dass die Schmerzschwelle von MacGregor *et al.* nur nach einer Stimulation bestimmt wurde – anders als in der vorliegenden, in der die individuelle Schmerzschwelle über mehrere Messungen ermittelt wurde, was in der Regel reliabler ist. Eine weitere Schwäche der Studie von MacGregor *et al.* ist, dass beide Zwillinge sich während der Messung im selben Raum befanden, was die Ergebnisse insofern beeinflusst haben könnte, als der jeweils nicht gemessene Zwilling schon während der Messung des ersten Zwilling durch Beobachtung des Untersuchungsprotokolls in seiner Schmerzempfindlichkeit beeinflusst worden sein könnte. Dennoch ist es bemerkenswert, dass übereinstimmend mit den Studienergebnissen dieser Arbeit in der Studie von MacGregor *et al.* trotz einer wesentlich höheren Stichprobengröße der genetische Einfluss auf die Schmerzempfindlichkeit prozentual nur gering ausfällt und nicht signifikant ist. Obwohl kein signifikanter genetischer Einfluss für Druckschmerz gefunden wurde, merkten MacGregor *et al.* schon 1997 an, dass die zu vernachlässigenden genetischen Einflüsse auf Druckschmerz nicht ausschließen, dass für andere Schmerzqualitäten genetische Faktoren von größerer Relevanz sein könnten. Diese Vermutung bestätigte sich dann zu einem späteren Zeitpunkt in den oben genannten Studien von Norbury *et al.*, Nielsen *et al.* und Angst *et al.* Auch erwähnen die Autoren, dass keine Methode zur Messung von Schmerzschwelle oder Schmerztoleranz ideal ist, was angesichts der diskutierten Studien einschließlich dieser mit ihren Abweichungen in betrachteter Schmerzart und heterogenen Untersuchungsprotokollen plausibel erscheint. Insgesamt kommen MacGregor *et al.* zu dem Schluss, dass gelerntes Verhalten eine wichtigere Determinante der Schmerzempfindlichkeit darstellt als genetische Einflüsse, was auch mit den vorliegenden Ergebnissen übereinstimmt.

Da in keiner dieser vier Zwillingstudien, welche mittels experimenteller Methoden den Einfluss genetischer Faktoren auf die experimentelle Schmerzempfindlichkeit für Hitze untersucht haben, die Empfindungsschwelle sowie die VAS50- oder VAS20-Temperatur als Dimensionen der Schmerzempfindlichkeit evaluiert wurden, ist ein Vergleich der hier vorgelegten Ergebnisse für diese Parameter mit der Literatur nicht möglich. Auch für die Variable „Schmerzreizbewertung auf der VAS“ liegen keine vergleichbaren Studien vor.

4.2.2 Konditionierung und Placeboanalgesie

Konditionierung

In Anlehnung an das angewandte Hitzeschmerzparadigma von Eippert *et al.* (72) wurde in der vorliegenden Pilotstudie eine Konditionierung der Zwillingsprobanden angestrebt. Die mediane Bewertung der Schmerzreize aller Zwillinge auf der VAS am nicht-dominanten Arm verringerte sich signifikant von der Basiscreme-Anwendung zur Emla-Applikation mit gleichzeitiger Temperaturreduktion, was die gewünschte Wirkung der Konditionierung widerspiegelt. Dieser Effekt der Konditionierungsprozedur war sowohl für die Gesamtkohorte der Zwillinge als auch separat betrachtet für die mono- und die dizygoten feststellbar. Demnach war das in der Studie angewandte Vorgehen zur Erzeugung einer Konditionierung für die nachfolgend angestrebte Induktion einer Placeboanalgesie gut geeignet.

Da eine Hauptfragestellung der Arbeit war, inwieweit Placeboanalgesie durch genetische Einflüsse bestimmt wird, und sich durch das verwendete Paradigma für die Konditionierung eine signifikante Wirkung erzeugen ließ, wurde auch für diese der innerpaarliche Zusammenhang getestet, um dadurch Rückschlüsse auf Einflüsse von Genetik und Umweltfaktoren auf diesen Placebomechanismus ziehen zu können. Jedoch fand sich weder für die monozygoten noch die dizygoten Zwillingspaare ein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang für die Konditionierung. Das deutet darauf hin, dass die placeboanalgetische Konditionierung nicht durch genetische Faktoren oder gemeinsame Umwelteinflüsse bestimmt wird, sondern dass hierfür primär persönliche Erfahrungen im Sinne einer *non-shared environment* ausschlaggebend sind. In der vorliegenden Untersuchung wurde Konditionierung im Rahmen eines placeboanalgetischen Paradigmas erstmals auf genetische Faktoren untersucht, weshalb ein Vergleich mit anderen diesbezüglichen Studiendaten nicht möglich ist.

