

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

Entwicklung eines nebenwirkungsarmen experimentellen Schmerzmodells
zur Untersuchung der Kontextmodulation der pharmakologischen
Analgesie

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Johannes Wilhelmi
aus Bonn
2022

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
D U I S B U R G
E S S E N

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/78426

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230605-105001-2

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter/in: Frau Univ.-Prof. Dr. med. U. Bingel

2. Gutachter/in: Frau Prof. Dr. phil. S. Elsenbruch

Tag der mündlichen Prüfung: 17. April 2023

Publikationen

Kleine- Borgmann J, **Wilhelmi J**, Kratel J, et al. Tilidine and dipyron (metamizole) in cold pressor pain: A pooled analysis of efficacy, tolerability, and safety in healthy volunteers. Clin Transl Sci. 2021;00:1–11. <https://doi.org/10.1111/cts.13058>

Kongressbeiträge

2020: 19. Tag der Forschung der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg Essen

„Entwicklung eines nebenwirkungsarmen experimentellen Schmerzmodells zur Untersuchung der Kontextmodulation in der pharmakologischen Analgesie“

Ausgezeichnet mit dem Präsentationspreis der medizinischen Fakultät

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	6
1.1	Das nozizeptive System	9
1.2	Experimentelle Akutschmerz-Modelle	13
1.3	Metamizol-vermittelte Analgesie	15
1.4	Hypothesen	17
2	<i>Material und Methoden</i>	18
2.1	Stichprobe	18
2.2	Studiendesign	18
2.3	Versuchsablauf	19
2.4	Cold-Pressor-Test	21
2.5	Metamizol	22
2.6	Primärer Endpunkt: Schmerzbewertung	23
2.7	Sekundäre Endpunkte	24
2.7.1	Schmerztoleranz.....	24
2.7.2	Therapieerwartung	24
2.7.3	Therapieerfahrung.....	24
2.7.4	Geschmacksintensität.....	25
2.7.5	Geschmacksvalenz.....	25
2.7.6	Nebenwirkungen.....	25
2.8	Explorative Endpunkte: Vitalparameter	25
2.9	Blutentnahme	26
2.10	Hauttemperatur	26
2.11	Raumtemperatur	26
2.12	Fragebögen	26
2.12.1	Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D).....	27
2.12.2	State Trait Anxiety Inventory (STAI).....	27

2.12.3	Pain Catastrophizing Score (PCS)	27
2.12.4	Perceived Stress Scale (PSS)	27
2.12.5	NEO-Five-Factor Inventory (NEO-FFI)	28
2.12.6	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	28
2.12.7	Generic Assessment of Side Effects in Clinical Trials (GASE)	28
2.13	Statistische Auswertung	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Stichprobenmerkmale	30
3.2	Primärer Endpunkt	31
3.2.1	Schmerzintensität	31
3.3	Sekundäre Endpunkte	32
3.3.1	Schmerztoleranz	32
3.3.2	Therapieerwartung	33
3.3.3	Therapieerfahrung	34
3.3.4	Nebenwirkungen	35
3.4	Ergebnistabellen	37
4	Diskussion	38
5	Zusammenfassung	45
6	Summary	46
7	Literaturverzeichnis	47
8	Abkürzungsverzeichnis	58
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	60
10	Danksagung	61
11	Lebenslauf	62

1 Einleitung

Schmerz ist eine komplexe, unangenehme und subjektive Sinneswahrnehmung, welche durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst wird. Der akute Schmerz wird durch gewebeschädigende Reize ausgelöst und hat eine sensorisch-diskriminative, eine affektive und eine kognitive Komponente.

Laut der Internationalen Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes (IASP) ist Schmerz eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit tatsächlichem oder potentiell Gewebeschaden verbunden ist oder diesem ähnelt (Raja et al., 2020). Demnach hat diese lebenswichtige Sinneswahrnehmung eine Warnfunktion und schützt den Organismus vor potenziell gefährlichen Einflüssen. Der Sinneseindruck kann nicht nur qualitativ in neuropathischen, nozizeptiven und noziplastischen Schmerz, sondern auch im zeitlichen Verlauf in akuten und chronischen Schmerz differenziert werden. Beim nozizeptiven Schmerz sorgen chemische, mechanische oder thermische Reize für eine Erregung von nozizeptiven Neuronen, wobei das zentrale und periphere Nervensystem funktionsfähig bleibt. Neuropathischer Schmerz entsteht immer aufgrund einer Schädigung oder eines Funktionsausfalls des somatosensorischen Systems und geht meist mit einer irreversiblen peripheren und/oder zentralen neuralen Veränderung einher. Noziplastische Schmerzen entstehen hingegen durch eine veränderte Nozizeption, bei welcher keine tatsächliche oder drohende Gewebeschädigung vorliegt, die die Aktivierung peripherer Nozizeptoren verursachen könnte. Vielmehr geht man von einer zentral veränderten Schmerzverarbeitung aus, die zu einer Sensitivierung und Schmerzwahrnehmung führt. Zu dieser Kategorie gehört unter anderem das Fibromyalgiesyndrom, welches vermutlich zu einer veränderten Nozizeption führt. Im Hinblick auf die Ursache des Schmerzes gibt es keine Hinweise für eine Erkrankung oder Läsion des somatosensorischen Systems (Raja et al., 2020).

Mittels semi-quantitativer – beispielsweise numerischer Ratingskalen (NRS) oder visueller Analogskalen (VAS) – und qualitativer Methoden zur Schmerzerfassung, hier insbesondere der Schmerzanamnese, können die Verarbeitung von Schmerz und die schmerzlindernde Wirkung von Medikamenten (pharmakologische Schmerzmodulation) quantifiziert, sowie psychobiologische Modulatoren der Schmerzwahrnehmung (z.B.

soziales Lernen, Erwartungsmodulation und Placebo-Interventionen) und des Schmerzempfindens untersucht werden (Kirkpatrick et al., 2015).

Auch die körpereigene (endogene) Modulation von Schmerzen hat in den letzten Jahren zunehmend an Interesse gewonnen und könnte zukünftig für suffizientere medikamentöse oder nicht-medikamentöse Schmerztherapien von Bedeutung sein. Hier ist die Kontextmodulation von zentraler Bedeutung, bei der die oben genannten psychobiologischen Faktoren im Rahmen von experimentellen Untersuchungen mit dem Ziel einer Schmerzhemmung oder Schmerzbahnung modifiziert werden. Beispiele für diese Methoden zur Kontextmodulation von Schmerz sind das soziale Lernen durch Beobachtung (Colloca & Benedetti, 2009), die durch Placebo-Interventionen modifizierte Erwartungshaltung sowie die Konditionierung (Bingel et al., 2011). Als Placebo-Effekt wird hierbei das Auftreten einer positiven Wirkung nach Einnahme eines Scheinmedikamentes oder einer Scheinbehandlung bezeichnet, welche qualitativ der Wirkung eines echten Pharmazeutikums oder einer echten therapeutischen Intervention entsprechen kann (Benedetti et al., 2005). Die treibende Kraft von Placebo-Effekten ist (neben der Konditionierung, siehe unten) die Erwartungshaltung, deren Einfluss auf die Schmerzverarbeitung weitreichend untersucht ist: Es ist beschrieben, dass eine positive Erwartungshaltung einen analgetischen Placebo-Effekt verstärken (Bingel et al., 2011), eine negative Erwartungshaltung wiederum einen hyperalgetischen Nocebo-Effekt induzieren kann (Benedetti et al., 2006). Demnach sorgt also allein die positive Behandlungserwartung des Patienten¹ vor, während und nach einer medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlung für einen therapeutischen Effekt, also eine psychische oder physische Reaktion im Organismus, obwohl dieser weder auf einen Wirkstoff noch auf eine spezifische sonstige Therapie zurückzuführen ist. Hierfür sind individuelle Lernmechanismen verantwortlich, welche bewusst und unbewusst für einen messbaren Effekt sorgen und sowohl die Wirkung von Scheinmedikamenten als auch die Wirksamkeit und Verträglichkeit bereits etablierter pharmakologischer Therapien mit

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter, soweit nicht explizit erläutert.

enthaltenem aktivem Wirkstoff beeinflussen kann. Im Gegensatz zum Placebo-Effekt beschreibt der Nocebo-Effekt das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen eines Medikaments aufgrund einer negativen Erwartungshaltung, sodass in einer Behandlung sogar neue Symptome auftreten können (Enck et al., 2013; Rief, Nestoriuc, et al., 2009).

Ein weiterer Faktor der Schmerzmodulation ist die Konditionierung, die ein Reiz-Reaktionsmuster beschreibt, bei dem ein spezifischer Reiz zu einer definierten Antwort führt. Zum Placebo-Effekt trägt vor allem die klassische Konditionierung bei, welche eine bedingte Reaktion auf einen bedingten Reiz beschreibt, wobei im Vorfeld ein neutraler Reiz mit einer konditionierten Reaktion kombiniert wurde (Kurland, 1957).

Man geht davon aus, dass Konditionierung und Erwartungsmechanismen beim Placebo-Effekt synergistisch wirken können: Beispielsweise kann die regelmäßige Einnahme einer Tablette bei entsprechender Vorerfahrung eine konditionierte Reaktion hervorrufen und gleichzeitig mit einer entsprechenden Erwartung an die Wirkung verbunden sein, obwohl es sich um ein Placebo-Präparat handelt (Stewart-Williams & Podd, 2004). Sowohl durch Konditionierung als auch durch eine bewusst oder unbewusst veränderte Erwartungshaltung kann demnach auch eine stärkere Wirkung von Analgetika erzielt werden, obwohl die effektive Wirkstoffdosis unverändert bleibt (Amanzio et al., 2001). Durch diese psychopharmakologischen Erkenntnisse könnten neue Ansätze für die Behandlung von Patienten erschlossen werden, die an akuten oder chronischen Schmerzen leiden.

In diesem Ansatz besteht ein großes schmerztherapeutisches Potenzial, da negative Arzneimittelwirkungen, wie beispielsweise Übelkeit und Schwindel, aber auch die Gefahr einer Abhängigkeit, z.B. durch die Dosisreduktion bei der gleichen Wirkung, abgemildert werden könnten. Alle oben genannten Effekte auf die Schmerzmodulation sind durch Störfaktoren beeinflussbar und lassen sich nur mit präzisen experimentellen Methoden systematisch untersuchen. Hierzu sind einerseits sichere und genaue Schmerzapplikationsmethoden essenziell, andererseits aber auch nebenwirkungsarme Analgetika erforderlich, die die Untersuchung von Kontextfaktoren ermöglichen. So müssen diese Analgetika im experimentellen Kontext gezielt die Untersuchung des Einflusses psychologischer und kontextueller Faktoren ermöglichen, ohne dass diese Effekte durch Nebenwirkungen des untersuchten Analgetikums beeinflusst oder

verändert werden. In der Vergangenheit wurden dazu vor allem Opioide benutzt, da diese auf diverse Schmerzformen einen zuverlässigen analgetischen Effekt haben. Allerdings zeigten sich diverse Nebenwirkungen, welche die Sicherheit der Studienteilnehmer herabsetzten und bei Placebo-kontrollierten Studien für eine akzidentielle Entblindung sorgten (Stahl et al., 2009). Um einer Entblindung entgegenzuwirken, wurden oft aktive Kontroll-Gruppen eingesetzt, in denen Sedativa wie Dimenhydramin, Promethazin, Benzodiazepine oder andere zentralnervös wirksame Substanzen verabreicht wurden (Pud et al., 2006; van Amerongen et al., 2018). So konnte man zwar gezielt Nebenwirkungen erzeugen, welche denen der jeweils eingesetzten Opioide ähnlich waren, nahm jedoch auch die Risiken und Interaktionsmöglichkeiten eines zusätzlichen aktiven Wirkstoffes in Kauf.

Das Ziel dieser Arbeit ist es ein nebenwirkungsarmes und effektives psychopharmakologisches Akutschmerzmodell zu entwickeln, das in Zukunft Methoden wie den Einsatz aktiver Kontroll-Gruppen zur Verhinderung einer Entblindung obsolet macht. Zum Verständnis der Grundlagen werden im Folgenden zunächst die Anatomie und Physiologie des nozizeptiven Systems beim Menschen beschrieben. Anschließend werden die wichtigsten Schmerzmodelle dargestellt und die Relevanz des in dieser Arbeit beschriebenen Modells herausgearbeitet.

1.1 Das nozizeptive System

Das nozizeptive System schützt den Organismus vor potenziell schädlichen Einflüssen und hat als Warnfunktion eine große Bedeutung. Die Einzigartigkeit der Nozizeption kommt darin zum Ausdruck, dass einzelne primär sensorische Neurone des schmerzverarbeitenden Systems die Eigenschaft besitzen, ein breites Spektrum von potenziell schädigenden noxischen Reizen hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Modalitäten (physikalisch-mechanisch, thermisch, chemisch) zu erfassen (Sherrington, 1903). Sämtliche Gewebe des Organismus, abgesehen von dem Gehirn und der Leber, besitzen Nozizeptoren (Melzack & Wall, 1965).

Sensorische Signalgeber sind die freien peripheren Nervenendigungen von Axonen, deren Zellkörper sich in den Spinalganglien oder für den Gesichtsbereich in den Ganglien des Nervus Trigemini befinden. Diese pseudounipolaren Zellkörper sind das primär

afferente Neuron, also das erste Neuron der aufsteigenden Bahn des nozizeptiven Systems (Basbaum et al., 2009).

Der Großteil dieser Nervenfasern sind nicht myelinisierte C-Fasern, welche eine Leitungsgeschwindigkeit von <1 m/s besitzen. Die seltener vorkommenden myelinisierten A δ -Fasern haben eine Leitungsgeschwindigkeit von 5-30 m/s (Djouhri & Lawson, 2004).

Die A δ -Fasern sind für den schnellen, sehr genau lokalisierbaren Schmerz verantwortlich, während die C-Fasern für den dumpfen, weniger gut lokalisierbaren und zeitlich später eintretenden Schmerz verantwortlich sind. Nozizeptoren adaptieren nicht, sondern setzen durch Sensibilisierung ihre Erregungsschwelle herab. Der Großteil der Nozizeptoren ist polymodal, reagiert also auf mechanische, thermische und chemische Reize. Die weniger vorkommenden unimodalen Nozizeptoren werden durch extreme Temperaturen, >45 °C oder <5 °C, aktiviert. Nozizeptoren werden durch die Öffnung von Ionenkanälen und die Aktivierung von Rezeptoren in der sensorischen Nervenendigung erregt. Hierbei führen ionotrope Mechanismen direkt und metabotrope Mechanismen indirekt zu einer Änderung der Membranleitfähigkeit der Nervenzelle. Mehrere Rezeptorarten sind für diese Transduktionsmechanismen verantwortlich. Chemische Reize, wie zum Beispiel ein niedriger pH-Wert, werden zum Großteil von Protonen-sensitiven Ionenkanälen, sogenannten *Acid-Sensitive-Ion-Channels* (ASIC) detektiert. Mechanische und thermische Reize werden durch diverse Ionenkanäle erfasst, vor allem durch Rezeptormoleküle der *Transient Receptor Potential Channel*-Familie (TRP-Familie). Die am besten erforschten Subtypen dieser Familie sind der *Transient-Receptor-Potential-Vanilloid-1*-Rezeptor (TRPV1-Rezeptor), der *Transient-Receptor-Potential-Cation-Channel-Subfamily-Ankyrin-Rich-1*-Rezeptor (TRPA1-Rezeptor) und der *Transient-Receptor-Potential-Cation-Channel-Melastatin-Like*-Rezeptor (TRPM8-Rezeptor). Der TRPV1-Rezeptor ist ein polymodaler Rezeptor und wird sowohl durch noxische Hitze als auch durch einen sinkenden pH-Wert aktiviert. Der TRPA1-Rezeptor hingegen wird vor allem durch noxische Kälte von <15 °C aktiviert und spielt zudem eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Entzündungsschmerzen. Der TRPM8-Rezeptor ist vor allem für die Wahrnehmung von nicht-noxischer Kälte im Bereich um 25 °C verantwortlich. Wenn die genannten Rezeptoren durch einen Reiz aktiviert werden, führt ein Kationeneinstrom zu einer Änderung der Membranleitfähigkeit der Nervenendigung und somit der

gesamten Nervenzelle. Durch die Änderung der Membranleitfähigkeit depolarisiert die Zelle und erzeugt ein Aktionspotenzial (Basbaum et al., 2009; Julius, 2013).