Placeboanalgesie

Nach der Konditionierungsprozedur am nicht-dominanten Arm fand die Fortführung des experimentellen Hitzeschmerzparadigmas am dominanten Arm statt, um die Placeboanalgesie zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass es auch am dominanten Arm bei identischen Stimulationstemperaturen zu einer signifikanten Abnahme der Schmerzreizbewertung auf der VAS von der Basiscreme- zur Emla-Creme-Anwendung kam, was die Placeboanalgesie widerspiegelt. Es kam in dieser Studie sowohl für die Ge-

samtstichprobe der Zwillinge als auch separat für die beiden Gruppen der monozygoten und dizygoten Zwillinge betrachtet zu einer erfolgreichen Placeboanalgesie.

Um einschätzen zu können, ob entsprechend einer der beiden Hauptfragestellungen die Placeboanalgesie genetischen und Umwelteinflüssen unterliegt, wurden auch für diese innerpaarliche Zusammenhänge für die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare berechnet. Hierbei fand sich weder für die monozygoten noch die dizygoten Zwillingspaare ein signifikantes Ergebnis. Diese Daten deuten darauf hin, dass der Placeboanalgesie keine genetischen Einflüsse oder gemeinsamen Umwelteinflüsse zu Grunde liegen. Dies legt nahe, dass persönliche Erfahrungen hierfür bedeutsam sind. Ein direkter Vergleich mit anderen Studien, deren primäres Ziel es ist, den genetischen Einfluss auf die Placeboanalgesie festzustellen, ist nur eingeschränkt möglich, da diesbezüglich nahezu keine Daten vorliegen. Die bereits diskutierte Studie von Angst *et al.* (71) ist die einzig bekannte Untersuchung, in der genetische Einflüsse auf die Schmerzempfindlichkeit und auf analgetische Opioideffekte sowie bei einer Subgruppe von Zwillingen auch placeboanalgetische Effekte untersucht wurden. Hierbei fanden sich im Vergleich zu den Wirkungen des Opioids nur geringe, aber für einige Parameter signifikante Placeboeffekte im Sinne einer Placeboanalgesie: Die mediane Hitzeschmerzschwelle stieg unter NaCl-Gabe signifikant um 0,2 °C an und um 1,5 °C unter Alfentanil. Auf die Kälteschmerzparameter hatte die Placeboanwendung keine günstigen signifikanten Effekte. Angesichts der inkonsistenten Wirkungen der NaCl-Infusion auf die verschiedenen Parameter der beiden Schmerzqualitäten werteten die Autoren die Resultate insgesamt als Hinweis auf fehlende analgetische Placebowirkungen unter diesen experimentellen Bedingungen. Möglicherweise wurde aus diesem Grund von den Autoren die durch genetische Einflüsse aufgeklärte Varianz der Placeboanalgesie für die Hitzeschmerzempfindlichkeit nicht kalkuliert und berichtet. Aktuell liegen dementsprechend keine bekannten Studiendaten aus Zwillingstudien über den genetischen Anteil von placeboanalgetischen Effekten vor.

4.2.3 Erwartung und Wunsch

Erwartung

Die Erwartung ist neben dem Lernen der zweite bekannte Placebomechanismus (2). Darüber hinaus können Erwartungen wie auch Wünsche – neben kognitiven Bewertungen und Wahrscheinlichkeitsschätzungen – mit einem emotionalen Zustand (*emotional*

state) verbunden sein, der einen Einfluss auf Placeboeffekte einschließlich der Placeboanalgesie haben kann (94, 95). Aus diesem Grund wurden Erwartung und Wunsch hinsichtlich der Wirksamkeit der verwendeten Cremes quantifiziert. Wie vermutet war die Erwartung an die Wirksamkeit der Emla-Creme, welche als schmerzreduzierende Creme angekündigt war, signifikant größer als an die Wirksamkeit der Basiscreme. Kongruent dazu war der Wunsch nach Wirksamkeit für die Emla-Creme ebenfalls signifikant größer als für die Basiscreme.

Auch für den Placebomechanismus Erwartung wurde durch Bestimmung des innerpaarlichen Zusammenhangs beider Zwillingsgruppen geprüft, ob genetische Einflüsse oder Umwelteinflüsse bedeutsam sind. Allerdings fand sich kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang hinsichtlich der Erwartungen an die Wirksamkeit der Basiscreme oder der Emla-Creme für beide Zwillingsgruppen. Dies lässt die Interpretation zu, dass die Erwartung als Mechanismus und emotionaler Einfluss von Placeboeffekten nicht durch erbliche Faktoren und Umwelteinflüsse relevant beeinflusst wird. Somit spielen vermutlich auch hier Individualerfahrungen die wichtigere Rolle.

Wunsch

Das Gleiche ließ sich für den Wunsch nach Wirksamkeit von Basis- und Emla-Creme feststellen, da auch hier kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang für die monozygoten und dizygoten Zwillingspaare bestand. Demnach erscheint der Wunsch als ein die Placeboanalgesie potentiell modulierender Emotionszustand ebenfalls nicht relevant durch Genetik und geteilte Umwelteinflüsse beeinflusst. Soweit bekannt gibt es bisher keine Studie, in der die Bedeutung von Erwartung oder Wunsch im Rahmen eines placeboanalgetischen Paradigmas auf genetische Einflüsse hin untersucht wurden.

4.2.4 Zusammenhänge zwischen Placeboanalgesie und Erwartung und Wunsch sowie Konditionierung

Da eine Placeboanalgesie generiert wurde, hierbei jedoch keine genetischen Einflüsse oder gemeinsame Umwelteinflüsse prägend zu sein schienen, sondern die Placeboanalgesie hauptsächlich auf persönliche Erfahrungen zurückzuführen war, wurde in einem nächsten Schritt untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dieser und der berechneten Erwartung oder dem berechneten Wunsch an die Wirksamkeit der beiden

Creμες vorlag. Dies erfolgte, da Erwartung und Wunsch in der oben erläuterten Weise Placeboeffekte induzieren und modulieren können.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang, weder zwischen Placeboanalgesie und Erwartung noch zwischen Placeboanalgesie und Wunsch. Diese Testung erfolgte ausschließlich für die Gesamtkohorte der Zwillinge ($n = 48$) und nicht für die nach Zygote unterschiedenen Zwillingspaare, da zwar kein signifikanter innerpaarlicher Zusammenhang der Placeboanalgesie bestand, jedoch trotz fehlender genetischer Einflüsse darauf eine solche induziert wurde. Dies ist diskrepant zu anderen Studien, in denen sich Einflüsse von Erwartung und Wunsch auf die Placeboanalgesie gezeigt haben (94, 95).

Bei der Testung der Gesamtkohorte auf einen Zusammenhang zwischen Konditionierung und Placeboanalgesie fand sich, dass diese nicht signifikant korrelierten. Da, wie in anderen Studien gezeigt, die Konditionierung als Lernform den zweiten wichtigen Placebomechanismus darstellt (8-10), und in der vorliegenden Studie eine Placeboanalgesie generiert werden konnte, wäre ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden denkbar gewesen. Die hier vorliegenden Daten sprechen dafür, dass in diesem experimentellen Paradigma die erfolgreiche Konditionierung eine zwar notwendige, aber allein nicht hinreichende Voraussetzung der Placeboanalgesie darstellt.

4.2.5 Intraklassen-Korrelationen und Bestimmung der Einflüsse von Erbllichkeit, gemeinsamer und nicht-geteilter Umwelt mittels der Falconer-Formeln

Notwendig für die Kalkulation der prozentualen Anteile von genetischen Einflüssen und Umwelteinflüssen ist laut Boomsma *et al.* (61) ein größerer innerpaarlicher Zusammenhang der monozygoten als der dizygoten Zwillingspaare, da sonst negative Prozentwerte genetischer Einflüsse resultieren. Zudem nutzen Boomsma *et al.* zwar Anteile der Falconer-Formeln zur Bestimmung erblicher Faktoren sowie von Umwelteinflüssen, jedoch werden persönliche Erfahrungen von den Autoren nicht kalkuliert. Die persönliche Erfahrung (*non-shared environment*) schien jedoch aufgrund der oben genannten Ergebnisse der wichtigste Einflussfaktor auf die Schmerzempfindlichkeit und die Placeboanalgesie zu sein, da weder für die monozygoten noch für die dizygoten Zwillingspaare signifikante innerpaarliche Zusammenhänge bestanden. Um nun die Größe des Einflusses persönlicher Erfahrungen, welche sich in dieser Arbeit als der hauptsächlichste Einflussfaktor auf Schmerzempfindlichkeit und Placeboanalgesie zeigten, quantifizieren

zu können, wurde als weiteres Analyseverfahren auf die Berechnung von Intraklassen-Korrelationen (ICCs) (84, 86) für die Grundparameter der Schmerzempfindlichkeit, also die Empfindungs- und Schmerzschwelle, sowie die Placeboanalgesie zurückgegriffen.