Die erste synaptische Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt in den oberflächlichen, schichtartig organisierten Laminae des Hinterhorns des Rückenmarks. Das Axon des postsynaptischen Projektionsneurons kreuzt dann auf die Gegenseite des Rückenmarks und zieht als Vorderseitenstrangbahn (Tractus spinothalamicus) zum Thalamus. Hier wird der Reiz auf das dritte Neuron übertragen und der Schmerzreiz in die verschiedenen Regionen des Gehirns, auf die sogenannte *pain matrix*, projiziert (D’Mello & Dickenson, 2008). Zu einer dieser Regionen zählt der sensorische Kortex, der in Verbindung mit dem Thalamus als thalamokortikales System für die bewusste Schmerzwahrnehmung verantwortlich ist (Tracey & Mantyh, 2007).

Für die Wahrnehmung von Schmerz ist die Großhirnrinde nicht allein verantwortlich: Die sensorisch-diskriminativen Komponenten sind mit dem somatosensorischen Kortex assoziiert, während die affektiven Komponenten mit dem anterioren cingulären und dem insularen Kortex assoziiert sind. Aber auch andere Bereiche des Gehirns, wie die präfrontalen Bereiche, die Basalganglien und das Kleinhirn scheinen einen Einfluss auf die Verarbeitung von Schmerz zu haben (Apkarian et al., 2005; D’Mello & Dickenson, 2008).

Des Weiteren ist das Nervensystem dazu in der Lage, den wahrgenommenen Schmerz über die deszendierende Hemmung abzuschwächen oder über die periphere und zentrale Sensibilisierung zu verstärken. Hierbei können endogene Opioide und Fasern der deszendierenden Hemmung in Stresssituationen (z.B. Schmerz, Kälte und Angst) für eine sogenannte „Stressanalgesie“ sorgen (Butler & Finn, 2009).

Das erste Neuron dieser deszendierenden Hemmung befindet sich im periaquäduktalen Grau im Bereich des Mesencephalon. Seine Axone ziehen dann in die Medulla oblongata und leiten ihr Signal an das im Nucleus raphe Magnus und Nucleus caeruleus befindliche zweite Neuron weiter. Die serotonergen Efferenzen des Nucleus raphe magnus und die noradrenergen Fasern des Nucleus caeruleus leiten das schmerzhemmende Signal dann kaudal zum Rückenmark. Im Rückenmark sorgen nun die serotonergen Fasern für eine direkte Schmerzhemmung durch die Herabregulation der Aktivität von Nozizeptoren. Mithilfe der noradrenergen Fasern werden im Hinterhorn des

Rückenmarks hemmende Interneurone erregt. Diese setzen endogene Opioide und inhibitorische Neurotransmitter wie γ -Aminobuttersäure (GABA) frei und hemmen so die glutamaterge Schmerzweiterleitung auf Segmentebene im Rückenmark (Millan, 2002). Abbildung 1 zeigt den Verlauf des nozizeptiven Systems und der deszendierenden Schmerzhemmung.

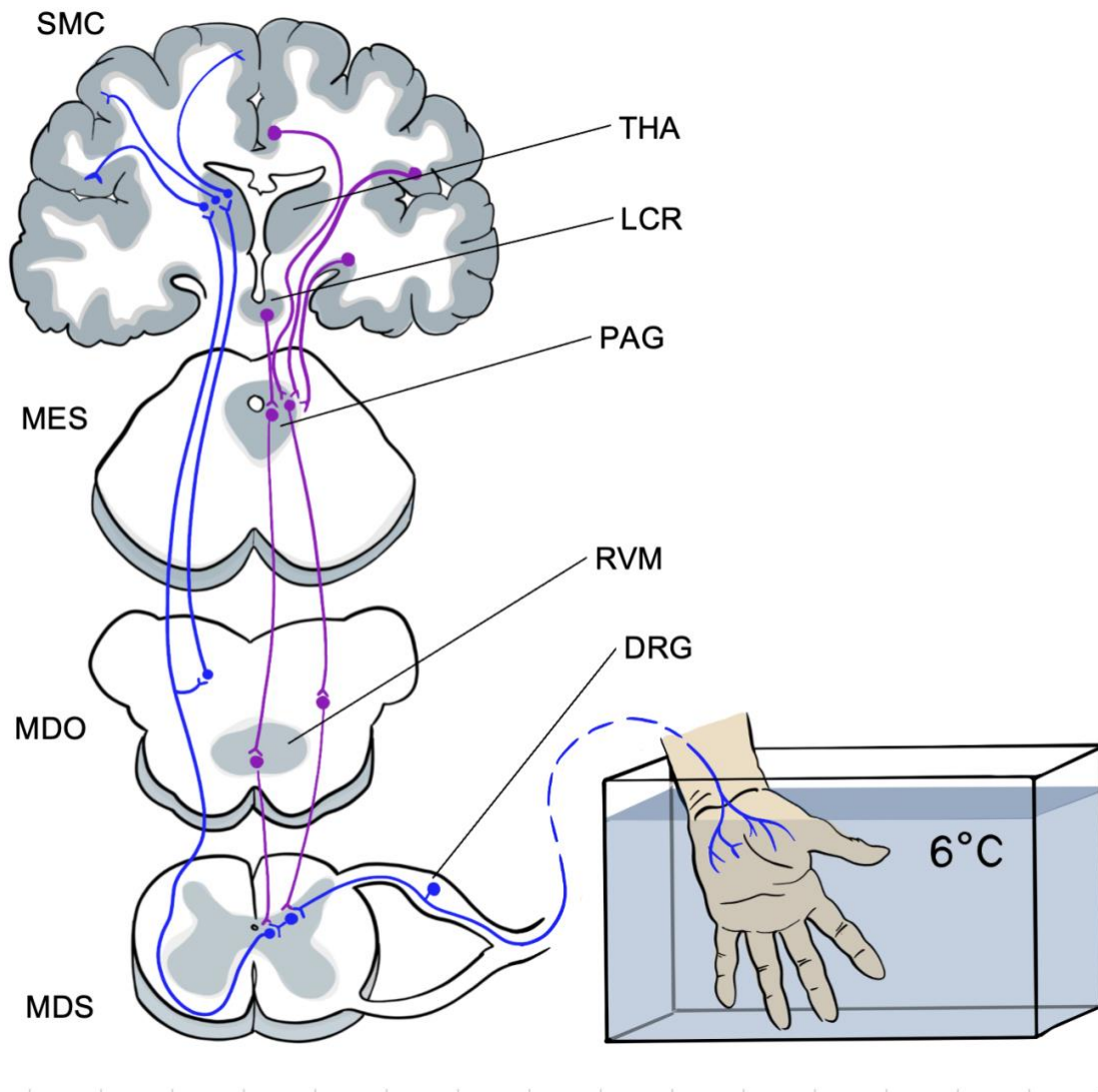


Abbildung 1 - Das nozizeptive System

Abbildung 1 zeigt schematisch den Verlauf und die Verschaltung des nozizeptiven Systems von den peripheren Nervenendigungen bis zum somatosensorischen Kortex (aufsteigenden Nervenbahnen, blau) und den Verlauf der deszendierenden Schmerzhemmung vom periaquäduktalen Grau im Mesencephalon bis ins Hinterhorn des Rückenmarks (deszendierende Nervenbahnen, violett). Unten rechts ist das Wasserbecken des Umwälzthermostates schematisch dargestellt.

SMC = somatosensorischer Kortex; THA = Thalamus; LCR= Locus Coeruleus; PAG = periaquäduktales Grau; MES = Mesencephalon; RVM= rostral ventromediale Medulla; MDO = Medulla oblongata; DRG = Ganglion spinale; MDS = Medulla spinalis

1.2 Experimentelle Akutschmerz-Modelle

Um die Sinneswahrnehmung von Schmerzen besser zu verstehen, sind humanexperimentelle Studien mit gesunden Versuchspersonen von großer Bedeutung. Akutschmerzmodelle eignen sich vor allem dazu, die klinische Erscheinung von Schmerzen realistisch zu simulieren. Dabei sollten diese Modelle präzise kontrollierbar und nicht gewebeschädigend sein (Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009). Hierbei können unterschiedliche Schmerzmodalitäten (elektrisch, thermisch, mechanisch oder chemisch) verwendet werden, welche sich nach ihrem Reiz-Zeit-Profil in phasische und tonische Modelle einteilen lassen (Handwerker & Kobal, 1993). Phasische Modelle beinhalten entweder kurze einzelne oder mehrere aufeinanderfolgende Impulse. Ein wichtiges phasisches Schmerzmodell ist der durch eine Kontaktthermode applizierte Hitzeschmerzreiz. Tonische Schmerzreize bleiben konstant und variieren hinsichtlich der Reizintensität nur wenig. Diese Reize können stellvertretend für die klinischen Manifestationen von chronischem Schmerz fungieren (Olesen et al., 2012). Zudem ist es vorteilhaft, dass die Induktion tonischer Schmerzen mit geringem Aufwand möglich ist. Der Cold-Pressor-Test (CPT) und der durch ein Tourniquet ausgelöste ischämische Muskelschmerz sind wichtige Vertreter dieser Reizart. In der vorliegenden Arbeit wird in erster Linie auf den CPT eingegangen, da dieser einfach, sicher und schnell durchführbar ist (Von Baeyer et al., 2005).

Der CPT eignet sich zur quantitativen Testung der analgetischen Wirkung diverser Medikamente und wurde ursprünglich als Verfahren zur experimentellen Stimulierung einer vegetativen kardiovaskulären Stressreaktion entwickelt. Hierbei konnte neben einem blutdrucksteigernden Effekt auch ein schmerzerzeugender Effekt nachgewiesen werden (Hines & Brown, 1932). Das CPT-Paradigma besteht vereinfacht dargestellt aus einem Wasserbecken mit kaltem Wasser, in welches Probanden ihre Hand bis zum Handgelenk eintauchen. In den ersten Studien, welche den CPT nutzten, waren die primären Endpunkte die Schmerzschwelle (sog. *Pain Threshold* in s) und die Schmerztoleranz (sog. *Pain Tolerance* in s). Die Schmerzschwelle ist durch den

Zeitpunkt bestimmt, an dem die Testperson zum ersten Mal spürbare Schmerzen angibt. Die Schmerztoleranz ist definiert als die verstrichene Zeit vom Eintauchen in das Eiswasser bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Testperson meldet, dass sie die Stimulation nicht mehr aushalten kann und die Hand aus dem Wasserbad herauszieht (Edens & Gil, 1995). Das Verfahren zeichnet sich durch eine hohe Validität und Reliabilität aus (Edens & Gil, 1995) und hat gegenüber anderen Schmerzmodellen einige Vorteile, wie zum Beispiel die einfache Applikation des Schmerzreiz bei hoher Probandenautonomie und Probandensicherheit. Birnie et al. (2011) zeigten, dass dieses Verfahren auch bei Kindern, unter Berücksichtigung der ethischen Unbedenklichkeit, geeignet ist (Birnie et al., 2011).

Es stellte sich bereits in den ersten CPT-Versuchen heraus, dass vor allem Analgetika aus der Gruppe der Opioide, eine signifikante Abschwächung des Kälteschmerzes erreichen konnten (Jones et al., 1988). Sowohl hochpotente als auch niedrigpotente Opioide konnten in CPT-Studien eine signifikante Schmerzlinderung erzeugen. Die niedrigpotenten Opioide Codein (Poulsen, Brøsen, et al., 1996; Walker & Zacny, 1998; Webb & Kamali, 1998) und Tramadol (Enggaard et al., 2006; Poulsen, Arendt-Nielsen, et al., 1996) zeigten neben einer signifikanten Schmerzlinderung Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel. Hochpotente Opioide führten ebenfalls zu einer signifikanten Linderung des Kälteschmerzes. Die meisten Studien wurden hier mit den Substanzen Morphin (Jones et al., 1988; Poulsen, Brøsen, et al., 1996; Walker & Zacny, 1998), Fentanyl (Koltzenburg et al., 2006; Young et al., 1997; Zacny et al., 1996) und Remifentanyl (M. L. Black et al., 1999; Lenz et al., 2011; Myhre et al., 2016) durchgeführt. Alle genannten Opioid-Studien wiesen Stichprobengrößen zwischen N=10 (M. L. Black et al., 1999) und N=28 (Poulsen, Brøsen, et al., 1996) auf und haben daher eine limitierte Aussagekraft. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich bei CPT-Studien mit starken Opioiden eine Vielzahl von Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und Somnolenz. Eine im Vergleich zu Placebo signifikant analgetische Wirkung von Nicht-Opioid-Analgetika konnte bislang nicht im CPT ermittelt werden. Ibuprofen (Jones et al., 1988; Okkerse, Alvarez-Jimenez, et al., 2017; Siebenga et al., 2019), Paracetamol (Pickering et al., 2008; van Amerongen et al., 2018; Yuan et al., 1998) und Ketorolac (Ing Lorenzini et al., 2011; Lenz et al., 2011) zeigten zwar keine medikamentenassoziierten Nebenwirkungen, im CPT jedoch auch keine signifikante Reduktion des Kälteschmerzes. Auch die Wirkung von Antikonvulsiva auf tonischen

Schmerz wurde mit dem CPT-Paradigma untersucht: Während Gabapentin keine signifikante Schmerzlinderung zeigte (Eckhardt et al., 2000), konnte Pregabalin zu einer signifikanten Schmerzreduktion führen (Myhre et al., 2016; Okkerse, van Amerongen, et al., 2017; Siebenga et al., 2019). Allerdings werden bei den Antikonvulsiva vermehrt Nebenwirkungen wie Schwindel und Müdigkeit beobachtet.

Es zeigt sich, dass die analgetische Wirkung von Opioid-Analgetika im CPT zwar hoch war, allerdings aufgrund deren umfassenden Nebenwirkungen von Opioiden ethische Bedenken bezüglich der Probandensicherheit zu erheben sind. Zudem können experimentelle Kontextmodulationen nur erschwert vorgenommen werden, da Faktoren wie die Erwartung an die Wirkung der Studienmedikation oder affektiv-emotionale Komponenten der Schmerzwahrnehmung durch Nebenwirkungen, und damit oft einhergehender vorzeitiger Entblindung, erheblich verzerrt würden (Kleine-Borgmann et al., 2021). Zusätzlich ist die Interpretation von Ergebnissen solcher Studien erschwert, da etwaige Nebenwirkungen mögliche Kontexteffekte überlagern oder verzerren können. Auch das CPT-Paradigma, das Pregabalin als Studienmedikation nutzt, ist für weitere Untersuchungen unvorteilhaft, da die kognitiven Nebenwirkungen ebenso verhaltensexperimentelle Studien beeinträchtigen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Opioide zwar eine signifikant schmerzlindernde Wirkung beim tonischen Kälteschmerz zeigen, jedoch umfassende Nebenwirkungen nach sich ziehen, die bei der ohnehin geringen Stichprobengröße solcher Studien eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse erschweren.