Über die ICCs konnte mittels der Falconer-Formeln (87-89) ein genetischer Einfluss von 64,6 % auf die Empfindungsschwelle kalkuliert werden. Faktoren gemeinsamer Umwelt ergaben einen rechnerischen Einfluss von -32,3 % auf die Empfindungsschwelle (siehe Kapitel 3.9). Dieser Wert wurde aufgrund des negativen Vorzeichens als fehlender Zusammenhang interpretiert und daher als ein Einfluss gemeinsamer Umwelt von 0 % auf die Empfindungsschwelle gewertet. Diese Interpretation ist sinnvoll, da ein negativer prozentualer Anteil des Umwelteinflusses auf die Empfindungsschwelle nach dem Konzept der ICCs bedeuten würde, dass sich die Zwillinge eines Paares untereinander mehr voneinander unterschieden als zur Gesamtgruppe (84, 85). Der Anteil persönlicher Erfahrungen auf die Empfindungsschwelle ergab mittels der Falconer-Formeln einen errechneten prozentualen Anteil von 67,7 % (siehe Kapitel 3.9). Da dieser prozentuale Einfluss nicht stimmig interpretiert werden konnte, weil sich sonst bei einem als 0 % gewertetem Einfluss gemeinsamer Umwelt und 64,6 % genetischer Einfluss ein Gesamtwert von über 100 % ergeben hätte, wurde der sich ergebende Restanteil von 32,3 % als genetischer Einfluss gewertet, bei einem errechneten prozentualen Anteil von 67,7 % persönlicher Erfahrung und gewerteter 0 % gemeinsamer Umwelteinflüsse auf die Empfindungsschwelle. Diese Interpretation der Restanteile zugunsten persönlicher Erfahrungen erschien naheliegend, da sie mit den Ergebnissen der nachfolgend diskutierten Schmerzschwelle kongruent ist.

Für die Schmerzschwelle fand sich nach Bestimmung der Intraklassen-Korrelationen mittels der Falconer-Formeln ein errechneter genetischer Einfluss auf die Schmerzschwelle von 0 %. Für die Schmerzschwelle betrug der Einfluss gemeinsamer Umwelt ebenfalls 0 %, sodass persönliche Erfahrungen die Schmerzschwelle zu 100 % beeinflussen.

Beim Einsetzen der Intraklassen-Korrelationen in die Falconer-Formeln ließ sich für die Placeboanalgesie ein genetischer Einfluss von 40 % darauf errechnen. Die Formel zur Bestimmung gemeinsamer Umwelteinflüsse ergab einen Einfluss von -20 % auf die Placeboanalgesie. Dieser negative Prozentwert ließ sich als Einfluss gemeinsamer Umwelt nicht schlüssig interpretieren, sodass der errechnete Wert so gewertet wurde,

dass 0 % der gemeinsamen Umwelt einen Einfluss auf die Placeboanalgesie hatten. Mittels der Formel nach Falconer zur Kalkulation des Einflusses persönlicher Erfahrungen wurde ein prozentualer Anteil von 80 % errechnet. Da jedoch die errechneten Prozentwerte für den genetischen Einfluss auf die Placeboanalgesie mit 40 % und der Einfluss persönlicher Erfahrungen darauf mit 80 % errechnet wurden, was in der Summe einen nicht zulässigen Prozentsatz von über 100 % ergeben würde, wurde ein sich ergebender Restanteil von 20 % als genetischer Einfluss gewertet, bei einem mittels der Falconer-Formeln errechneten persönlichen Einfluss auf die Placeboanalgesie von 80 % und einem als 0 % gewertetem Anteil gemeinsamer Umwelt. Auch hier ist diese Interpretation der Restanteile zugunsten persönlicher Erfahrungen naheliegend, da sie mit dem Resultat eines errechneten Einflusses von 100 % für nicht-geteilte Umwelteinflüsse auf die Schmerzschwelle kongruent ist.

Bei den hier erfolgten Berechnungen von prozentualen Anteilen für den Einfluss von Genetik, geteilter Umwelt und persönlichen Erfahrungen ist die fehlende Signifikanz der Studienergebnisse zu beachten. Sowohl bei den innerpaarlichen Analysen der untersuchten Parameter als auch bei den Intraklassen-Korrelationen und der hiermit analysierten Variablen fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge. Obwohl sich mit Hilfe der ICCs durch Anwendung der Falconer-Formeln nicht nur die prozentualen Anteile der persönlichen Erfahrungen berechnen ließen, sondern auch prozentuale Einflüsse von Genetik und gemeinsamer Umwelt abgeschätzt werden konnten, beruhen diese auf nicht signifikanten ICCs. Dies ist bei der Einschätzung der Validität der Ergebnisse als kritischer Hinweis zu vermerken, auch wenn sich dieses Vorgehen bei der Auswertung von Zwillingsdaten in der Literatur wiederholt findet (65, 71, 90, 91). So werden hier trotz fehlender Signifikanz prozentuale Anteile genetischer Faktoren sowie gemeinsamer und nicht-gemeinsamer Umwelteinflüsse für zahlreiche Parameter, unter anderem für die Hitzeschmerzschwelle, bestimmt.

4.3 Kritische Wertung und Schlussfolgerung

4.3.1 Schmerzempfindlichkeit

Die Diskrepanz zu Beobachtungen anderer Studien, in denen ein Einfluss von Genetik und gemeinsamer Umwelt auf die Schmerzempfindlichkeit identifiziert wurde, ist potentiell durch verschiedene Faktoren erklärbar: Die Größe der in der vorliegenden Studie untersuchten Zwillingspopulation ist geringer als in anderen thematisch vergleichbaren Untersuchungen, was für die Signifikanzberechnung relevant sein könnte. Dies ist als alleinige Erklärung aber nicht unbedingt überzeugend, denn in der vorliegenden Pilotstudie ließen sich mit dieser Stichprobengröße sowohl eine statistisch signifikante Konditionierung als auch eine ebensolche Placeboanalgesie erzeugen.

Unterschiede zwischen den Zwillingsgruppen hinsichtlich demographischer oder anderer Faktoren, wie beispielsweise der Empfindungsschwelle, welche störende Einflüsse auf die Resultate im verwendeten experimentellen Paradigma haben könnten, lagen nicht vor und kommen somit als Erklärung dafür, dass keine signifikanten genetischen Einflüsse auf die Schmerzempfindlichkeit gefunden wurden, nicht in Betracht.

Eine wesentliche Rolle für die Diskrepanz dieser Daten zu anderen Studien hinsichtlich des Einflusses von Genetik und Umwelt auf die Schmerzempfindlichkeit könnten methodische Unterschiede spielen. So messen, wie oben dargestellt, unterschiedliche Autoren die Schmerzempfindlichkeit auf verschiedene Weise, sowohl hinsichtlich der Schmerzmodalität (Kälte, Hitze, Druck) als auch der erfassten quantitativen Parameter. Weiterhin ist von Bedeutung, dass die verwendeten experimentellen Protokolle im Ablauf variieren. Folglich wäre ein einheitlicher Modus der Stimulation (Reizart, -intensität, -dauer) und der Erfassung von Schmerz (Schwelle, Bewertung, Frequenz) erstrebenswert, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Studien zur Schmerzempfindlichkeit zu gewährleisten. Für zukünftige Untersuchungen ist zudem zu erwägen, die Tageszeit der Messungen von Zwillingspaaren zu synchronisieren, da tageszeitliche Schwankungen in der Schmerzempfindlichkeit beschrieben sind. Ebenso fehlt eine einheitliche Definition von Schmerzempfindlichkeit abbildenden Parametern.

4.3.2 Placeboanalgesie

Hinsichtlich des in der vorliegenden Untersuchung nicht nachweisbaren Einflusses von genetischen Faktoren auf die Placeboanalgesie gelten die zur Schmerzempfindlichkeit angeführten Kritikpunkte nur eingeschränkt. Das Paradigma ist zur Erzeugung einer Placeboanalgesie gut etabliert. Es wurde jedoch zuvor noch nicht in einer Zwillingsstudie angewendet, um die Rolle von Genetik und Umwelt für die Placeboanalgesie – oder die Schmerzempfindlichkeit – zu eruieren. Vergleichsdaten zur Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit, welcher genetische Einfluss besteht für die Placeboanalgesie, mit diesem konkreten Design fehlen deshalb. Darüber hinaus ist die Datenlage zur Bedeutung von Genetik und Umwelt für die Placeboanalgesie *per se* limitiert, denn in der vorliegenden Pilotstudie wurde dieser Fragestellung erstmals als primäres Studienziel nachgegangen. Nur in einer weiteren Studie wurde der genetische Anteil von placeboanalgetischen Effekten adressiert, jedoch nicht im Sinne einer direkten Fragestellung evaluiert (71).

4.3.3 Ausblick

In der Zusammenschau sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit nicht für einen relevanten Einfluss von genetischen Faktoren und den einer gemeinsamen Umwelt auf die Schmerzempfindlichkeit und die Placeboanalgesie. Vielmehr scheinen sowohl für die Schmerzempfindlichkeit als auch für die Placeboanalgesie persönliche Erfahrungen, in der Literatur als *non-shared environment* bezeichnet, bestimmend zu sein. In Anbetracht dieser Studie sowie der von MacGregor *et al.* und den dazu widersprüchlichen Studien von Nielsen *et al.*, Norbury *et al.* sowie Angst *et al.* mit dazu divergenten Resultaten hinsichtlich der bestimmenden Faktoren, ist der bestimmende Einfluss für Schmerzempfindlichkeit nicht abschließend geklärt. Die vorliegende an einer Zwillingspopulation durchgeführte Pilotstudie hat erstmalig den genetischen Einfluss auf die Placeboanalgesie experimentell untersucht. Die gewonnenen Daten liefern dementsprechend neue Erkenntnisse über die Bedeutung von Genetik, gemeinsamer Umwelt und persönlichen Erfahrungen für die Placeboanalgesie.