1.3 Metamizol-vermittelte Analgesie

Die geschilderte Studienlage macht deutlich, dass es noch keine systematischen Untersuchungen zu einem CPT-Paradigma gibt, bei dem sowohl eine signifikante Schmerzreduktion als auch eine nebenwirkungsarme Versuchsdurchführung beschrieben wurden. Wie oben dargestellt ist die analgetische Wirksamkeit von Opioiden im CPT zwar nachgewiesen, geht allerdings mit umfassenden Nebenwirkungen einher, die die Verblindung von randomisierten kontrollierten Studien aufheben und zudem die Sicherheit der Probanden gefährden können. Zudem sollte im Hinblick auf das Abhängigkeits- und Nebenwirkungspotenzial jede nicht medizinisch indizierte Gabe von

verschreibungspflichtigen Opioiden kritisch hinterfragt werden (Vadivelu et al., 2018). Ein Nicht-Opioid-Analgetikum, das bislang kaum im Rahmen der experimentellen Schmerzinduktion untersucht wurde, ist Metamizol. Metamizol ist ein Pyrazolon-Derivat und gehört zur Gruppe der Nicht-Opioid-Analgetika. Hinsichtlich des Wirkmechanismus‘ der Substanz wird nach neueren Erkenntnissen eine unselektive Hemmung der beiden Enzyme Cyclooxygenase-1 und Cyclooxygenase-2 angenommen (Hinz et al., 2007). Hierdurch erzeugt die Substanz wie andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eine analgetische und antipyretische, aber keine antiinflammatorische Wirkung (Pierre et al., 2007). Metamizol findet vor allem bei postoperativen Schmerz, Kolikschmerz, Tumorschmerz und starken Kopfschmerzen, sowie Migräne Anwendung (Edwards et al., 2002; Hearn et al., 2014; Ramacciotti et al., 2014). Hinsichtlich seiner Nebenwirkungen gilt Metamizol insbesondere bei Einmalgabe als sicher und nebenwirkungsarm. Eine seltene Nebenwirkung, die insbesondere bei langfristiger oder wiederholter Gabe beobachtet wurde, ist jedoch die sogenannte Agranulozytose, welche ein Absinken der Granulozyten auf < 500 Zellen/ml im Blut beschreibt und unbehandelt mit einer Letalität von circa 9 Prozent einhergeht (Kaufman et al., 1986). Deshalb ist Metamizol unter anderem in den Vereinigten Staaten, im Vereinigten Königreich, Indien und Schweden nicht zugelassen (Kötter et al., 2015). Dabei scheint das Risiko einer Agranulozytose höher zu sein, wenn Metamizol über einen Zeitraum von mehr als sieben Tagen parenteral verabreicht wird (S. Andrade et al., 2016). So konnten für den kurzzeitigen Gebrauch bei einer Kohorte von mehreren Tausend Patienten keine signifikant höheren Nebenwirkungsraten und auch keine höheren Inzidenzen von Agranulozytose, im Vergleich zu Placebo, Paracetamol oder anderen NSAR festgestellt werden (Kötter et al., 2015). Demnach ist das Risiko einer Agranulozytose bei einmaliger oraler Einnahme durch gesunde Versuchsteilnehmer als äußerst gering einzuschätzen. Die vorliegende Arbeit untersucht daher, ob die analgetische Wirkung von Metamizol eine signifikante Linderung des Kälteschmerzes im CPT erreichen und dabei möglichst nebenwirkungsarm für die Probanden sein kann. Es soll ein Akutschmerzmodell etabliert werden, welches die analgetische Wirkung von Metamizol, bei einer möglichst geringen Rate von Arzneimittelwirkungen, erfassen kann. Hierdurch könnten in Zukunft weitere humanexperimentelle Studien zur Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung bei gesunden Probanden erfolgen, aus

deren Erkenntnissen anschließend neue Behandlungsoptionen für Patienten mit sowohl chronischen als auch akuten Schmerzen abgeleitet werden könnten.

1.4 Hypothesen

Da die analgetische Wirkung von Metamizol in tonischen Schmerzmodellen bisher noch nicht systematisch untersucht wurde, werden folgende Hypothesen in dieser Arbeit formuliert:

1. In experimentellen Schmerzstudien (Forster et al., 1992; Rohdewald et al., 1988) und in klinischen Studien (Chaparro et al., 2012) konnte eine starke analgetische Wirkung von Metamizol nachgewiesen werden. Dies wurde jedoch noch nicht systematisch für ein tonisches Schmerzmodell wie den CPT untersucht. Hierzu sollte in der vorliegenden randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie untersucht werden, inwiefern Metamizol den Kälteschmerz abschwächen kann. Es wurde erwartet, dass die einmalige orale Einnahme einer klinisch üblichen Dosis von Metamizol (800 mg) zu einer signifikanten Reduktion des Kälteschmerzes und zu einer signifikant längeren Schmerztoleranz im Vergleich zu Placebo führt.
2. In humanexperimentellen (Forster et al., 1992; Rohdewald et al., 1988) sowie metaanalytischen Studien (S. Andrade et al., 2016; Kötter et al., 2015) zeigte Metamizol wenige Nebenwirkungen. Aus diesem Grund erwarteten wir hinsichtlich unserer zweiten Hypothese eine niedrige Rate an Metamizol-assoziierten Nebenwirkungen. Es wurde erwartet, dass Metamizol in einer klinisch üblichen Dosierung (800 mg) im Vergleich zu Placebo mit keiner signifikant höheren Rate an Nebenwirkungen einhergeht.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Die Probandenrekrutierung erfolgte über soziale Netzwerke und Aushänge auf dem Campus der Universität Duisburg-Essen. Eingeschlossen wurden gesunde, weibliche und männliche, deutschsprachige, volljährige (Alter ≥ 18 Jahre) Probanden. Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Erkrankungen, insbesondere neurologische, internistische, psychiatrische, Haut- oder kälteassoziierte Erkrankungen, regelmäßiger Nikotin- und/oder Alkoholkonsum (σ : $>24\text{g/d}$, ♀ : $>12\text{g/d}$), jeglicher Alkoholkonsum am Vortag der Studienteilnahme, Substanzmissbrauch, eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten, insbesondere schmerzhemmender Medikation in den letzten sieben Tagen vor der Studie, bekannte Allergien gegen einen der Bestandteile von Metamizol, ein in Narkose durchgeführter chirurgischer Eingriff in den letzten sechs Monaten und bei weiblichen Probanden eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit. Zudem wurden Probanden, die an einer Studie unter der Nutzung desselben Paradigmas teilgenommen haben, ebenfalls ausgeschlossen, da eine bereits erfolgte Teilnahme zu Verzerrungen aufgrund von Vorerfahrungen führen kann. Von der Ethik-Kommission der Universität Duisburg-Essen lag ein positives Votum für die Studie vor (17-7918-BO). Alle Probanden gaben zu Beginn der Studienteilnahme ihr schriftliches Einverständnis und erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von € 75,-.

2.2 Studiendesign

Die Studie folgte einem randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen- und pre-test-post-test-Design mit zwei Studienarmen. Insgesamt 81 gesunde Probanden erhielten entweder zwei Kapseln des Analgetikums Metamizol (Metamizol-Gruppe) oder zwei mit Trinkwasser gefüllte Kapseln (Kontroll-Gruppe) zur oralen Einnahme. Die Schmerzmessungen erfolgten jeweils vor und nach der Gabe der Studienmedikation in Form einer Baseline- und einer Testmessung. Der Versuch umfasste eine experimentelle Sitzung mit einer Dauer von circa 90 Minuten. Eine Übersicht über das Studiendesign und den zeitlichen Ablauf bietet Abbildung 2.

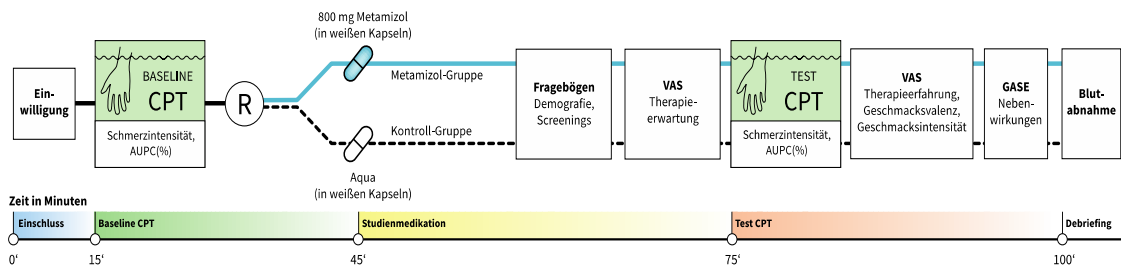


Abbildung 2 - Studiendesign

Abbildung 2 zeigt das randomisierte, doppel-blindes Parallelgruppen- und pre-test-post-test-Design. Nach einer Baselinemessung mit Bestimmung der Schmerzintensität und -toleranz erfolgte die Randomisierung in Metamizol- und Kontroll-Gruppe. In der 35-minütigen Wartezeit bis zum Erreichen des maximalen Wirkspiegels der Studienmedikation füllten die Probanden demographische und psychometrische Fragebögen aus (siehe Abschnitt 2.12). Vor der Testmessung wurden die Therapieerwartung (siehe Abschnitt 2.7.2) und nach der Testmessung die Therapieerfahrung (siehe Abschnitt 2.7.3), sowie Geschmacksvalenz und Geschmacksintensität auf einer digitalen visuellen Analogskala (VAS) erhoben. In der Testmessung wurde analog zur Baselinemessung die Schmerzintensität und -toleranz gemessen. Abschließend erfolgte die Erfassung der Nebenwirkungen mittels eines schriftlichen Fragebogens (siehe Abschnitt 2.12.7), sowie eine Blutentnahme (siehe Abschnitt 2.9).

CPT = Cold-Pressor-Test (siehe Abschnitt 2.4); %AUPC = percent area under the pain curve (siehe Abschnitt 2.6); R = Randomisierung; VAS= Visuelle Analogskala (siehe Abschnitt 2.6); GASE = Generic Assessment of Side Effects (siehe Abschnitt 2.12.7)

2.3 Versuchsablauf

Der individuelle Versuch fand an einem Versuchstag in den Räumlichkeiten des Lehrstuhls für Klinische Neurowissenschaften der Universität Duisburg-Essen an der Universitätsmedizin Essen statt. Der Versuch dauerte jeweils ca. 90 Minuten. Nach Eintreffen der Probanden in den Räumlichkeiten wurden diese über die Thematik und Relevanz des Versuches sowie die verwendeten Untersuchungsmethoden aufgeklärt. Die Aufklärung beinhaltete unter anderem Informationen zu Risiken und Nebenwirkungen der Studienmedikation sowie zu den Grundprinzipien des CPT. Im Anschluss fand ein Anamnesegespräch zur Prüfung von Ausschlusskriterien statt. Hierbei wurden Alkohol- und Drogenkonsum, sämtliche Vorerkrankungen und Allergien, sowie etwaige Operationen in Narkose erfragt (siehe Abschnitt 3.1).

Nach dem freiwilligen und schriftlich dokumentierten Einschluss in die Studie wurden die Vitalparameter, wie Blutdruck und Herzfrequenz, sowie die periphere Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie erstmalig erhoben. Bei Frauen wurde zusätzlich im Vorfeld des Versuches eine Schwangerschaft mit Hilfe eines beta-HCG-Urintestes (hCG-Repair Schwangerschaftstest, BioRépair®, Sinsheim, Deutschland) ausgeschlossen. Vor der ersten Schmerzstimulation (Baseline) wurden die Probanden mündlich, einem standardisierten Skript folgend, über die Durchführung des CPT und die grundlegenden Prinzipien der Schmerzbewertung auf einer visuellen Analogskala informiert. Anschließend wurden die Zustandsängstlichkeit und -anspannung mittels einer digitalen visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Zur Präsentation der digitalen VAS diente ein Laptop mit einem zusätzlich angeschlossenen Monitor, welcher mithilfe der Software *Matlab 2015b* (MathWorks, Natick, MA, USA) und *Psychtoolbox* (v 3) (Brainard, 1997) sowohl die Bewertungen der Probanden, als auch die experimentellen Zeitmessungen protokollierte. Die Probanden bewerteten die Schmerzintensität und die Befindlichkeitsfragen mit einem mechanischen Schieber, welcher eine visuelle Skala auf dem Bildschirm einstellte. Nach der ersten Untersuchung mittels CPT erhielt der Proband die Studienmedikation in Form zweier weißer, blickdichter und geschmacksneutraler Kapseln, die mit einem Glas Wasser geschluckt wurden (siehe Abschnitt 2.5). Diese enthielten entweder 1,6 ml Metamizol (800 mg Wirkstoff) in der Metamizol-Gruppe oder 1,6 ml Trinkwasser in der Kontroll-Gruppe. In einer Wartezeit bis zur erwarteten Wirkung (etwa 35 Minuten) wurden die Probanden gebeten, psychometrische Fragebögen zu beantworten, welche an einem Computer digital auszufüllen waren. Nach der 35-minütigen Wartezeit wurde kurz vor dem Beginn des zweiten CPT erneut der individuelle Grad von Ängstlichkeit und Anspannung sowie die Erwartungshaltung gegenüber der Wirksamkeit der Studienmedikation durch eine VAS erfasst. Im Anschluss daran fand die zweite Schmerzinduktion mittels CPT statt (Testmessung). Nach der Testmessung wurde mittels VAS die Therapieerfahrung, also die Wirksamkeit der Studienmedikation, die Geschmacksintensität und die Geschmacksvalenz abgefragt. Anschließend wurden mittels eines standardisierten Fragebogens unerwünschte Arzneimittelreaktionen erfasst (siehe Abschnitt 2.12.7). Abschließend erfolgte eine Blutentnahme zum Transfer in die westdeutsche Biobank (siehe Abschnitt 2.9).

2.4 Cold-Pressor-Test

Der Cold-Pressor-Test (CPT) ist ein etabliertes, für die experimentelle Schmerzzinduktion eines tonischen Schmerzes validiertes und international anerkanntes Verfahren, das die Erhebung der Schmerztoleranz, -intensität und -schwelle ermöglicht. Das Verfahren zeichnet sich durch ein hohes Maß an Probandenautonomie, eine hohe Durchführungssicherheit und ein schnelles Nachlassen des Schmerzes nach Beendigung des Reizes aus.

Im Rahmen des Paradigmas tauchten die Probanden ihre nicht-dominante offene Hand bis 1 cm über das Handgelenk hinaus in das Wasserbecken eines Umwälzthermostats ein. In diesem Versuch wurde für den CPT ein Wasserbecken mit einer Kapazität von 22 Litern verwendet, welches die festgelegte Wassertemperatur von 6 °C bei einer Sollwertabweichung von ± 0.1 °C konstant durch Umwälzung hält (WCR-P22 Umwälzthermostat, Fa. Witeg, Wertheim, Deutschland). Um das Risiko von Kälteschäden zu minimieren, wurde die Eintauchphase der Hand, wie in vergleichbaren Studien üblich, zeitlich auf 180 s begrenzt. Unmittelbar nach dem Eintauchen sind die Probanden instruiert worden, einen mechanischen Schieber (11 cm, Konstruktion spezifisch für Versuch, Samplingrate: 10 Hz), der an eine computersimulierte visuelle Analogskala gekoppelt war, entsprechend ihrer Schmerzwahrnehmung zu verschieben (siehe Abschnitt 2.6). Die Risiken des CPT umfassen ein temporäres Taubheitsgefühl der eingetauchten Hand oder Extremität sowie Blutdruckschwankungen, welche sich in Form von Schwindel, Sehstörungen, Hitzewallungen, Schwächegefühl, sowie niedriger oder hoher Herzfrequenz äußern können.



Abbildung 3 - Versuchsaufbau

Abbildung 3 zeigt den Versuchsaufbau in den Räumlichkeiten des Lehrstuhls für Klinische Neurowissenschaften. Links im Bild befindet sich das WCR-P22 Umwälzthermostat. In der Bildmitte ist der mechanische Schieber zu sehen, welcher die auf dem Computerbildschirm angezeigte visuelle Analogskala steuert. In der rechten oberen Ecke des Bildes ist der Dräger Infinity Delta Patientenmonitor zur Messung der Vitalparameter zu sehen.

2.5 Metamizol

In dieser Arbeit wurde das Analgetikum Metamizol in Lösung verwendet (Novaminsulfon-ratiopharm® 500 mg/ml Tropfen, Ratiopharm, Ulm, Deutschland). Dieses wird im Stufenschema der Schmerztherapie der Weltgesundheitsorganisation zu den nicht-steroidalen Analgetika der Gruppe der Pyrazole (WHO Stufenschema Stufe I) gezählt (World Health Organization, 2018). Metamizol ist für die Behandlung von mittleren bis starken Schmerzen zugelassen. Bei einem Gewicht von >53 kg wird eine Anfangsdosis von 20 bis 40 Tropfen empfohlen, was einem Wirkstoffgehalt von 500 bis 1000 mg entspricht. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte als Einmalgabe von 800 mg per os in Form von 1.6 ml Lösung Metamizol, welches mit einer 2 ml-Spritze aufgezogen wurde und in zwei weiße, undurchsichtige, geschmacks- und geruchsneutrale Leerkapseln aus Rindergelatine (zwei weiße Rindergelatinekapseln, Größe „00“, Fa. Nagamil, Mülheim, Deutschland) gefüllt wurde. Die Studienmedikation wurde

unmittelbar und individuell vor der Applikation durch einen zusätzlichen, nicht verblindeten und in der Aufbereitung der Studienpräparate geschulten Mitarbeiter entsprechend der a priori generierten Randomisierungsliste aufbereitet. Um eine Entblindung gegenüber Placebo auszuschließen, wurde der Geschmack als Valenzrating erfasst. Hier fanden sich keine Unterschiede zwischen den Experimentalgruppen als Ausdruck einer korrekten Verblindung. Die analgetische Wirkung tritt nach 10 bis 15 Minuten ein, während das Wirkmaximum nach 30 bis 90 Minuten erwartet wird (Levy et al., 1995). Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Metamizol sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Benommenheit sowie allergische Reaktionen. Eine seltene Nebenwirkung ist die Agranulozytose.

2.6 Primärer Endpunkt: Schmerzbewertung

Während der Eintauchphase der Hand in das Umwälzthermostat wurde der Proband aufgefordert, die Schmerzintensität kontinuierlich zu bewerten. Alle Probanden wurden zuvor mündlich, einem standardisierten Skript folgend, über die Durchführung des CPT und die Prinzipien einer Schmerzbewertung auf einer visuellen Analogskala instruiert: Die Teilnehmer wurden dazu angehalten, erst den Schieberegler zu verändern, wenn das Kälteempfinden in ein schmerzhaftes Empfinden überging und die Hand erst aus dem Wasser zu ziehen, wenn der Schmerz die subjektive Grenze des für diesen Kontext als unerträglich bewerteten Schmerzes erreicht und der Schieberegler damit einhergehend auf 100 Punkte gestellt wurde. Der primäre Endpunkt war die Änderung der bewerteten Schmerzintensität pro Zeit im Vergleich von der Baseline- zur Testmessung, erfasst als *percent-area-under-the-pain-curve* (%AUPC). Dieses Maß wurde ursprünglich für die pharmakokinetische Beschreibung von Arzneimittelkonzentrationen als Funktion der Zeit verwendet (Urso et al., 2002). Sie hat sich als Maßeinheit der Wirksamkeit in klinischen Situationen etabliert (Lydick et al., 1995), insbesondere in der Schmerzforschung als Marker für die Schmerzlinderung über die Zeit (Koltzenburg et al., 2006; Mnicol et al., 2017). Der wahrgenommene Schmerz wurde von den Versuchsteilnehmern mit einem digitalen Schieberegler bewertet und mit Hilfe der linearen Trapezregel in die %AUPC transformiert (vertikale Achse: Schmerzbewertung, 0–100, 0= „Nicht schmerzhaft“ – 100= „Unerträglich schmerzhaft“, horizontale Achse: Zeit in Sekunden (s) 0-180 s). Grundsätzlich berechnet die lineare Trapezregel einen

metrischen Anteil eines Gesamtintegrals, der zwischen Gruppen und Messzeitpunkten leichter als nur Mittelwerte verglichen werden kann (Jawień, 2014). Der Anteil dieses Integrals wird dann als Prozentwert (0-100 %) angegeben. Alle %AUPC-Werte wurden automatisch im Anschluss an das Experiment unter Verwendung von Matlab 2015b (MathWorks, Natick, MA, USA) berechnet.

2.7 Sekundäre Endpunkte

2.7.1 Schmerztoleranz

Die Schmerztoleranz ist definiert als die Zeitspanne in Sekunden, während welcher der Proband im Rahmen des CPT seine Hand in dem 6 °C kalten Wasserbad belässt. Sie ist erreicht wenn der Proband den Kälteschmerz nicht mehr erträgt und die Hand aus dem Wasserbad entfernt, die Schmerzintensität also bei 100 auf der oben beschriebenen 0-100 VAS angibt (Edens & Gil, 1995). Wie oben beschrieben (siehe Abschnitt 2.4) war aus Sicherheitsgründen die mögliche Zeitspanne begrenzt auf 180 s, wie in vergleichbaren Studien üblich. In der Auswertung wurden nur Probandendaten mit einbezogen, bei denen die Zeitspanne unter 180 s lag. Der Grund dafür ist der sogenannte Decken-Effekt: Probanden, welche schon in der Baseline-Messung eine Zeitspanne von 180 s erreichen, können in der Test-Messung keine noch längere Zeitspanne erreichen.

2.7.2 Therapieerwartung

Die Therapieerwartung, d.h. die Erwartung an die Wirksamkeit der Studienmedikation, wurde unmittelbar vor Beginn der Testmessung mit Hilfe einer 101-Punkte-VAS zwischen 0 und 100 (0 = „Gar keine Schmerzlinderung“, 100 = „Sehr starke Schmerzlinderung“) erhoben.

2.7.3 Therapieerfahrung

Die Therapieerfahrung, d.h. die nachträgliche, subjektive Einschätzung der Wirksamkeit der Studienmedikation, wurde im Anschluss an die Testmessung mit Hilfe einer 101-Punkte-VAS zwischen 0 und 100 (0 = „Gar keine Schmerzlinderung“, 100 = „Sehr starke Schmerzlinderung“) erhoben.

2.7.4 Geschmacksintensität

Die Geschmacksintensität der Studienmedikation wurde im Anschluss an die Testmessung mit Hilfe einer 101-Punkte-VAS zwischen 0 und 100 (0 = „Gar kein Geschmack“, 100 = „Sehr starker Geschmack“) erhoben. Die Auswertung dieser Daten war nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit und wird demnach auch nicht im Ergebnisteil berichtet.

2.7.5 Geschmacksvalenz

Die Geschmacksvalenz, d.h. die subjektive Einschätzung der Studienteilnehmer inwiefern sie den Geschmacke der Studienmedikation als angenehm oder unangenehm wahrnehmen, wurde im Anschluss an die Testmessung mithilfe einer 101-Punkte-VAS zwischen 0 und 100 (0 = „unangenehm“, 50 = „neutral“, 100 = „angenehm“) erhoben. Die Auswertung dieser Daten war nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit und wird demnach auch nicht im Ergebnisteil berichtet.

2.7.6 Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Studienmedikation wurden durch den GASE-Fragebogen erfasst (siehe Abschnitt 2.12.7).

2.8 Explorative Endpunkte: Vitalparameter

Als explorative Endpunkte wurden die kardiovaskulären Parameter bestimmt. Der systolische und diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz, sowie die Sauerstoffsättigung wurden mit einem gebräuchlichen Patienten-Monitor (Dräger Infinity Delta, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) erhoben. Dabei wurde der systolische und der diastolische Blutdruck unmittelbar vor und nach dem CPT gemessen. Die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung wurden mittels Pulsoxymeter während der gesamten Studienteilnahme kontinuierlich erhoben. Die Auswertung der Vitalparameter ist Teil einer separaten Arbeit und wird in der vorliegenden Arbeit nicht berichtet.

2.9 Blutentnahme

Von jedem Probanden wurde zur weiterführenden Nutzung der Blutproben entsprechend der Patienteneinwilligung der Westdeutschen Biobank ein „broad consent“ eingeholt. Anschließend wurde eine Blutprobe entnommen. Das dabei entnommene Blutvolumen von 7,5 ml (EDTA-Röhrchen) wurde in die Westdeutsche Biobank des Universitätsklinikums Essen transferiert. Nach einer später noch zu beantragenden Untersuchung können anschließend proteomische und genetische Faktoren des körpereigenen Schmerzsystems untersucht werden. Die Auswertung dieser Daten war nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

2.10 Hauttemperatur

Vor der Baselinemessung wurde bei jedem Probanden die Hauttemperatur (in °C) an der dominanten Hand mittels eines Infrarotthermometer gemessen (Non-Contact IR Thermometer, Carevas, Shenzhen, Volksrepublik China).

2.11 Raumtemperatur

Die Raumtemperatur (in °C) wurde ebenfalls vor der Baselinemessung mittels eines digitalen Raumthermometer gemessen (Temperature and Humidity Monitor, Sparoma, Shenzhen, Volksrepublik China).

2.12 Fragebögen

Um zusätzlich zu dem experimentellen Design möglichst viele Faktoren für ein verändertes Schmerzerleben zu erfassen, wurden die folgenden Fragebögen verwendet. Die Auswertung und Interpretation der Fragebögen ist jedoch nicht Bestandteil dieser Arbeit und wird deshalb nicht weiter berücksichtigt. Die folgenden Fragebögen wurden in der 35-minütigen Wartezeit und der Fragebogen 7 nach der 35-minütigen Wartezeit ausgefüllt (siehe Abschnitt 2.3):

2.12.1 Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D)

Die in der Studie verwendete Version des Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) (Radloff, 1977) ist die deutschsprachige Fassung: Die Kurzform der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) (Hautzinger & Bailer, 1993). Dieser Fragebogen ist ein Instrument zur Untersuchung von Depressionssymptomen innerhalb der vergangenen Woche. Er besteht aus 15 vierstufig skalierten (0-1-2-3) Items. In der Auswertung liefert der Fragebogen einen Punktwert zwischen 0 und 60. Ab einer Gesamtpunktzahl von 17 Punkten ist eine aktuelle depressive Störung wahrscheinlich.

2.12.2 State Trait Anxiety Inventory (STAI)

Die in der Studie verwendete Version des State Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1970) ist die deutschsprachige Fassung: Das State-Trait-Angstinventar (Laux et al., 1981). Mit diesem Fragebogen kann sowohl Angst als Zustand (State), als auch Angst als Eigenschaft (Trait) erfasst werden. Er besteht pro Angstmerkmal aus 20 Items, welche vierstufig skaliert (1-2-3-4) den aktuellen Zustand abfragen. In der Auswertung werden alle Skalenwerte addiert und ergeben eine Summe zwischen 20 und 80. Höhere Summenwerte sprechen für eine stärkere Ausprägung des jeweiligen Angstmerkmals, wobei der Cut-off-Wert für eine klinisch apparente Angststörung je nach Alter bei circa 40 liegt.

2.12.3 Pain Catastrophizing Score (PCS)

In der Studie wurde die gleichnamige deutschsprachige Version des Pain Catastrophizing Score (PCS) (Sullivan et al., 1995) verwendet (Meyer et al., 2008). Dieser Fragebogen erfasst die Überbewertung und Katastrophisierung von Schmerz ohne fest definierten Abfragezeitraum und enthält 13 fünfstufig skalierte (0-1-2-3-4) Items. Nach der Addition der Skalenwerte ergibt sich eine Summe zwischen 0 und 52, wobei ab einer Summe von 30 von einer klinisch relevanten Katastrophisierung des Schmerzes auszugehen ist (Sullivan, 2009).

2.12.4 Perceived Stress Scale (PSS)

In der Studie wurde die gleichnamige deutschsprachige Version des Perceived Stress Scale (PSS) (Cohen, 1983) verwendet (Klein et al., 2016). Der Fragebogen besteht aus

10 fünfstufig skalierten (0-1-2-3-4) Items und erfasst den subjektiven Stress in den letzten vier Wochen. Es existiert kein einheitlicher Cut-off-Wert.

2.12.5 NEO-Five-Factor Inventory (NEO-FFI)

Die in der Studie verwendete Version des NEO-Five-Factor Inventory (NEO-FFI) (McCrae & Costa, 1987) ist die deutschsprachige Fassung: NEO-Fünf-Faktoren Inventar (Borkenau & Ostendorf, 1989). Der Fragebogen besteht aus 60 fünfstufig skalierten (1-2-3-4-5) Items (12 Items pro Persönlichkeitsdimension) und dient der Erfassung individueller Merkmalsausprägungen in den fünf Persönlichkeitsdimensionen: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit. Bei der Auswertung werden die einzelnen Skalenwerte addiert und anschließend jeweils Mittelwerte aus den Gesamtwerten der fünf Dimensionen gebildet. Die Mittelwerte der einzelnen Persönlichkeitsdimensionen können dann mit den Mittelwerten einer Normierungsstichprobe verglichen werden. Es gibt keine einheitlichen Cut-off-Werte.

2.12.6 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Die in der Studie benutzte Version des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al., 1989) ist die deutschsprachige Fassung: Pittsburgh Schlafqualitätsindex (Riemann & Backhaus, 1996). Dieser Fragebogen besteht aus 18 vierstufig skalierten (0-1-2-3) Items, welche 7 Komponenten zugeordnet werden, und erfasst die Schlafqualität der vergangenen vier Wochen. Der Gesamtscore wird aus der Summe der Komponenten-Scores gebildet und nimmt Werte zwischen 0 und 21 an. Höhere Werte deuten auf eine verringerte Schlafqualität hin, wobei ab einem Wert von 5 von einer klinisch apparenten Schlafstörung auszugehen ist.