5. Literaturverzeichnis

1. Rief W, Bingel U, Schedlowski M, Enck P. Mechanisms involved in placebo and nocebo responses and implications for drug trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;90(5):722-6.
2. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(3):191-204.
3. Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacological reviews*. 2015;67(3):697-730.
4. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine*. 2002;347(2):81-8.
5. Enck P, Klosterhalfen S, Zipfel S. Acupuncture, psyche and the placebo response. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2010;157(1-2):68-73.
6. Kienle GS, Kiene H. The powerful placebo effect: fact or fiction? *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(12):1311-8.
7. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 2008;59(2):195-206.
8. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, Canbay AE, Michel MC, Heemann U, Schedlowski M. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002;16(14):1869-73.
9. Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain*. 2007;128(1-2):31-9.
10. Kunz M, Rainville P, Lautenbacher S. Operant conditioning of facial displays of pain. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(5):422-31.

11. Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in attention-deficit hyperactivity disorder? *Journal of developmental and behavioral pediatrics* : JDBP. 2010;31(5):369-75.
12. Kessner S, Forkmann K, Ritter C, Wiech K, Ploner M, Bingel U. The effect of treatment history on therapeutic outcome: psychological and neurobiological underpinnings. *PloS one*. 2014;9(9):e109014.
13. Bandura A. *Social learning theory*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall; 1977.
14. Hunter T, Siess F, Colloca L. Socially induced placebo analgesia: a comparison of a pre-recorded versus live face-to-face observation. *European journal of pain (London, England)*. 2014;18(7):914-22.
15. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2009;144(1-2):28-34.
16. Miller FG, Colloca L, Kaptchuk TJ. The placebo effect: illness and interpersonal healing. *Perspectives in biology and medicine*. 2009;52(4):518-39.
17. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2004;3(11):679-84.
18. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuirheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science translational medicine*. 2011;3(70):70ra14.
19. Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2011;366(1572):1859-69.
20. Kirsch I, Kong J, Sadler P, Spaeth R, Cook A, Kaptchuk T, Gollub R. Expectancy and Conditioning in Placebo Analgesia: Separate or Connected Processes? *Psychology of consciousness (Washington, DC)*. 2014;1(1):51-9.
21. Weimer K, Enck P, Klosterhalfen S. Geschlechtseffekte bei der Placeboresponse. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*. 2010;19(3-4):146-53.
22. Weimer K, Colloca L, Enck P. Age and sex as moderators of the placebo response - an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. *Gerontology*. 2015;61(2):97-108.

23. Parellada M, Moreno C, Moreno M, Espliego A, de Portugal E, Arango C. Placebo effect in child and adolescent psychiatric trials. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2012;22(11):787-99.
24. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, Schwille-Kiuntke J, Klosterhalfen S, Enck P. Placebo effects in children: a review. *Pediatric research*. 2013;74(1):96-102.
25. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1257-69.
26. Rutherford BR, Sneed JR, Roose SP. Does study design influence outcome?. The effects of placebo control and treatment duration in antidepressant trials. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2009;78(3):172-81.
27. Geers AL, Wellman JA, Fowler SL, Helfer SG, France CR. Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2010;11(11):1165-71.
28. Flaten MA, Aslaksen PM, Lyby PS, Bjorkedal E. The relation of emotions to placebo responses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2011;366(1572):1818-27.
29. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Deykin A, Wayne PM, Lasagna LC, Epstein IO, Kirsch I, Wechsler ME. Do "placebo responders" exist? *Contemporary clinical trials*. 2008;29(4):587-95.
30. Horing B, Weimer K, Muth ER, Enck P. Prediction of placebo responses: a systematic review of the literature. *Frontiers in psychology*. 2014;5:1079.
31. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(5):285-94.
32. Furmark T, Appel L, Henningsson S, Ahs F, Faria V, Linnman C, Pissiota A, Frans O, Bani M, Bettica P, Pich EM, Jacobsson E, Wahlstedt K, Orelund L, Langstrom B, Eriksson E, Fredrikson M. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *The Journal of*

neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2008;28(49):13066-74.

33. Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, Ziogas DC, Douaiher J, Jensen KB, Conboy LA, Kelley JM, Kokkotou E, Kaptchuk TJ. Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. PloS one. 2012;7(10):e48135.

34. Pecina M, Love T, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. Effects of the Mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2015;40(4):957-65.

35. Pecina M, Martinez-Jauand M, Hodgkinson C, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. FAAH selectively influences placebo effects. Molecular psychiatry. 2014;19(3):385-91.

36. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. Lancet (London, England). 1978;2(8091):654-7.

37. Bingel U. [Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia : functional imaging findings]. Schmerz (Berlin, Germany). 2010;24(2):122-9.

38. Pollo A, Vighetti S, Rainero I, Benedetti F. Placebo analgesia and the heart. Pain. 2003;102(1-2):125-33.

39. Ronel J, Mehilli J, Ladwig KH, Blattler H, Oversohl N, Byrne RA, Bauer A, Schneider S, Linde K, Henningsen P, Lahmann C, Noll-Hussong M, Meissner K. Effects of verbal suggestion on coronary arteries: results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography. American heart journal. 2011;162(3):507-11.

40. Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. The European journal of neuroscience. 1999;11(2):625-31.

41. Kemeny ME, Rosenwasser LJ, Panettieri RA, Rose RM, Berg-Smith SM, Kline JN. Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon. The Journal of allergy and clinical immunology. 2007;119(6):1375-81.

42. Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*. 2007;127(1-2):63-72.
43. Elsenbruch S, Kotsis V, Benson S, Rosenberger C, Reidick D, Schedlowski M, Bingel U, Theysohn N, Forsting M, Gizewski ER. Neural mechanisms mediating the effects of expectation in visceral placebo analgesia: an fMRI study in healthy placebo responders and nonresponders. *Pain*. 2012;153(2):382-90.
44. Meissner K. Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *Journal of psychosomatic research*. 2009;66(5):391-8.
45. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(10):4315-23.
46. Goebel MU, Meykadeh N, Kou W, Schedlowski M, Hengge UR. Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2008;77(4):227-34.
47. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(1):122-9.
48. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(5):728-37.
49. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science (New York, NY)*. 2001;293(5532):1164-6.
50. Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, de la Fuente-Fernandez R, Phillips AG, Stoessl AJ. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(8):857-65.

51. Hadjistavropoulos T, Craig KD. Pain: Psychological perspectives. London: Lawrence Erlbaum Associates; 2004.
52. Hadjistavropoulos T, Craig KD, Duck S, Cano A, Goubert L, Jackson PL, Mogil JS, Rainville P, Sullivan MJL, Williams ACC, Vervoort T, Fitzgerald TD. A biopsychosocial formulation of pain communication. *Psychological bulletin*. 2011;137(6):910-39.
53. Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature medicine*. 2010;16(11):1277-83.
54. Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain--an ERP study. *Pain*. 2011;152(10):2405-12.
55. Horing B, Weimer K, Muth ER, Enck P. Prediction of Symptom Change in Placebo Versus No-Treatment Group in Experimentally Induced Motion Sickness. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2015;40(3):163-72.
56. Morton DL, Watson A, El-Dereby W, Jones AK. Reproducibility of placebo analgesia: Effect of dispositional optimism. *Pain*. 2009;146(1-2):194-8.
57. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia--imaging a shared neuronal network. *Science (New York, NY)*. 2002;295(5560):1737-40.
58. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science (New York, NY)*. 2004;303(5661):1162-7.
59. Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(26):11056-61.
60. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nature medicine*. 2011;17(10):1228-30.
61. Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nature reviews Genetics*. 2002;3(11):872-82.
62. Stahl MK, El-Metwally AA, Mikkelsen MK, Salminen JJ, Pulkkinen LR, Rose RJ, Kaprio JA. Genetic and environmental influences on non-specific neck pain in early

adolescence: a classical twin study. *European journal of pain* (London, England). 2013;17(6):791-8.

63. Bell JT, Loomis AK, Butcher LM, Gao F, Zhang B, Hyde CL, Sun J, Wu H, Ward K, Harris J, Scollen S, Davies MN, Schalkwyk LC, Mill J, Williams FM, Li N, Deloukas P, Beck S, McMahon SB, Wang J, John SL, Spector TD. Differential methylation of the TRPA1 promoter in pain sensitivity. *Nature communications*. 2014;5:2978.

64. Godfrey KM, Strachan E, Dansie E, Crofford LJ, Buchwald D, Goldberg J, Poeschla B, Succop A, Noonan C, Afari N. Salivary cortisol and cold pain sensitivity in female twins. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2014;47(2):180-8.

65. Afari N, Mostoufi S, Noonan C, Poeschla B, Succop A, Chopko L, Strachan E. C-reactive protein and pain sensitivity: findings from female twins. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2011;42(2):277-83.

66. Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain*. 2008;136(1-2):21-9.

67. Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, Spector TD, McMahon SB. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 11):3041-9.

68. Vassend O, Roysamb E, Nielsen CS. Dental anxiety in relation to neuroticism and pain sensitivity. A twin study. *Journal of anxiety disorders*. 2011;25(2):302-8.

69. Vassend O, Roysamb E, Nielsen CS. Five-factor personality traits and pain sensitivity: a twin study. *Pain*. 2013;154(5):722-8.

70. Godfrey KM, Herbert M, Strachan E, Mostoufi S, Crofford LJ, Buchwald D, Poeschla B, Succop A, Afari N. Dexamethasone-suppressed Salivary Cortisol and Pain Sensitivity in Female Twins. *The Clinical journal of pain*. 2017;33(3):246-53.

71. Angst MS, Phillips NG, Drover DR, Tingle M, Ray A, Swan GE, Lazzeroni LC, Clark JD. Pain sensitivity and opioid analgesia: a pharmacogenomic twin study. *Pain*. 2012;153(7):1397-409.

72. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, Buchel C. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 2009;63(4):533-43.
73. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-43.
74. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. 1999;83(2):147-56.
75. Busjahn A. HealthTwiSt: the Berlin Twin Registry for health research. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2013;16(1):163-6.
76. Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Manual und Testunterlagen. 2nd ed. Karlsruhe: Pfizer; 2002.
77. Goldsmith HH. A zygosity questionnaire for young twins: a research note. *Behavior genetics*. 1991;21(3):257-69.
78. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
79. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45-56.
80. Buckley MM, Benfield P. Eutectic lidocaine/prilocaine cream. A review of the topical anaesthetic/analgesic efficacy of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA). *Drugs*. 1993;46(1):126-51.
81. Huang W, Vidimos A. Topical anesthetics in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;43(2 Pt 1):286-98.

82. Lander J, Hodgins M, Nazarali S, McTavish J, Ouellette J, Friesen E. Determinants of success and failure of EMLA. *Pain*. 1996;64(1):89-97.
83. Ehrenstrom-Reiz G, Reiz S, Stockman O. Topical anaesthesia with EMLA, a new lidocaine-prilocaine cream and the Cusum technique for detection of minimal application time. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1983;27(6):510-2.
84. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological bulletin*. 1979;86(2):420-8.
85. Wirtz M, Caspar F. Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität: Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Zuverlässigkeit von Einschätzungen mittels Kategoriensystemen und Ratingskalen. 1st ed. Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 2002.
86. McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological Methods*. 1996;1(1):30-46.
87. Falconer DS. Introduction to quantitative genetics. New York: The Ronald Press Co.; 1960.
88. Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Annals of Human Genetics*. 1965;29(1):51-76.
89. Gordon H, Trier Moller F, Andersen V, Harbord M. Heritability in inflammatory bowel disease: from the first twin study to genome-wide association studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(6):1428-34.
90. Djordjevic J, Zhurov AI, Richmond S. Genetic and Environmental Contributions to Facial Morphological Variation: A 3D Population-Based Twin Study. *PloS one*. 2016;11(9):e0162250.
91. Nielsen CS, Knudsen GP, Steingrimsdottir OA. Twin studies of pain. *Clinical genetics*. 2012;82(4):331-40.
92. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science (New York, NY)*. 2000;288(5472):1769-72.
93. MacGregor AJ, Griffiths GO, Baker J, Spector TD. Determinants of pressure pain threshold in adult twins: evidence that shared environmental influences predominate. *Pain*. 1997;73(2):253-7.

94. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain*. 2005;115(3):338-47.
95. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*. 2003;105(1-2):17-25.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nils Jonathan Mönnikes, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Genetik, gemeinsame Umwelt oder persönliche Erfahrungen? Eine experimentelle Zwillingsstudie über Einflussfaktoren auf die Placeboanalgesie.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Stengel für die freundliche Überlassung des Themas sowie die konstruktiven und überaus zielgerichteten Anregungen zur inhaltlichen Gestaltung dieser Arbeit bedanken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dipl.-Psych. Paul Enck sehr herzlich für die hervorragende Planung des gesamten Projektes. Er hat die Realisierung dieser Promotion durch seine Organisation erst möglich und mich zudem auf die Thematik aufmerksam gemacht. Darüber hinaus weckte er mein Interesse an der Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen.

Herrn Dr. Dipl.-Psych. Andreas Busjahn danke ich für die Hilfe bei der Rekrutierung der Zwillingsprobanden mittels der von ihm geführten Zwillingsdatenbank.

Herrn Dr. med. Andreas Kopf danke ich für die Bereitstellung des Labors, in dem die Untersuchungen verlässlich stattfinden konnten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Dipl.-Psych. Katja Weimer, die mich in die Methode eingeführt und mich über die gesamte Dauer der Entstehung exzellent betreut hat. Zu jeder Zeit hat sie mich mit konstruktiven Ratschlägen unterstützt und mit Ihrer umsichtigen und hilfsbereiten Art ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank liebe Katja, dass Du bei Fragen stets eine tolle Ansprechpartnerin für mich warst und meine Arbeit durchgehend gefördert hast!

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hubert Mönnikes und Frau Dr. Dipl.-Psych. Ingeborg Heymann-Mönnikes, bedanken, ohne deren liebevolle Unterstützung und fortwährenden Rückhalt meine Ausbildung bis zum heutigen Stand nicht möglich gewesen wäre. Ich danke Euch für die Motivation in schwierigen Phasen und ebenso dafür, dass Ihr jede Freude aufrichtig mit mir teilt.