2.12.7 Generic Assessment of Side Effects in Clinical Trials (GASE)

Dieser Fragebogen ist ein Instrument zur Beurteilung von Nebenwirkungen in klinischen Studien und enthält 36 vierstufig skalierte (0-1-2-3) Items. Wie oben beschrieben, wird dieser Fragebogen nach der Einnahme der Studienmedikation ausgefüllt (Rief, Glombiewski, et al., 2009).

2.13 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurden mit Matlab 2017b, der Toolbox für Statistik und Maschinelles Lernen (MathWorks, Natick, MA, USA), und RStudio (RStudio Version 1.1.463, RStudio, Inc., Boston, MA, USA) durchgeführt. Die individuelle Schmerzempfindlichkeit wurde als *percent area under the pain curve* (%AUPC, siehe Abschnitt 2.6) gemessen. Die Schmerztoleranz (in s, siehe Abschnitt 2.7.1), die Therapieerwartung (VAS, siehe Abschnitt 2.7.2, die Therapieerfahrung (VAS, siehe Abschnitt 2.7.3) und die Rate an Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 2.7.6) wurden als sekundäre Endpunkte erfasst. Alle Ergebnisse wurden auf pre-test-post-test-Differenzen zwischen den Faktorleveln *Gruppe* (Metamizol, Kontrolle; zwischen den Gruppen) und *Zeit* (vor (pre-test) und nach (post-test) der Medikamenteneinnahme) mit Hilfe eines *generalized linear models* (GLM) getestet. Bei allen GLM (mit Ausnahme des Modells zu Nebenwirkungen, die nur an einem Zeitpunkt erfasst wurden) wurden die CPT-Baseline-Werte vor der Medikamenteneinnahme als Kovariate in das Modell eingeführt, wie es für randomisierte Studien mit pre-test-Baselinemessungen empfohlen wird. Wie aus Vorstudien bekannt, beinhalteten alle Modelle zudem die Raum- und Hauttemperatur als konfundierende Kovariate. Die statistische Prüfung wurde mit einem alpha-Level von < 0.05 durchgeführt. Angegeben werden Koeffizienten \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Ergebnisse der deskriptiven Statistik enthalten Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD).

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenmerkmale

Die Geschlechterverteilung der Stichprobe war mit 41 männlichen und 40 weiblichen Probanden balanciert. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 23.3 ± 3.5 Jahre und mit 84 % (N = 68) war der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer rechtshändig. Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug 23.1 ± 3.1 kg/m². Alle Probanden lagen mit einem durchschnittlichen ADS-K-Depressionsskalenwert von 5.7 ± 3.6 unterhalb des Grenzwertes von 17 und wiesen somit keine Anzeichen einer depressiven Störung auf. Auch die STAI-S/T-Angstskalenwerte waren mit 35.9 ± 5.5 bei STAI-S und 34.7 ± 6.3 im unteren Bereich des Summenwertbereiches von 20 bis 80. Die Studienteilnehmer wiesen einen PSQI-Schlafqualitätsskalenwert von 5.5 ± 2.3 auf (Grenzwert: 5). Hinsichtlich der Raumtemperatur und der individuellen Hauttemperatur der Probanden gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Während der Baselinephase wurde eine Schmerzintensität von 60.9 ± 25.2 % AUPC im Durchschnitt gemessen. Die durchschnittliche Schmerztoleranz betrug 120.1 ± 61.5 s. Die Experimentalgruppen unterschieden sich in Bezug auf alle genannten Merkmale nicht signifikant (siehe Tabelle 1).

Merkmal	Metamizol-Gruppe (N=40)	Kontroll-Gruppe (N=41)
Weiblich (%)	21 (52.5)	19 (46.3)
Alter (Jahre)	23.5 ± 3.4	23.1 ± 3.6
Rechtshänder (%)	34 (85)	34 (82.9)
BMI (kg/m²)	23.2 ± 3.1	23.0 ± 3.2
Depression (ADS-K score)	5.2 ± 3.3	6.2 ± 3.9
State Angst (STAI-S score)	34.3 ± 5.0	37.4 ± 5.6
Trait Angst (STAI-T score)	33.7 ± 6.3	35.7 ± 6.3
Schlafqualität (PSQI score)	5.4 ± 2.6	5.7 ± 2.0
Raumtemperatur (°C)	22.9 ± 0.7	22.9 ± 0.6
Hauttemperatur (°C)	33.7 ± 1.2	34.0 ± 0.9
%AUPC (%)	59.7 ± 26.0	62.1 ± 24.7
Schmerztoleranz (s)	125.9 ± 56.5	114.5 ± 66.2

Tabelle 1 - Merkmale der Experimentalgruppen

Tabelle 1 zeigt die physischen und psychologischen Merkmale der in der Studie eingeschlossenen Probanden. Alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung (SD), soweit nicht explizit anders angegeben.

3.2 Primärer Endpunkt

3.2.1 Schmerzintensität

Die Schmerzintensität wurde während des CPT zum Baselinezeitpunkt und zu Testzeitpunkt auf einer kontinuierlichen visuellen Analogskala über eine maximale Dauer von 180s bewertet und als *percent-area-under-the-pain-curve* (%AUPC) erfasst. Im Gruppenvergleich über die Zeit zeigte sich im Mittel eine signifikante Minderung der %AUPC der Metamizol- im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Gruppe x Zeit, -7.72 ± 2.74 , $t(79) = -2.82$, $p = 0.006$, $d = -0.63$). Metamizol führte in diesem Versuch also zu einer signifikant niedrigeren Schmerzbewertung zum Zeitpunkt der zweiten CPT-Messung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Messwerte der Schmerzintensität sind in Abbildung 4 dargestellt.

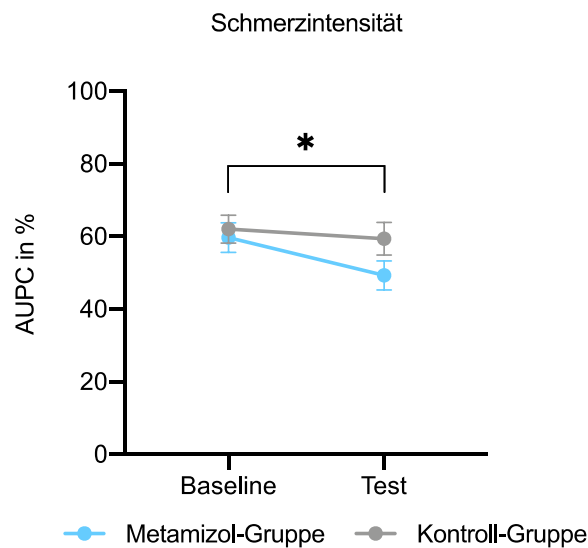


Abbildung 4 - Schmerzintensität

Darstellung der Schmerzintensität (AUPC) beider Gruppen separat während der Baselinephase und während der Testphase. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler (AUPC: Area under the pain curve (%), * $p=0.006$).

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 Schmerztoleranz

Die Schmerztoleranz wurde während des Cold-Pressor-Tests zum Baselinezeitpunkt und Testzeitpunkt gemessen und entspricht der Zeit, in der sich die Hand des Probanden vollständig innerhalb des Kaltwassers befand. Um einen Deckeneffekt auszuschließen, wurde ausschließlich eine Subgruppe der Probanden in die Auswertung einbezogen, die in der Baselinemessung eine Schmerztoleranz von 180 s nicht erreichte ($n = 45$ mit Altersdurchschnitt 24.2 Jahre, 53.3 % männlich, 46.6 % weiblich, $n = 22$ (48.8 %) Metamizol-Gruppe mit durchschnittlicher Schmerztoleranz von $81,71 \text{ s} \pm 36,20 \text{ s}$ in der Baselinemessung, $n = 23$ (51.1 %) Kontroll-Gruppe, mit durchschnittlicher Schmerztoleranz von $63,16 \text{ s} \pm 40,29 \text{ s}$ in der Baselinemessung). Im Gruppenvergleich der Metamizol-Gruppe mit der Kontroll-Gruppe über die Zeit ergab sich eine signifikante Interaktion (Gruppe x Zeit, Metamizol-Gruppe = $40.61 \pm 11.41 \text{ s}$, $t(43) = 3.56$, $p < .001$, $d = 0.77$). Dementsprechend ist von einer Zunahme der Schmerztoleranz durch Metamizol in dieser Gruppe auszugehen. In Abbildung 5 sind die Messwerte der Schmerztoleranz dargestellt.

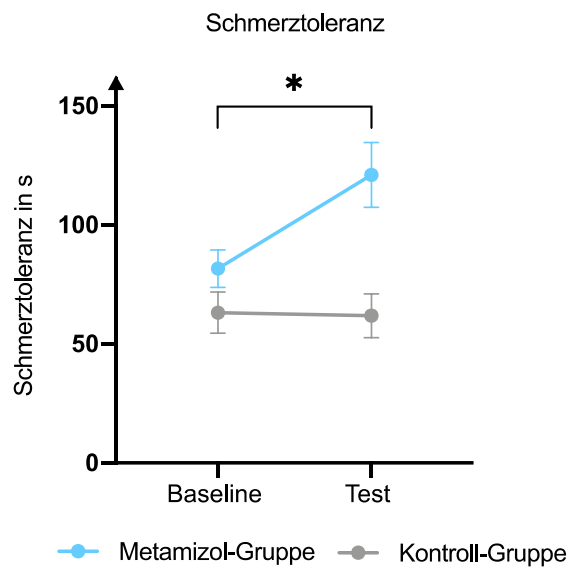


Abbildung 5 - Schmerztoleranz

Darstellung der Schmerztoleranz beider Gruppen separat während der Baselinephase und der Testphase. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler (* $p < 0.001$).

3.3.2 Therapieerwartung

Die Erwartungshaltung an die Wirkung des Studienmedikaments wurde unmittelbar vor Beginn der Testphase des Cold-Pressor-Tests nach Medikamenteneinnahme auf einer visuellen Analogskala bewertet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Beide Gruppen gaben im Mittel eine annähernd gleiche Erwartungshaltung an (Metamizol-Gruppe: 32.14 ± 2.6 %, Kontroll-Gruppe: 33.06 ± 2.8 %). In Abbildung 6 sind die Messwerte der Therapieerwartung dargestellt.

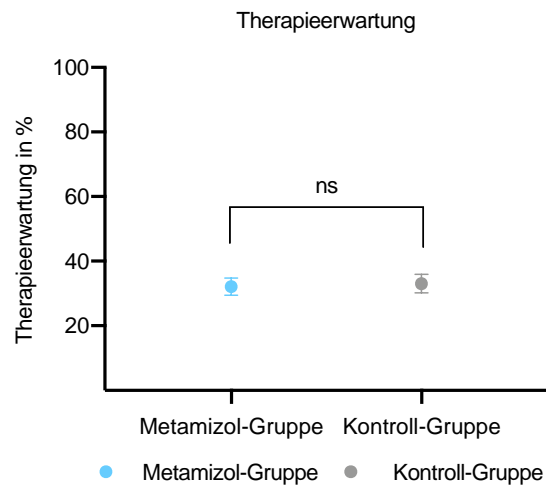


Abbildung 6 - Therapieerwartung

Darstellung der Therapieerwartung der Metamizol-Gruppe und der Kontroll-Gruppe. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler (ns = nicht signifikant).

3.3.3 Therapieerfahrung

Die retrospektive Therapieerfahrung wurde im Anschluss an den Cold-Pressor-Test zum Testzeitpunkt mittels visueller Analogskala erfasst und prüft die Einschätzung der Studienteilnehmer bezüglich der Wirksamkeit der Studienmedikation. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden (Metamizol-Gruppe = 13.62 ± 6.0 , $t(79) = 2.30$, $p = 0.024$, $d = 0.52$). Während beide Gruppen eine subjektive Wirksamkeit berichteten, zeigte sich eine signifikant höhere Wirksamkeitsbewertung nach Metamizol-Einnahme. Dies ist in Abbildung 7 veranschaulicht.

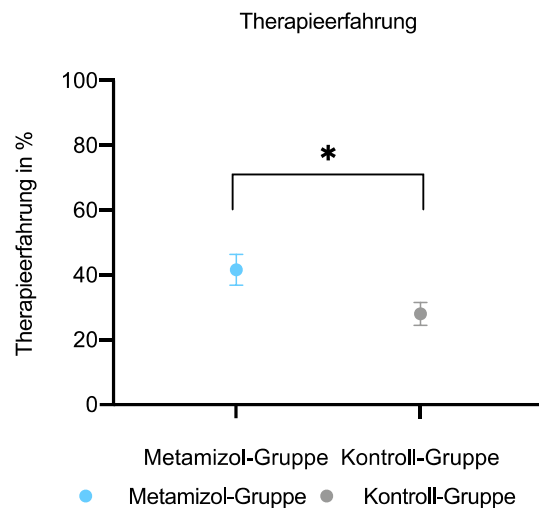


Abbildung 7 - Therapieerfahrung

In der Abbildung 7 ist die Therapieerfahrung der Metamizol-Gruppe und der Kontroll-Gruppe separat dargestellt. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler (* $p= 0.024$).

3.3.4 Nebenwirkungen

Die Erfassung unerwünschter Symptome, die subjektiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, erfolgte im Anschluss an den Cold-Pressor-Test in der Testphase mittels standardisierten Assessments (siehe Abschnitt 2.12.7). Die Symptonzahl der berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen lag bei beiden Gruppen im Mittel unter 1 (Metamizol-Gruppe: 0.3 ± 0.1 Symptome, Kontroll-Gruppe: 0.2 ± 0.1 Symptome). Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Die Einnahme von Metamizol in dieser Arbeit führte dementsprechend zu keinen signifikanten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Nebenwirkungsrate der beiden Gruppen ist in Abbildung 8 dargestellt.

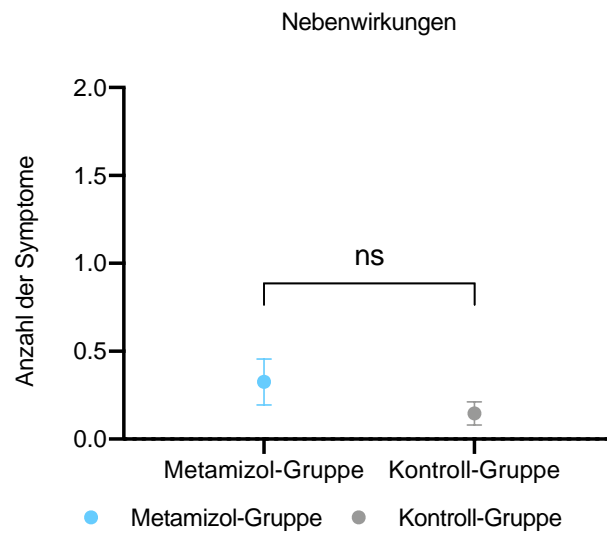


Abbildung 8 - Nebenwirkungen

In Abbildung 8 ist die Anzahl der Symptome pro Experimentalgruppe aufgetragen, welche die Probanden auf die Einnahme der Studienmedikation zurückführten. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler (ns= nicht signifikant).

3.4 Ergebnistabellen

Endpunkt	Metamizol-Gruppe			Kontroll-Gruppe		
	Baseline	Test	Delta	Baseline	Test	Delta
%AUPC (%)	59.7 ± 4.1	49.3 ± 4.0	-10.4 ± 2.2	62.1 ± 3.9	59.4 ± 4.5	-2.7 ± 1.6
Toleranz (s)*	81.7 ± 7.9	121.1 ± 13.6	39.4 ± 9.9	63.2 ± 8.6	61.9 ± 9.2	-1.2 ± 5.8

Tabelle 2 - primäre Endpunkte

Tabelle 2 fasst die Mittelwerte ± Standardfehler der Schmerzintensität (%APUC: percent area under the pain curve) und der Schmerztoleranz, welche sowohl zum Baselinezeitpunkt, als auch zum Testzeitpunkt erhoben wurden, zusammen. In die Auswertung der Schmerztoleranz wurden nur Probandendaten mit einbezogen, in denen die maximale Zeitspanne in der Baselinemessung unter 180 s lag. Hierbei ergab sich eine Stichprobengröße der Subgruppe von N = 45 für die Schmerztoleranz.

Endpunkt	Metamizol-Gruppe N=40	Kontroll-Gruppe N=41
Therapieerwartung (VAS, 0-100 %, 0 = „Gar keine Schmerzlinderung“, 100 = „Sehr starke Schmerzlinderung“)	32.1 ± 2.7	33.0 ± 2.9
Therapieerfahrung (VAS, 0-100 %, 0 = „Gar keine Schmerzlinderung“, 100 = „Sehr starke Schmerzlinderung“)	41.6 ± 4.7	28.0 ± 3.6
Nebenwirkungen (Anzahl der Symptome)	0.3 ± 0.1	0,2 ± 0.1

Tabelle 3 - sekundäre und explorative Endpunkte

Tabelle 3 fasst die Mittelwerte ± Standardfehler der weiteren Endpunkte Therapieerwartung, Therapieerfahrung und Nebenwirkungen zusammen, welche nur zum Testzeitpunkt erhoben wurden.

4 Diskussion

Um die Mechanismen der pharmakologisch beeinflussten Schmerzverarbeitung besser zu verstehen, sind experimentelle Schmerzmodelle von großer Bedeutung. Studien dieser Art wurden in der Vergangenheit meist mit analgetisch hochwirksamen Opioiden durchgeführt, deren Wirksamkeit zwar sowohl in phasischen als auch tonischen Schmerzmodellen messbar war. Allerdings gingen diese häufig mit umfassenden Nebenwirkungen einher (M. Black et al., 1999; Eckhardt et al., 2000; Koltzenburg et al., 2006). Opioide können einerseits zu einer Gefährdung der Probandensicherheit und andererseits zu einer Entblindung in randomisierten, kontrollierten Studien führen (Staaht et al., 2009). Zur Vermeidung einer akzidentellen Entblindung wurden mitunter aktive Kontroll-Gruppen eingeführt (Gabe eines Medikamentes, wie z.B. Diphenhydramin oder Promethazin zur Induktion von vergleichbaren Nebenwirkungen (Pud et al., 2006; van Amerongen et al., 2018)). Auf diese Weise sollten die Nebenwirkungen von Studienmedikamenten in Verum-Gruppen imitiert werden. Psychologische Kontextfaktoren (siehe auch Abschnitt 1), wie beispielsweise Lern- und Erwartungsmechanismen im Rahmen des Placebo-Effekts, können die Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung positiv und negativ beeinflussen (Benedetti et al., 2006; Bingel et al., 2011; Enck et al., 2013). Dabei scheint die Wirkweise dieser Mechanismen störanfällig gegenüber konfundierenden Faktoren (wie die Nebenwirkungen eines Medikamentes) zu sein, so dass für deren Untersuchung besonders nebenwirkungsarme experimentelle Modelle unabdingbar sind. Mit standardisierten, sicheren und nebenwirkungsarmen pharmakologischen experimentellen Schmerzmodellen könnten diese Kontextfaktoren besser erforscht werden, um beispielsweise in der klinischen Anwendung eine stärkere schmerzlindernde Wirkung von Medikamenten zu erreichen.

Hierbei eignet sich der CPT als standardisiertes und etabliertes Verfahren zur Applikation von Kälteschmerz als Akutschmerz. Als Analgetikum wurde in der vorliegenden Arbeit Metamizol eingesetzt, das im Vergleich zu den üblicherweise eingesetzten Opioiden ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweist. Das Pyrazolon-Derivat Metamizol wurde bislang nur in zwei kleinen Studien mit phasischen Schmerzmodellen getestet (Forster et al., 1992; Rohdewald et al., 1988), wo sich eine signifikante analgetische Wirkung zeigte.

Systematische Untersuchungen zur Anwendung von Metamizol bei tonischem Kälteschmerz fehlen jedoch bisher.

In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie mit N=81 gesunden Teilnehmern erwarteten wir im Rahmen unserer ersten Hypothese aufgrund einer in experimentellen (Forster et al., 1992; Rohdewald et al., 1988) und klinischen Studien (Chaparro et al., 2012) nachgewiesenen starken analgetischen Wirkung, dass die einmalige Einnahme von 800 mg Metamizol zu einer, der Kontroll-Gruppe signifikant überlegenen, Analgesie im CPT führen würde. Dementsprechend sollte bei Probanden der Metamizol-Gruppe eine signifikant längere Schmerztoleranz im Vergleich zur Kontroll-Gruppe gemessen werden können. In humanexperimentellen (Forster et al., 1992; Rohdewald et al., 1988) und metaanalytischen (S. E. Andrade et al., 1998; Kötter et al., 2015) Studien traten bei der einmaligen Einnahme von Metamizol weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen NSAR und Opioiden auf. Deshalb lautete unsere zweite Hypothese, dass 800 mg Metamizol per os im Vergleich zu Placebo nicht zu einer höheren Rate an unerwünschten Nebenwirkungen führen würde.

Probanden der Metamizol-Gruppe zeigten eine signifikant niedrigere Schmerzintensität (%AUPC) und eine signifikant höhere Schmerztoleranz im Vergleich zu Probanden der Kontroll-Gruppe mit moderaten Effektstärken (Cohen's $d_{\%AUPC} = 0.63$, $d_{Toleranz} = 0.77$). Dies deutet auf eine Wirksamkeit von Metamizol in dem tonischen Schmerzmodell hin. Dieses Ergebnis ist mit den beiden experimentellen Schmerzstudien, welche in der Vergangenheit die analgetische Wirkung von Metamizol in phasischen Schmerzmodellen untersucht haben, kongruent: In einer Arbeit von Rohdewald et al. (1988), bei der experimentell Druckschmerz auf das Zahnfleisch ausgeübt wurde, hat Metamizol eine signifikant schmerzlindernde Wirkung gegenüber Placebo und in hoher Dosierung (1000 mg) eine equianalgetische Wirkung im Vergleich zu 50 mg Tramadol gezeigt (Rohdewald et al., 1988). In einer weiteren Arbeit von Forster et al. (1992) konnte in einem Schmerzmodell mit interdigital appliziertem Druckreiz eine signifikant stärkere Analgesie im Vergleich zu Placebo und zu Paracetamol ermittelt werden (Forster et al., 1992). Beide Studien verwendeten jedoch keine tonischen Schmerzmodelle, waren in der Anwendung komplizierter und hatten mit N = 22 (Forster et al., 1992) und N = 10 (Rohdewald et al., 1988) deutlich kleinere Stichprobengrößen als die vorliegende Studie,

die mit N = 81 Probanden eine systematische Untersuchung des CPT-Metamizol-Paradigmas bietet.

Die Wirksamkeit von Metamizol auf tonischen Kälteschmerz unterscheidet sich dabei von anderen Nicht-Opioid-Analgetika: Während Ibuprofen (Jones et al., 1988; Okkerse, Alvarez-Jimenez, et al., 2017; Siebenga et al., 2019) sowie Paracetamol (Compton et al., 2003; Ing Lorenzini et al., 2011; Lenz et al., 2011; Pickering et al., 2008; van Amerongen et al., 2018; Yuan et al., 1998) keine signifikante Schmerzlinderung im CPT erzielten (siehe Abschnitt 1.2), scheint Metamizol im CPT einen schmerzlindernden Effekt auf den tonischen Kälteschmerz zu haben. Übereinstimmend mit der Verringerung der Schmerzbewertung über die Zeit und der Verlängerung der Schmerztoleranz waren zudem die Bewertungen der Therapieerfahrung in der Metamizol-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant erhöht. Dies legt nahe, dass die pharmakologische Schmerzlinderung auch zu einer subjektiven Wirksamkeitswahrnehmung führte. Eine erhöhte retrospektive Therapieerfahrung in Verum-Gruppen konnte auch in anderen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden, die die analgetische Wirkung anderer Schmerzmittel untersuchten. In einer 1977 veröffentlichten Studie konnte die retrospektive Therapieerfahrung den Effekt des Opioid-Analgetikums Pentazocin in Kombination mit Aspirin sogar besser diskriminieren als die Schmerzbewertung während des Schmerzreizes (Calimlim et al., 1977).

Die Erwartungshaltung der Probanden an die Wirkung des Medikaments unterschied sich zwischen den Gruppen hingegen nicht, sondern war quantitativ vergleichbar mit den Bewertungen einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe mit ähnlichem Paradigma (Zunhammer et al., 2021). Dies ist von methodischer Relevanz, da in Studien gezeigt werden konnte, dass allein eine positive Erwartungshaltung einen Placebo-Effekt auslösen oder verstärken (Bingel et al., 2011), allerdings auch eine negative Erwartungshaltung einen Nocebo-Effekt induzieren (Benedetti et al., 2006) und somit die Schmerzwahrnehmung verändern kann. In dieser Arbeit wird daher gefolgert, dass allein die pharmakologische Wirkung von Metamizol die Basis der berichteten Schmerzreduktion, der Verlängerung der Schmerztoleranz und der Wirksamkeitsbewertung bildete.

Erwartungsmechanismen sind ein Beispiel für zusätzliche, konfundierende Kontexteffekte (z.B. im Rahmen von Placebo-Effekten) eines experimentellen Modells und können durch Nebenwirkungen von pharmakologischen Substanzen induziert oder verändert werden. Daher sind nicht nur aus ethischer, sondern auch aus methodischer Sicht Nebenwirkungen von Analgetika in mechanistischen Untersuchungen der pharmakologischen Analgesie unerwünscht. Ein weiteres Beispiel für einen konfundierenden Kontexteffekt ist der bereits genannte Nocebo-Effekt. Dieser Effekt beschreibt eine durch psychosoziale und kontextbezogene Faktoren oder frühere Behandlungserfahrungen und Erwartungen beeinträchtigte Wirksamkeit einer Behandlung. Hierbei kann der Nocebo-Effekt sowohl Nebenwirkungen induzieren (Rief, Nestoriuc, et al., 2009) als auch Symptome verlängern und das Ergebnis einer medikamentösen oder operativen Behandlung verschlechtern (Enck et al., 2013). Nebenwirkungen, die im Rahmen einer Studie auftreten, können also über einen Nocebo-Effekt den Endpunkt beeinflussen. Über einen solchen Nocebo-Effekt hinaus können Nebenwirkungen auch zu einer vorzeitigen Auflösung der Verblindung randomisierter Studien führen, wie Moscucci et al. (1987) zeigten (Moscucci et al., 1987). Darüber hinaus ist es aus pharmakologischen, randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien bekannt, dass sowohl Probanden als auch die Studienärzte nach Abschluss der Studie die Gruppenzugehörigkeit aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen oft richtig einschätzten (Enck et al., 2013; Rief & Glombiewski, 2012). Generell ist eine Verblindung dennoch wichtig, da ansonsten das Ergebnis von klinischen und experimentellen Studien verzerrt würde (z.B. Rosenthal- und Hawthorne-Effekt). Da in CPT-Studien mit Opioiden die opioid-assoziierten Nebenwirkungen oft zu einer vorzeitigen Entblindung von randomisierten kontrollierten Studien führt, kann ein nebenwirkungsarmes Modell dies verhindern.

Bezugnehmend auf die zweite Hypothese dieser Arbeit kann festgehalten werden, dass sich trotz seiner analgetischen Wirksamkeit Metamizol- und Kontroll-Gruppe hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen nicht unterscheiden. Diese Erkenntnisse sind kongruent zu den Daten aus humanexperimentellen Studien und Meta-Analysen von klinischen Studien: Sowohl eine Studie von 1988 als auch eine Studie von 1992 beschreiben in der Anwendung bei gesunden Versuchsteilnehmern keine relevanten

Nebenwirkungen bei der einmaligen Einnahme von Metamizol (Forster et al., 1992; Rohdewald et al., 1988).

Selbst bei der oralen Einnahme von Metamizol an sieben aufeinander folgenden Tagen durch gesunde Erwachsene konnte eine Studie von 2018 keine relevanten Nebenwirkungen feststellen. Zum einen führte die tägliche Einnahme von 2 Gramm Metamizol weder zu einer signifikanten Änderung des Blutbildes oder der organspezifischen Laborparameter, noch wurden, bis auf Müdigkeit von 25 Prozent der Probanden und Übelkeit von 14 Prozent der Probanden, gravierende subjektive Nebenwirkungen von den Probanden angegeben (De Souza et al., 2018).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein ähnlich geringes Auftreten von subjektiver Übelkeit sowie ein ähnlich geringes Auftreten der Symptome „Erschöpfung und Antriebslosigkeit“, welche mit dem Symptom „Müdigkeit“ vergleichbar sind: Im GASE-Fragebogen gaben in der Kontroll-Gruppe zwei Probanden „Übelkeit“ als Symptom an (ca. 5 %) und in der Metamizol-Gruppe niemand. Die mit dem Symptom „Müdigkeit“ vergleichbaren Symptome „Erschöpfung und Antriebslosigkeit“ gaben in der Metamizol-Gruppe sechs Probanden (15 %) und in der Kontroll-Gruppe sieben Probanden (17%) an. Demnach traten Nebenwirkungen selten und mild auf, und scheinen in Anbetracht der hohen Inzidenzen in der Kontroll-Gruppe möglicherweise durch einen Nocebo-Effekt induziert zu sein. Ein ähnliches Ergebnis beschreiben auch Kötter et al. (2015) in einer aktuelleren Metaanalyse, bei der sie keine signifikanten Unterschiede in der Nebenwirkungsrate beim Vergleich von Metamizol, Paracetamol, NSAR und Placebo sahen (Kötter et al., 2015). Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass die Anwendung von Metamizol vor allem in angloamerikanischen Ländern, aber auch in Deutschland, diskutiert wird. Einige Länder, darunter die Vereinigten Staaten, das Vereinigte Königreich, Schweden und auch Indien, haben die Verordnung von Metamizol eingeschränkt, da dort das Risiko einer Agranulozytose als unverträglich hoch angesehen wird (S. Andrade et al., 2016; Kötter et al., 2015). Bis heute ist die Inzidenz der Metamizol-induzierten Agranulozytose jedoch nicht sicher erfasst und scheint von anderen Faktoren, wie der Einnahmedosis und -dauer abhängig zu sein (Ibáñez et al., 2005). So berichten Kötter et al. (2015) in ihrer Analyse von 79 Studien mit einer Stichprobengröße von insgesamt rund 4.000 Patienten bei einer Einnahmedauer von unter zwei Wochen keine signifikant erhöhte Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen

sowohl im Vergleich zum Placebo, als auch zu anderen NSAR und Opioiden (Kötter et al., 2015). Zusätzlich zum Risiko einer Agranulozytose, berichteten das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) am 15.12.2020 vom Risiko eines arzneimittelbedingten Leberschadens (drug-induced liver injury, DILI) im Zusammenhang mit Metamizol. In einer retrospektiven Studie zwischen 2008 und 2017 stellten Wissenschaftler 23 Metamizol-assoziierte Leberschäden fest, wovon zwei Patienten ein akutes Leberversagen entwickelten (Sebode et al., 2020). Aufgrund dessen wird in dem von EMA und BfArM versandtem Informationsschreiben dazu geraten, Patienten über mögliche arzneimittelbedingte Leberschäden aufzuklären und Symptome einer eingeschränkten Leberfunktion frühzeitig zu entdecken, um die weitere Metamizolgabe frühzeitig zu stoppen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Agranulozytose und das arzneimittelinduzierte Leberversagen zwei ernstzunehmende Komplikationen bei der Einnahme von Metamizol darstellen, allerdings bei einer kurzzeitigen Einnahme durch Lebergesunde das Risiko für ernste Komplikationen niedrig ist. Von diesen sehr seltenen Risiken abgesehen scheint die einmalige Anwendung von Metamizol im Experiment sicher und gut verträglich zu sein.

Bei der Einschätzung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen Limitationen berücksichtigt werden. Zum einen bestand die Stichprobe vorwiegend aus einem jungen und gesunden Probandenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von ca. 23 Jahren. Hierdurch lassen sich die Schlussfolgerungen dieser Arbeit nur begrenzt auf eine gesunde Population mit größerer Altersspanne übertragen. Des Weiteren wurden, um einen Deckeneffekt (Ceiling Effekt) auszuschließen, nur jene Probanden in die Auswertung der Schmerztoleranz einbezogen, die in der Baselinemessung eine Schmerztoleranz von weniger als 180 s erreichten. Dies führte dazu, dass lediglich eine Subgruppe von n=45 (55.5%) zu diesem Zwecke ausgewertet werden konnte, was zu einer niedrigeren statistischen Power und zu einem Selektionsbias beitragen könnte. Die große Heterogenität bei der Kältetoleranz ist vermutlich genetisch bedingt. So konnten Wyckelsma et al. (2021) an gesunden Versuchsprobanden, welche homozygot für den genetischen Polymorphismus ACTN3 (R577X) sind, zeigen, dass diese eine höhere Toleranz gegenüber kaltem Wasser haben. Laut Aussage der Autoren exprimieren ca. 1.5 Milliarden Menschen diesen Genotyp, welcher vermutlich aufgrund des

Selektionsdruckes durch Migration in kältere Klimazonen entstanden sei. Trägern dieses Genes fehle das im Sarkomer von Muskelzellen befindliche Protein α -Actinin-3. Die Autoren interpretieren, dass Genträger durch Veränderungen in der Thermogenese der Skelettmuskulatur die Körperkerntemperatur während des Eintauchens in kaltes Wasser vermutlich besser konstant halten können (Wyckelsma et al., 2021). Die Bestimmung des ACTN3 (R577X)-Genes könnte zur Berücksichtigung als konfundierende Variable für weitere CPT-Studien hilfreich sein. Eine weitere Möglichkeit zur Verminderung eines Decken-Effekts wäre eine Intensivierung des Kältereizes. Dies ist allerdings nur bis zu einem gewissen Grad im CPT möglich, da ansonsten Kälteschäden auftreten könnten. In der vorliegenden Arbeit wurde keine vorzeitige Entblindung von Probanden aktiv geäußert, jedoch wurde die subjektive Gruppenzugehörigkeit nicht systematisch erfasst. Dies sollte in Folgestudien eingehender untersucht werden.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit ein experimentelles Schmerzmodell etabliert werden, in welchem die Abschwächung des tonischen Kälteschmerzes in der Metamizol-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe signifikant war, ohne dabei relevante Nebenwirkungen zu erzeugen. Anhand des primären Endpunktes, der Schmerzintensität, und anhand des sekundären Endpunktes, der Schmerztoleranz, konnte eine moderate analgetische Wirkung in der Metamizol-Gruppe gezeigt werden, welche im Vergleich zur Kontroll-Gruppe für beide Endpunkte signifikant war. Außerdem wurde mit Hilfe des GASE-Fragebogen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen durch die Metamizoleinnahme festgestellt: Die Metamizol-Gruppe und die Kontroll-Gruppe unterschieden sich in Hinblick auf subjektive Nebenwirkungen nicht. Die niedrige Rate an Nebenwirkungen legt nahe, dass sich Metamizol für psychopharmakologischen CPT-Studien eignet, die die Wirkung von Kontextmodulationen der pharmakologischen Analgesie, wie Placebo-Interventionen, untersuchen. Somit scheint die Kombination des CPT mit Metamizol ein wirksames und sicheres pharmakologisches Paradigma zur Erforschung von Akutschmerz zu sein, welches für weitere psychopharmakologische Fragestellungen zur Verfügung steht.

5 Zusammenfassung

Der Cold-Pressor-Test (CPT) stellt ein Einfaches und bewährtes, experimentelles Akutschmerzmodell dar, bei dem mittels Umwälzthermostat auf 6 °C gekühltes Wasser zur Induktion von tonischem Kälteschmerz benutzt wird. Das Verfahren wurde in früheren Studien oft mit Opioiden gekoppelt, um zum einen die der pharmakologischen Analgesie zugrunde liegenden Mechanismen und zum anderem die Wirkung anderer Analgetika auf den CPT, mit Opioiden als Komparator, zu untersuchen. Die typischen Nebenwirkungen der Opioide führten beim CPT zur vorzeitigen Entblindung und ließen Bedenken bezüglich der Sicherheit des Paradigmas aufkommen. Bisher wurde das in Deutschland klinisch als mittelstarkes Analgetikum weit verbreitete Metamizol hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit im CPT nicht systematisch untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden nun die Hypothesen untersucht, inwiefern Metamizol in einer klinisch üblichen Dosierung zu einer signifikanten Abschwächung des tonischen Kälteschmerzes führt und dabei keine schweren Nebenwirkungen zeigt. In einem randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelblinden Studiendesign wurden N = 81 gesunde Probanden randomisiert und einem tonischen Kältereiz exponiert, wobei n = 40 Probanden 800 mg Metamizol und n = 41 Probanden ein Placebo zur oralen Einnahme vor dem CPT erhielten. Es zeigte sich eine signifikant verringerte Schmerzintensität und verlängerte Schmerztoleranz bei Probanden der Metamizol-Gruppe, jedoch ohne eine signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Die Ergebnisse deuten auf eine moderate schmerzlindernde und nebenwirkungsarme Wirkung von Metamizol auf den tonischen Kälteschmerz hin. Limitierend ist anzuführen, dass Metamizol aufgrund des Risikos einer Agranulozytose in diversen Ländern nicht zugelassen ist, was dort die humanexperimentelle Anwendung eingeschränkt. Allerdings konnte in Metanalysen, vor allem bei der einmaligen oralen Einnahme, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Agranulozytose festgestellt werden. Durch die Abwesenheit von konfundierenden und probandengefährdenden Nebenwirkungen ist das Metamizol-CPT-Modell vielversprechend und kann in Zukunft für die psychopharmakologische Erforschung von möglichen Kontextfaktoren (z.B. durch soziales Lernen, Erwartungsmodulation und Placebo-Interventionen) pharmakologisch induzierter Analgesie hilfreich sein.

6 Summary

The cold pressor test (CPT) is a straightforward and well-established experimental model for acute pain in which water cooled to 6 °C by a circulating thermostat is used to induce tonic cold pain. In previous studies, the procedure was often combined with opioids to investigate the mechanisms underlying pharmacological analgesia. However, opioids were frequently accompanied by distinct side effects which led to premature unblinding and raised safety concerns regarding the paradigm. So far, metamizole (i.e., dipyrone), a pyrazolone-derivate and medium-potent pain killer, which has widely been used in Germany, has not yet been systematically investigated regarding its efficacy, tolerability, and safety in cold pressor pain. The present study investigated the hypothesis that a clinically common dosage of metamizole significantly reduces tonic cold pain without causing severe side effects.

In a randomized, placebo-controlled, double-blind parallel pre-test-post-test design, N = 81 healthy volunteers were randomized to either a metamizole (n=40) or control group (n=41) and exposed to tonic cold stimulus in a CPT paradigm. While participants allocated to the metamizole group received 800 mg encapsulated metamizole, participants in the control group received encapsulated aqua. In comparison to the control group, the metamizole group experienced a significant decrease in pain intensity and an increase in pain tolerance. Importantly, the rate of adverse events was not significantly elevated in the metamizole group compared to the control group.

The results suggest that metamizole has a moderate analgesic effect on tonic cold pain without increasing the risk of adverse effects. However, due to previously reported risk of agranulocytosis, metamizole was withdrawn in some countries restricting its use in human research. On the opposite, a recent meta-analysis reported no increased risk of agranulocytosis after short-term administration. In conclusion, the combination of the CPT paradigm and metamizole as a potent analgesic offers a simple, effective, and safe model for pain research. In addition, the comparability of adverse effects of metamizole and placebo may pave the way for future psychopharmacological research on contextual factors (such as social learning, expectation modulation, and placebo interventions) of pharmacologically induced analgesia.

7 Literaturverzeichnis

1. Amanzio, M., Pollo, A., Maggi, G., & Benedetti, F. (2001). Response variability to analgesics: A role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*, *90*(3), 205–215. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00486-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00486-3)
2. Andrade, S., Bartels, D. B., Lange, R., Sandford, L., & Gurwitz, J. (2016). Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *41*(5), 459–477. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12422>
3. Andrade, S. E., Martinez, C., & Walker, A. M. (1998). Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *Journal of Clinical Epidemiology*, *51*(12), 1357–1365. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00076-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00076-6)
4. Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, *9*(4), 463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
5. Arendt-Nielsen, L., & Yarnitsky, D. (2009). Experimental and Clinical Applications of Quantitative Sensory Testing Applied to Skin, Muscles and Viscera. *Journal of Pain*, *10*(6), 556–572. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.02.002>
6. Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, and D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, *2*(October), 267–284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>.Cellular
7. Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., & Asteggiano, G. (2006). The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *Journal of Neuroscience*, *26*(46), 12014–12022. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2947-06.2006>
8. Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *Journal of Neuroscience*, *25*(45), 10390–10402. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005>
9. Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Mhuirheartaigh, R. N., Lee, M. C., Ploner, M., & Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug

- efficacy: Imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Translational Medicine*, 3(70). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244>
10. Birnie, K. A., Noel, M., Chambers, C. T., Von Baeyer, C. L., & Fernandez, C. V. (2011). The cold pressor task: Is it an ethically acceptable pain research method in children? *Journal of Pediatric Psychology*, 36(10), 1071–1081. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq092>
 11. Black, M., Hill, J., & Zacny, J. (1999). Behavioral and physiological effects of remifentanyl and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 90, 718–726.
 12. Black, M. L., Hill, J. L., & Zacny, J. P. (1999). Behavioral and physiological effects of remifentanyl and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 90(3), 718–726. <https://doi.org/10.1097/00000542-199903000-00013>
 13. Borkenau, P., & Ostendorf, F. (1989). Untersuchungen Zum Funf-Faktoren-Modell Der Personlichkeit Und Seiner Diagnostischen Erfassung. *Zeitschrift Fur Differentielle Und Diagnostische Psychologie*, 10(4), 239–251.
 14. Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, 10(4), 433–436.
 15. Butler, R. K., & Finn, D. P. (2009). Stress-induced analgesia. *Progress in Neurobiology*, 88(3), 184–202. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.003>
 16. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). *Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28:193–213.*
 17. Calimlim, J. F., Wardell, W. M., Davis, H. T., Lasagna, L., & Gillies, A. J. (1977). Analgesic efficacy of an orally administered combination of pentazocine and aspirin With observations on the use and statistical efficiency of GLOBAL subjective efficacy ratings. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 21(1), 34–43. <https://doi.org/10.1002/cpt197721134>
 18. Chaparro, L. E., Lezcano, W., Alvarez, H. D., & Joaqui, W. (2012). Analgesic Effectiveness of Dipyrone (Metamizol) for Postoperative Pain after Herniorrhaphy: A Randomized, Double-Blind, Dose-Response Study. *Pain Practice*, 12(2), 142–147. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00463.x>
 19. Cohen, S. (1983). A Global Measure of Perceived Stress Author (s): Sheldon

- Cohen , Tom Kamarek and Robin Mermelstein Source : Journal of Health and Social Behavior , Vol . 24 , No . 4 (Dec . , 1983) , pp . 385-396. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385–396.
20. Colloca, L., & Benedetti, F. (2009). Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*, 144(1–2), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.01.033>
 21. Compton, P., Charuvastra, V. C., & Ling, W. (2003). Effect of oral ketorolac and gender on human cold pressor pain tolerance. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 30(10), 759–763. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2003.03907.x>
 22. D’Mello, R., & Dickenson, A. H. (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 8–16. <https://doi.org/10.1093/bja/aen088>
 23. De Souza, E. C., Matos, D. M., Viana, M. R., Alvim, M. C. O., Bonfante, H. L., Pinto, A. F., & Nascimento, J. W. L. (2018). Evaluation of hematological alterations after therapeutic use of dipyron in healthy adults: A prospective study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 29(4), 385–390. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0037>
 24. Djouhri, L., & Lawson, S. N. (2004). A β -fiber nociceptive primary afferent neurons: A review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Research Reviews*, 46(2), 131–145. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.07.015>
 25. Eckhardt, K., Ammon, S., Hofmann, U., Riebe, A., Gugeler, N., & Mikus, G. (2000). Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, 91(1), 185–191. <https://doi.org/10.1213/00000539-200007000-00035>
 26. Edens, J. L., & Gil, K. M. (1995). Experimental induction of pain: Utility in the study of clinical pain. *Behavior Therapy*, 26(2), 197–216. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(05\)80102-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(05)80102-9)
 27. Edwards, J., Meseguer, F., Faura, C., Moore, R. A., Mcquay, H. J., Derry, S., & Erskine, A. (2002). Single dose dipyron for acute renal colic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003867>

28. Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews Drug Discovery*, *12*, 191–204. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3923>
29. Enggaard, T. P., Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brøsen, K., Ossig, J., & Sindrup, S. H. (2006). The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesthesia and Analgesia*, *102*(1), 146–150. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000189613.61910.32>
30. Forster, C., Magerl, W., Beck, A., Geisslinger, G., Gall, T., Brune, K., & Handwerker, H. O. (1992). Differential effects of dipyron, ibuprofen, and paracetamol on experimentally induced pain in man. *Agents and Actions*, *35*(1–2), 112–121. <https://doi.org/10.1007/BF01990960>
31. Handwerker, H. O., & Kobal, G. (1993). Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiological Reviews*, *73*(3), 639–671. <https://doi.org/10.1152/physrev.1993.73.3.639>
32. Hautzinger, M., & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions Skala: ADS; Testmappe*. Beltz.
33. Hearn, L., Derry, S., & Moore, R. A. (2014). Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2014*(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011421>
34. Hines, E. A., & Brown, G. E. (1932). A Standard Stimulant for Measuring Vasomotor Reactions: Its Application in the Study of Hypertension. Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic. *Annals of Internal Medicine*, *7*, 332–325.
35. Hinz, B., Cheremina, O., Bachmakov, J., Renner, B., Zolk, O., Fromm, M. F., & Brune, K. (2007). Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *The FASEB Journal*, *21*(10), 2343–2351. <https://doi.org/10.1096/fj.06-8061com>
36. Ibáñez, L., Vidal, X., Ballarín, E., & Laporte, J. R. (2005). Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *European Journal of Clinical Pharmacology*, *60*(11), 821–829. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0836-y>
37. Ing Lorenzini, K., Besson, M., Daali, Y., Salomon, D., Dayer, P., & Desmeules,

- J. (2011). A Randomized, Controlled Trial Validates a Peripheral Supra-Additive Antihyperalgesic Effect of a Paracetamol-Ketorolac Combination. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 109(5), 357–364. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00733.x>
38. Jawień, W. (2014). Searching for an optimal AUC estimation method: a never-ending task? *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 41(6), 655–673. <https://doi.org/10.1007/s10928-014-9392-y>
39. Jones, S. F., McQuay, H. J., Moore, R. A., & Hand, C. W. (1988). Morphine and ibuprofen compared using the cold pressor test. *Pain*, 34(2), 117–122. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90156-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90156-X)
40. Julius, D. (2013). TRP Channels and Pain. In *Annual Review of Cell and Developmental Biology* (Vol. 29, Issue 1). <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155833>
41. Kaufman, D., Kelly, J., & Levy, M. (1986). Risks of Agranulocytosis and Aplastic Anemia. *Journal of the American Medical Association*, 256(13), 1749. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380130077032>
42. Kirkpatrick, D. R., Mcentire, D. M., Hamsch, Z. J., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Reisbig, M. D., Youngblood, C. F., & Agrawal, D. K. (2015). Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clinical and Translational Science*, 8(6), 848–856. <https://doi.org/10.1111/cts.12282>
43. Klein, E. M., Brähler, E., Dreier, M., Reinecke, L., Müller, K. W., Schmutzer, G., Wölfling, K., & Beutel, M. E. (2016). The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample. *BMC Psychiatry*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0875-9>
44. Kleine-Borgmann, J., Wilhelmi, J., Kratel, J., Baumann, F., Schmidt, K., Zunhammer, M., & Bingel, U. (2021). Tilidine and dipyrone (metamizole) in cold pressor pain: A pooled analysis of efficacy, tolerability, and safety in healthy volunteers. *Clinical and Translational Science*, November 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1111/cts.13058>
45. Koltzenburg, M., Pokorny, R., Gasser, U. E., & Richarz, U. (2006). Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of

- transdermal fentanyl and buprenorphine. *Pain*, 126(1–3), 165–174.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.028>
46. Kötter, T., Da Costa, B. R., Fässler, M., Blozik, E., Linde, K., Jüni, P., Reichenbach, S., & Scherer, M. (2015). Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(4), 1–18.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>
 47. Kurland, A. A. (1957). The drug placebo-its psychodynamic and conditional reflex action. *Behavioral Science*, 2(2), 101–110.
<https://doi.org/10.1002/bs.3830020203>
 48. Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2)*. Beltz.
 49. Lenz, H., Raeder, J., Draegni, T., Heyerdahl, F., Schmelz, M., & Stubhaug, A. (2011). Effects of COX inhibition on experimental pain and hyperalgesia during and after remifentanyl infusion in humans. *Pain*, 152(6), 1289–1297.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.007>
 50. Levy, M., Zylber-Katz, E., & Rosenkranz, B. (1995). Clinical Pharmacokinetics of Dipyron and its Metabolites. *Clinical Pharmacokinetics*, 28(3), 216–234.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199528030-00004>
 51. Lydick, E., Epstein, R. S., Himmelberger, D., & White, C. J. (1995). Area under the curve: A metric for patient subjective responses in episodic diseases. *Quality of Life Research*, 4(1), 41–45. <https://doi.org/10.1007/BF00434382>
 52. McCrae, R. R., & Costa, P. T. (1987). Validation of the Five-Factor Model of Personality Across Instruments and Observers. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52(1), 81–90. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.52.1.81>
 53. Mcnicol, E. D., Ferguson, M. C., & Schumann, R. (2017). Single dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012498>
 54. Melzack, R., & Wall, P. (1965). Pain mechanisms: a new theory. In *Science*.
 55. Meyer, K., Sprott, H., & Mannion, A. F. (2008). Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(5), 469–478.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.12.004>

56. Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66(6), 355–474. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6)
57. Moscucci, M., Byrne, L., Weitraub, M., & Cox, C. (1987). Blinding, unblinding, and the placebo effect: An analysis of patients' guesses of treatment assignment in a double-blind clinical trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 41(3), 259–265.
58. Myhre, M., Diep, L. M., Stubhaug, A., & Sci, D. M. (2016). Pregabalin Has Analgesic, Ventilatory, and Cognitive Effects in Combination with Remifentanyl. *Anesthesiology*, 1, 1–9.
59. Okkerse, P., Alvarez-Jimenez, R., Hay, J. L., Tehim, A., Kumar, R., de Kam, M. L., & Groeneveld, G. J. (2017). No evidence of potentiation of buprenorphine by milnacipran in healthy subjects using a nociceptive test battery. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 21(3), 494–506. <https://doi.org/10.1002/ejp.943>
60. Okkerse, P., van Amerongen, G., de Kam, M. L., Stevens, J., Butt, R. P., Gurrell, R., Dahan, A., van Gerven, J. M., Hay, J. L., & Groeneveld, G. J. (2017). The use of a battery of pain models to detect analgesic properties of compounds: a two-part four-way crossover study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(5), 976–990. <https://doi.org/10.1111/bcp.13183>
61. Olesen, A. E., Andresen, T., Staahl, C., & Drewes, A. M. (2012). Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. *Pharmacological Reviews*, 64(3), 722–779. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005447>
62. Pickering, G., Estéve, V., Loriot, M., Eschalier, A., & C, D. (2008). Acetaminophen Reinforces Descending Inhibitory Pain Pathways. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 84(6), 873–881. <https://doi.org/10.1038/sj.cl>
63. Pierre, S. C., Schmidt, R., Brenneis, C., Michaelis, M., Geisslinger, G., & Scholich, K. (2007). Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *British Journal of Pharmacology*, 151(4), 494–503. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707239>
64. Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brøsen, K., & Sindrup, S. H. (1996). The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 60(6), 636–644. <https://doi.org/10.1016/S0009->

9236(96)90211-8

65. Poulsen, L., Brøsen, K., Arendt-Nielsen, L., Gram, L. F., Elbæk, K., & Sindrup, S. H. (1996). Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: Pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *51*(3–4), 289–295. <https://doi.org/10.1007/s002280050200>
66. Pud, D., Yarnitsky, D., Sprecher, E., Rogowski, Z., Adler, R., & Eisenberg, E. (2006). Can personality traits and gender predict the response to morphine? An experimental cold pain study. *European Journal of Pain*, *10*(2), 103. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.01.010>
67. Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), 385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
68. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
69. Ramacciotti, A. S., Soares, B. G. O., Atallah, Á. N., & Hobson, A. (2014). Dipyrene for acute primary headaches. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2014*(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004842.pub3>
70. Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2012). The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: An experimental investigation. *Pain*, *153*(12), 2473–2477. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.09.007>
71. Rief, W., Glombiewski, J., & Barsky, A. J. (2009). Generic Assessment of Side Effects: GASE. *Generic Assessment of Side Effects: GASE*, <http://www.gase-scale.com/>. http://gase-scale.com/Instruction_GASE.pdf
72. Rief, W., Nestoriuc, Y., Von Lilienfeld-Toal, A., Dogan, I., Schreiber, F., Hofmann, S. G., Barsky, A. J., & Avorn, J. (2009). Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: A systematic review and meta-analysis. *Drug Safety*, *32*(11), 1041–1056.

<https://doi.org/10.2165/11316580-000000000-00000>

73. Riemann, D., & Backhaus, J. (1996). *Behandlung von Schlafstörungen*. Psychologie Verlags Union.
74. Rohdewald, P., Granitzki, H., & Neddermann, E. (1988). Comparison of the analgesic efficacy of metamizole and tramadol in experimental pain. *Pharmacology*, *37*, 209–217.
75. Sebode, M., Reike-Kunze, M., Weidemann, S., Zenouzi, R., Hartl, J., Peiseler, M., Liwinski, T., Schulz, L., Weiler-Normann, C., Sterneck, M., Lohse, A. W., & Schramm, C. (2020). Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *86*(7), 1406–1415. <https://doi.org/10.1111/bcp.14254>
76. Sherrington, C. S. (1903). Qualitative difference of spinal reflex corresponding with qualitative difference of cutaneous stimulus. *The Journal of Physiology*, *30*(1).
77. Siebenga, P. S., van Amerongen, G., Okkerse, P., Denney, W. S., Dua, P., Butt, R. P., Hay, J. L., & Groeneveld, G. J. (2019). Reproducibility of a battery of human evoked pain models to detect pharmacological effects of analgesic drugs. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, *23*(6), 1129–1140. <https://doi.org/10.1002/ejp.1379>
78. Spielberger, C. D., Gorssuch, R. L., Lushene, P. R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1970). STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Palo Alto: Consulting Psychologists Press*.
79. Staahl, C., Olesen, A. E., Andresen, T., Arendt-Nielsen, L., & Drewes, A. M. (2009). Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers - An updated review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *68*(2), 149–168. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03456.x>
80. Stewart-Williams, S., & Podd, J. (2004). The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate. *Psychological Bulletin*, *130*(2), 324–340. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.2.324>
81. Sullivan, M. J. L. (2009). *The Pain Catastrophizing Scale- User Manual*. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>

82. Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
83. Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron*, 55(3), 377–391. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>
84. Urso, R., Blardi, P., & Giorgi, G. (2002). A short introduction to pharmacokinetics. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 6(2), 33–44.
85. Vadivelu, N., Kai, A. M., Kodumudi, V., Sramcik, J., & Kaye, A. D. (2018). The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Current Pain and Headache Reports*, 22(3), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0670-z>
86. van Amerongen, G., Siebenga, P., de Kam, M. L., Hay, J. L., & Groeneveld, G. J. (2018). Effect profile of paracetamol, Δ^9 -THC and promethazine using an evoked pain test battery in healthy subjects. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 22(7), 1331–1342. <https://doi.org/10.1002/ejp.1222>
87. Von Baeyer, C. L., Piira, T., Chambers, C. T., Trapanotto, M., & Zeltzer, L. K. (2005). Guidelines for the cold pressor task as an experimental pain stimulus for use with children. *Journal of Pain*, 6(4), 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.01.349>
88. Walker, D. J., & Zacny, J. P. (1998). Subjective, psychomotor, and analgesic effects of oral codeine and morphine in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 140(2), 191–201. <https://doi.org/10.1007/s002130050757>
89. Webb, J., & Kamali, F. (1998). Analgesic effects of lamotrigine and phenytoin on cold-induced pain: A crossover placebo-controlled study in healthy volunteers. *Pain*, 76(3), 357–363. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00068-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00068-2)
90. World Health Organization. (2018). WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. In *World Health Organization*. <https://doi.org/10.4135/9781446222126.n9>
91. Wyckelsma, V. L., Venckunas, T., Houweling, P. J., Schlittler, M., Lauschke, V. M., Tiong, C. F., Wood, H. D., Ivarsson, N., Paulauskas, H., Eimantas, N., Andersson, D. C., North, K. N., Brazaitis, M., & Westerblad, H. (2021). Loss of

- α -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation. *American Journal of Human Genetics*, 108(3), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.01.013>
92. Young, C. J., Coalson, D., Klock, P. A., Klafta, J. M., Goldsher, G., Apfelbaum, J. L., & Zacny, J. P. (1997). Analgesic and psychomotor effects of thiopental at subanesthetic concentrations in human volunteers. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 41(7), 903–910. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04807.x>
93. Yuan, C. S., Karrison, T., Wu, J. A., Lowell, T. K., Lynch, J. P., & Foss, J. F. (1998). Dose-related effects of oral acetaminophen on cold-induced pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 63(3), 379–383. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90169-2](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90169-2)
94. Zacny, J. P., Coalson, D. W., Klafta, J. M., Klock, P. A., Alessi, R., Rupani, G., Young, C. J., Patil, P. G., & Apfelbaum, J. L. (1996). Midazolam does not influence intravenous fentanyl-induced analgesia in healthy volunteers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 55(2), 275–280. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00082-2](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00082-2)
95. Zunhammer, M., Goltz, G., Schweifel, M., Stuck, B. A., & Bingel, U. (2021). Savor the flavor — a randomized double-blind study on taste-enhanced placebo analgesia in healthy volunteers. *MedRxiv*, 2021.08.16.21262058. <https://doi.org/10.1101/2021.08.16.21262058>

8 Abkürzungsverzeichnis

ASIC	Acid Sensitive Ion Channels
AUPC	Area under the pain curve
CPT	Cold Pressor Test
DRG	Ganglion spinale
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GASE	Generic Assessment of Side Effects
GLMM	General linear mixed model
HCG	Humanes Choriongonadotropin
KI	Konfidenzintervall
LCR	Locus Coeruleus
MDO	Medulla oblongata
MDS	Medulla spinalis
MES	Mesencephalon
NEO-FFI	NEO-Five-Factor Inventory
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAG	periaquäduktales Grau
PCS	Pain Catastrophizing Score
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSS	Perceived Stress Scale
RVM	rostral ventromediale Medulla
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SMC	somatosensorischer Kortex

STAI	State Trait Anxiety Inventory
THA	Thalamus
TPRM8	Transient Receptor Potential Cation Channel Melastatin Like 8
TRP	Transient Receptor Potential
TRPA1	Receptor Potential Cation Channel Subfamily Ankyrin Rich 1
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid 1
VAS	Visuelle Analogskala
VP	Vitalparameter
WHO	World Health Organization

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 - Das nozizeptive System	12
Abbildung 2 - Studiendesign	19
Abbildung 3 - Versuchsaufbau	22
Abbildung 4 - Schmerzintensität	32
Abbildung 5 - Schmerztoleranz	33
Abbildung 6 - Therapieerwartung	34
Abbildung 7 - Therapieerfahrung	35
Abbildung 8 - Nebenwirkungen	36
Tabelle 1 - Merkmale der Experimentalgruppen.....	31
Tabelle 2 - primäre Endpunkte	37
Tabelle 3 - sekundäre und explorative Endpunkte	37

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Ulrike Bingel aufgrund der ausgezeichneten Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Durch ihre engagierte und konsequente Unterstützung hatte ich bei der Umsetzung dieser Arbeit hervorragende Bedingungen. Großer Dank gilt zudem Herrn Dr. med. Julian Kleine-Borgmann für seine herausragende direkte wissenschaftliche Betreuung und Supervision, sowie persönliche Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. rer. biol. hum. Katharina Schmidt und Frau Silke Bourdin bedanken, die mich im Rahmen des Projektes stets mit Rat, Anregungen und lieben Worten begleitet haben.

Für hilfsbereite und zuverlässige Unterstützung während der Durchführung der Studie und auch im Anschluss daran danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Lehrstuhles für Klinische Neurowissenschaften der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Essen.

Ich danke zudem Lenja Rother für ihre umfassenden Ratschläge und ihr engagiertes Lektorat.

Abschließend gilt besonderer Dank meiner Mutter Barbara Wilhelmi-Hempelmann und meinem Vater Dr. med. Claus Wilhelmi für deren grenzenlose Unterstützung und Hilfestellung. Ich bedanke mich zudem bei Emely Dexling für ihren Rückhalt in allen Lebenslagen und ihr uneingeschränktes Verständnis.

11 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten