

**Psychologische und genetische Risikofaktoren und
Konsequenzen postoperativer Schmerzen**

Inaugural-Dissertation

in der Fakultät Humanwissenschaften
der Otto-Friedrich-Universität Bamberg

vorgelegt von

Violeta Peneva Dimova
aus Stara Zagora, Bulgarien

Bamberg, den 25.02.2016

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2016

Dakan: Universitätsprofessor Dr. Stefan Hörmann

Erstgutachter: Universitätsprofessor Dr. Stefan Lautenbacher

Zweitgutachter: Universitätsprofessor Dr. Paul Pauli

Für meine Mutter, Penka Vicheva Dimova

Danksagung

Ich möchte mich zu Beginn bei allen Personen bedanken, die zum Erfolg meiner Doktorarbeit beigetragen haben:

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Stefan Lautenbacher, für seine wissenschaftlich hochwertige und anspruchsvolle Schulung in wissenschaftlichem Schreiben und Publizieren, für die kritisch-anregende Sichtweisen auf meine Arbeit, die mich zu Hochleistung motivierten und vor allem für den selbstständigen wissenschaftlichen Geist, den ich unter seiner Anleitung entwickelt habe;

Herrn Prof. Dr. Jörn Lötsch für die sorgfältige wissenschaftliche Anleitung und Begleitung im Thema Schmerzgenetik. Insbesondere bedanke ich mich für den multidimensionalen Wissenssatz, den ich in seinem Labor am Institut für Klinische Pharmakologie der Goethe-Universität Frankfurt erwerben durfte;

Herrn Prof. Dr. Paul Pauli für die Betreuung im Rahmen des Doktorandenprogramms „Biopsychologie von Schmerz und Emotion“ und die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens;

Meinen Vorreitern und Kollegen im klinischen TP6-Projekt, Frau Dr. Claudia Huber, Frau Dipl. Psych. Dorothea Schöfer, Frau Dr. Claudia Horn-Hoffmann und Herrn Dipl. Pflegewissenschaftler Andreas Parthum, für die Vorarbeiten im Projekt und die Zusammenarbeit, die es mir ermöglicht haben, meine klinischen Fragestellungen im Rahmen des Projekts zu realisieren;

Dem Team des Schmerzzentrums der Universitätsklinik Erlangen, vor allem Herrn Dr. med. Reinhard Sittl und Herrn Dr. med. Norbert Grießinger, für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten und die Ermöglichung optimaler Bedingungen zur Durchführung der Messungen;

Frau Dr. Kathrin Hühne für die ersten Einblicke in gentechnische und genetische Analysen;

Meinen Kollegen am Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Frankfurt, Frau Dipl. Apothekerin Claudia Knothe, Frau Dr. Carmen Walter und Herrn PD Dr. Bruno Oertel, für die wertvolle Unterstützung vor allem in der finalen Phase meiner Doktorarbeit;

Bei den vielen Freunden, die mich mit Worten und Taten, und praktisch auf Händen über die unterschiedlichen Phasen meiner Doktorarbeit getragen haben. Ich hoffe, sie alle wissen, wieviel mir das bedeutet.

Besonders möchte ich mich bedanken bei meiner Mama, Penka Dimova, für ihren unerschütterlichen Glauben in meiner Wirksamkeit; bei Tanja, Klaus, Anna und Hermann Müller, weil sie in allen Wetterlagen für mich da sind und bei Frank Arnoldt für die Fürsorge und die wunderbar-schrägen Perspektiven auf das Leben.

Abstract

In the present dissertation, the results of a literature survey and two clinical studies published as three separate scientific publications are reported. The publication corresponding to the respective study is cited at the beginning of the particular chapter describing this study. The aim of the studies was to investigate the relationships between psychological as well as genetic factors and postoperative pain with the purpose to identify patients at risk of developing chronic pain conditions after surgery, in the particular example of thoracic surgery for funnel chest correction. The cosmetic correction of congenital chest malformation known as funnel chest was used as a model for postoperative pain because the patients are usually young and without severe pain experience prior to surgery. These conditions allowed for investigating the relationships between postoperative pain and its risk factors without confounding effects of preoperatively existing pain.

The review of available studies suggested that an alarmingly high proportion of patients undergoing surgery develop chronic pain. The rates depend on the type of surgical manipulation. Mood as well as pain-related cognitive-emotional mechanisms seem to be potential risk factors for the development of chronic pain [Dimova, V. & Lautenbacher, S. (2010). *Chronische Schmerzen nach Operationen. Epidemiologie unter besonderer Berücksichtigung psychologischer Risikofaktoren. AINS, 45, 488-494*]. In study 1, genetic variants functionally related to pain showed no meaningful impact on the time course of pain intensity and disability up to one year after surgery. They exerted also only small effects on final postoperative outcome. In contrast, a higher level of self-reported pain vigilance was a risk factor for long-lasting pain disability [Dimova, V., Lötsch, J., Hühne, K., Winterpacht, A., Heesen, M.,

Parthum, A., Weber, P. G., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R. & Lautenbacher, S. (2015). Associations of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery, Journal of Pain Research, 8, 829-844]. In study 2, the acute postoperative pain, representing in this clinical sample a singular major pain episode, provoked in turn changes in cognitive and emotional mechanisms of pain-processing that could not outlast the acute postoperative phase. Even if such changes were short-lived, they may act as risk factors that adversely affect the patient's postoperative recovery [*Dimova, V., Horn, C., Parthum, A., Kunz, M., Schöfer, D., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R. & Lautenbacher, S. (2013). Does severe acute pain provoke lasting changes in attentional and emotional mechanisms of pain-related processing? A longitudinal study. PAIN, 154 (12), 2737-2744].*

Summarized, the present dissertation highlights the following aspects: Pain-related psychological risk factors seem to be powerful predictors of postoperative outcome. Their effects on long-term postoperative outcome may even exceed the effects of pain-related genetic markers as shown for the pain vigilance. An intense pain episode such as postoperative pain acts negatively on cognitive-emotional processing.

Zusammenfassung

Die vorliegende publikationsbasierte Dissertation umfasst eine Literaturübersicht und zwei klinische Studien, die in drei unabhängigen Publikationen veröffentlicht wurden. Die Publikationen werden zu Beginn des jeweiligen Kapitels zitiert, der die Inhalte der entsprechenden Publikation darstellt. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit den wechselseitigen Beziehungen zwischen psychologischen und genetischen Risikofaktoren und dem postoperativen Schmerz. Das Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung klinisch relevanter Aussagen zur Verbesserung der Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung chronischer Schmerzen infolge eines chirurgischen Eingriffs. Als Modell für postoperative Schmerzen wurde in den klinischen Studien die kosmetische Korrektur einer angeborenen Deformität des Brustkorbs, bekannt als Trichterbrust, verwendet. Diese Patienten sind jung und weisen präoperativ keine schwerwiegende Schmerzerfahrung auf. Aus diesem Grund bot dieses Operationsmodell herausragende Bedingungen für die Untersuchung des Übergangs zum chronischen Schmerz.

Aus der Literaturübersicht erwies sich das Auftreten chronischer Schmerzen nach Operationen als ein häufiges Phänomen mit einer Abhängigkeit der Epidemiologie von der Art des chirurgischen Eingriffs. Depressivität, sowie schmerzspezifische psychologische Faktoren zeigten eine starke Aussagekraft als Risikofaktoren. Die selbstberichtete Hypervigilanz im Sinne eines Monitoring des Schmerzes schien ein Risikofaktor für die langfristige schmerzassoziierte Beeinträchtigung darzustellen [Dimova, V. & Lautenbacher, S. (2010). *Chronische Schmerzen nach Operationen. Epidemiologie unter besonderer Berücksichtigung psychologischer Risikofaktoren.*

AINS 45, 488-494]. In Studie 1 lieferten ausgewählte schmerz-assoziierte genetische Polymorphismen einen schwachen Beitrag für die Erklärung des Verlaufs postoperativen Outcomes bis zu 1 Jahr nach der Trichterbrustoperation. Im Vergleich konnte die selbstberichtete Vigilanz für Schmerz die längerfristig verbleibende Beeinträchtigung durch den postoperativen Schmerz erklären [Dimova, V., Lötsch, J., Hühne, K., Winterpacht, A., Heesen, M., Parthum, A., Weber, P. G., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R. & Lautenbacher, S. (2015). Associations of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery, *Journal of Pain Research*, 8, 829-844]. In Studie 2 trug der akute postoperative Schmerz als Konsequenz zur einen unmittelbaren kurzfristigen psychologischen Sensibilisierung in der Patientenspopulation bei. Dieser Befund weist auf die generelle Implikation hin, dass ein einmaliges intensives Schmerzerlebnis zur Veränderung kognitiv-emotionaler Prozesse führen kann [Dimova, V., Horn, C., Parthum, A., Kunz, M., Schöfer, D., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R. & Lautenbacher, S. (2013). Does severe acute pain provoke lasting changes in attentional and emotional mechanisms of pain-related processing? A longitudinal study. *PAIN*, 154 (12), 2737-2744].

Zusammenfassend hebt die vorliegende Dissertation folgende drei wissenschaftliche Befunde hervor: Schmerzspezifische psychologische Risikofaktoren stellen potente Prädiktoren für postoperative Schmerzen dar. Ihr Erklärungswert kann den schmerzassoziierten genetischen Marker übersteigen, wie es für die selbstberichtete Schmerzvigilanz gezeigt wurde. Eine einmalige intensive Schmerzepisode beeinflusst negativ die kognitiv-emotionale Schmerzverarbeitung.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung: Der postoperative Schmerz und seine Determinanten	1
	
1.1	Genetische Risikofaktoren	3
1.2	Psychologische Risikofaktoren	6
2	Ziele und Fragestellungen der Dissertation	9
3	Eigene Arbeiten	13
	
3.1	Epidemiologie chronischer postoperativer Schmerzen und psychologische Risikofaktoren: Eine Literaturübersicht	13
	
3.1.1	Zielsetzung und Methodik	13
3.1.2	Ergebnisse	14
	
3.1.2.1	Das Auftreten chronischer Schmerzen nach Operationen	14
3.1.2.2	Der prädiktive Wert psychologischer Risikofaktoren für die Chronifizierung postoperativer Schmerzen	14
	
3.1.2.2.1	Generell wirksame psychologische Faktoren	14
3.1.2.2.2	Schmerzspezifische psychologische Faktoren	15
3.1.2.3	Psychische Störungen und die Chronifizierung postoperativer Schmerzen	15
	
3.1.3	Schlussfolgerungen und klinische Implikationen	16
	
3.2	Gemeinsame Methodik der klinischen Studien 1 und 2	17
	
3.2.1	Patientenpopulation	17
3.2.2	Die Erlangener-Methode zur Trichterbrustkorrektur	18
3.2.3	Studiendesign	19
3.2.4	Messvariablen	21
	
3.2.4.1	Schmerzspezifische kognitiv-affektive Verarbeitungsmechanismen	21
	
3.2.4.2	Schmerz- und schmerzassoziierte Maße	22
	
3.3	Studie 1	24
	
3.3.1	Theoretischer Hintergrund	24

3.3.2	Methode	25
3.3.3	Ergebnisse.....	29
3.3.3.1	Die zeitabhängige Prädiktion des postoperativen Schmerzverlaufs bis zu einem Jahr nach der Trichterbrustoperation.....	30
3.3.3.2	Effektgrößen genetischer und psychologischer Prädiktoren auf den finalen postoperativen Outcome zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Trichterbrustoperation	32
3.3.4	Diskussion	32
3.4	Studie 2	34
3.4.1	Theoretischer Hintergrund.....	34
3.4.2	Methode	36
3.4.3	Ergebnisse.....	37
3.4.4	Diskussion	40
4	Übergreifende Diskussion	41
4.1	Einflussfaktoren auf den chronischen postoperativen Schmerz	42
4.1.1	Psychologische Einflussfaktoren.....	42
4.1.2	Genetische Einflussfaktoren.....	45
4.2	Der akute postoperative Schmerz als Risikofaktor	48
4.2.1	Psychologische Folgen einer schwerwiegenden Schmerzerfahrung	48
4.2.2	Mögliche langfristige Folgen einer einmaligen Schmerzerfahrung auf zukünftige Schmerzepisoden.....	51
4.3	Klinische Implikationen	55
5	Ausblick	58
6	Literaturverzeichnis	59
7	Liste eigener Publikationen im Rahmen der Dissertation	66
8	Anhang	67

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 a, b	Illustration der untersuchten Zusammenhänge in den Studien 1 und 2	S. 12
Abbildung 2 a, b	Kosmetische Trichterbrustkorrektur als Modell für postoperative Schmerzen	S. 18
Abbildung 3	Messzeitpunkte und Messvariablen	S. 20
Abbildung 4	Studiendesign, Prädiktor- und Kriterienvariablen der Studie 1	S. 28
Abbildung 5	Schematische Darstellung der genetischen Voranalysen	S. 28
Abbildung 6 a, b	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prädiktion des einjährigen postoperativen Schmerzverlaufs	S. 31
Abbildung 7	Studiendesign, Prädiktor- und Kriterienvariablen der Studie 2	S. 37
Abbildung 8	Zusammenfassung der Hauptergebnisse der Studie 2	S. 39
Abbildung 9	Graphische Darstellung theoretischer Überlegungen zu den langfristigen Auswirkungen latenter psychologischer Risikofaktoren auf die Schmerzverarbeitung	S. 53

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Biologische Funktionen häufig untersuchter Gene in der Schmerzforschung	S. 4
Tabelle 2	Das finale Set genetischer Prädiktoren	S. 29
Tabelle 3	Richtung des Einflusses fünf ausgewählter Polymorphismen aus Studie 1 auf den Schmerz	S. 47
Tabelle 4	Illustration der Summeneffekte von fünf Polymorphismen aus Studie 1 mit unterschiedlichen funktionellen Effekten auf den Schmerz in zwei Patienten aus dieser Studie	S. 48

Verzeichnis der Abkürzungen

<i>BDKRB1</i>	Bradykinin receptor B1 gene
<i>CARD15</i>	Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 gene
<i>COMT</i>	Catechol-O-methyl transferase gene
<i>FAAH</i>	Fatty acid amino hydrolase gene
<i>GCHI</i>	GTP cyclohydrolase 1 gene
<i>IL1A</i>	Interleukin 1 alpha gene
<i>IL1B</i>	Interleukin 1 beta gene
MAF	Minor allele frequency
<i>NK1R</i>	Tachikinin receptor 1 gene
<i>NR3C2</i>	Nuclear receptor, subfamily 3, group C, member 2 gene
<i>OPRD1</i>	δ -opioid receptor gene
<i>OPRM1</i>	μ -opioid receptor gene
PASS	Pain Anxiety Symptoms Scale
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PVAQ	Pain Vigilance and Awareness Questionnaire
SNP	Single nucleotide polymorphisms
<i>TGFB1</i>	Transforming growth factor, beta 1 gene
<i>TRPA1</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1 gene
<i>TRPV1</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 gene

1 Einleitung: Der postoperative Schmerz und seine Determinanten

Schmerz tritt als eine natürliche Folge eines chirurgischen Eingriffs auf. Die Intensität und Dauer des akuten postoperativen Schmerzes sind bedingt durch die Ausprägung der Gewebs- und Nervenläsionen, die durch die chirurgische Manipulation verursacht wurden. Aus einer akuten postoperativen Schmerzsymptomatik entwickeln bis zu 50 % der Patienten chronische Schmerzzustände (Kehlet, Jensen & Woolf, 2006). Die aktuelle Definition legt fest, dass ein anhaltender Schmerz nach einer Operation dann als chronisch zu bezeichnen ist, wenn i) der Schmerz als Folge eines chirurgischen Eingriffs länger als 2 Monate besteht und ii) andere ätiologische Faktoren wie chronische Infektionen, maligne Erkrankungen oder die präoperative Existenz eines Schmerzes differenzialdiagnostisch abgeklärt sind (Macrae, 2001). Die zweite diagnostische Voraussetzung nimmt auf ein oft auftretendes Phänomen Bezug, dass dem chronischen postoperativen Schmerz ein bereits präoperativ bestehender Schmerz vorausgeht. In wie weit das ausgeschlossen oder nur berücksichtigt werden soll, ist derzeit nicht geklärt.

Die Inzidenzraten chronischer postoperativer Schmerzen variieren abhängig von der Operationsart. Die höchsten Inzidenzraten sind für Amputationen (bis zu 81 %), Thorakotomien (bis zu 50 %), abdominale Operationen und Brustoperationen (bis zu 60 %) ermittelt worden (Kehlet, Jensen, & Woolf, 2006).

Es ist weitestgehend unbekannt, welche die spezifischen pathophysiologischen Mechanismen sind, die auf neurophysiologischer Ebene zu anhaltenden Schmerzzuständen nach einer Operation führen. Wie bei anderen pathologischen Schmerzzuständen werden auch hier entzündliche und immunologische Prozesse angenommen, die

neuropathische Schmerzen im Bereich der Wunde und im angrenzenden Gewebe hervorrufen und/oder periphere und zentrale Sensibilisierungsmechanismen in Gang setzen (Reddi & Curran, 2014). Im Sinne einer bio-psycho-sozialen Perspektive liegen dem chronischen postoperativen Schmerz ätiologische Faktoren aus verschiedenen Domänen zugrunde, wie genetische Prädispositionen, neurophysiologische, kognitiv-emotionale und motivationale Mechanismen der Schmerzverarbeitung, Lerngeschichte und Schmerzvorerfahrung sowie soziale Faktoren wie die familiäre und berufliche Situation des Patienten.

Technisch-chirurgische, patientenbezogene und psycho-soziale Faktoren wurden als Risikofaktoren für den Übergang vom akuten zum chronischen postoperativen Schmerz vorgeschlagen (für Überblick (Katz & Seltzer, 2009; Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010)). Es wird angenommen, dass diese Faktoren in einem reziproken Zusammenspiel während des Verlaufs von der präoperativen über die intraoperative zur postoperativen Phase stehen (Katz & Seltzer, 2009). Patientenbezogene Charakteristika wie junges Alter und weibliches Geschlecht scheinen ein Risiko für chronische postoperative Schmerzen darzustellen. Technisch-chirurgische Faktoren wie die Art der chirurgischen Prozedur (offen versus laparoskopisch), die Dauer der Manipulation und eine intraoperative Nervenverletzung, sowie eine perikostale Schnittführung sind häufiger mit chronischen postoperativen Schmerzen assoziiert (Katz & Seltzer, 2009). Die Autoren nehmen an, dass damit verbundene schwerwiegende Nerven- und Gewebsverletzungen als ursächlich betrachtet werden können. In diesem Zusammenhang wurde auch die Stärke des akuten postoperativen Schmerzes als einer der stärksten Risikofaktoren für die Entwicklung chronischer Schmerzen identifiziert (Katz & Seltzer, 2009). Des Weiteren spielen die genetische Prädisposition und psy-

chologische Faktoren eine wesentliche Rolle für die Entwicklung postoperativer Schmerzen. Diese liegen im Fokus der vorliegenden Dissertation und werden deswegen im Folgenden detaillierter dargestellt.

1.1 Genetische Risikofaktoren

Dem Schmerz liegen diverse neurophysiologische und biochemische Vorgänge zugrunde (Julius & Basbaum, 2001), die mehrfach genetisch kontrolliert werden. Aus tierexperimentellen Studien sind aktuell über 400 Gene als Kandidatenschmerzgene erkannt worden (Lacroix-Fralish, Ledoux & Mogil, 2007). Die humanexperimentellen Befunde basieren auf Assoziationsstudien, die i) in der überwiegenden Zahl Punktmutationen/ Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphism (SNP)) oder ii) Haplotypen (Hoehe, 2003), definiert als die Kombination aus Allelen verschiedener Polymorphismen auf einem Chromosom, untersuchen. Genetische Effekte werden in der Regel im Sinne eines Vergleichs zwischen Genotypen in Hinblick auf das Vorhandensein des seltenen Allels interpretiert. Wird eine Assoziation mit Haplotypen analysiert, werden die Effekte im Sinne von Trägern versus Nicht-Trägern des Haplotyps interpretiert.

Eine Vielzahl an Polymorphismen sind bereits identifiziert worden, die die Schmerzempfindlichkeit oder den Schmerz unter Krankheitsbedingungen beeinflussen (Lötsch & Geisslinger, 2007; Mogil, 2012). Unter den am häufigsten untersuchten genetischen Markern sind Varianten der folgenden Genen: wie das Katecholamin-O-Methyltransferase-Gen (*COMT*), das GTP-Cyclohydrolase-Gen (*GCHI*), das μ -Opioidrezeptor- Gen (*OPRM1*), die Zytokin-Gene Interleukin 1 α und Interleukin 1 β

(*IL1A*, *B*) und das Vanilloid 1-Rezeptor-Gen (*TRPV1*) (Mogil, 2012). Die biologischen Funktionen dieser Gene sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Biologische Funktionen häufig untersuchter Gene in der Schmerzfor-

Gen	Name	Funktion*
<i>COMT</i>	Katecholamin-O-Methyltransferase-Gen	kodiert für das Enzym Katecholamin-O-Methyltransferase (COMT); Metabolisierung von katecholinerger Neurotransmitter wie Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin; COMT wandelt den S-Adenosylmethionin zu Katecholamin um und durch diese O-Methylase beteiligt es sich an dem Katecholaminabbau.
<i>GCHI</i>	GTP-Cyclohydrolase-Gen	kodiert für das Enzym GTP-Cyclohydrolase 1 (GTP). GTP ist an der Produktion von Tetrahydrobiopterin (BH4) beteiligt, das in die Biosynthese von biogenen Aminen wie die Neurotransmitters Dopamin und Serotonin involviert ist.
<i>OPRM1</i>	μ -Opioidrezeptor-Gen	kodiert für einen Opioidrezeptor für μ -Opioidpeptide. Mu-Opioidrezeptoren sind Andockstellen für endogene Opiode wie Beta-Endorphin und Enkephalin. Sie vermitteln analgetische Effekte im schmerz-protectiven System.
<i>IL1A</i>	Interleukin-1 α -Gen	kodiert für das entzündungsfördernde Zytokin der Interleukin 1 Familie, das Interleukin 1 α (IL1 α). Das IL1 α wird von Makrophagen und Monozyten bei entzündlichen und Immunreaktionen infolge von Zellschädigung produziert.
<i>IL1B</i>	Interleukin-1 β -Gen	kodiert für das entzündungsfördernde Zytokin der Interleukin 1 Familie, Interleukin 1 β (IL1 β). IL1 β wird von Makrophagen produziert und ist an entzündlichen Reaktionen, sowie Zellteilung, -vermehrung und -apoptose beteiligt.
<i>TRPV1</i>	Vanilloid 1-Rezeptor-Gen	kodiert für einen hitzesensitiven Ionenkanal der TRP-Familie. Der TRPV1-Rezeptor wird durch Capsaicin und Temperaturreize im nozizeptiven Bereich aktiviert.

Bemerkungen: *Quelle: NCBI Gene database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>); GeneCards®, Human gene database (<http://www.genecards.org/>)

Polymorphismen in dem *COMT*-Gen gehören zu den am besten untersuchten im Hinblick auf Schmerzsensibilität und klinischen Schmerzsyndromen. Diatchenko et al. (2005) konnten anhand von experimentellen Schmerzmaßen (Druck- und Hitzeschmerzschwellen) eine niedrige, mittlere und hohe Schmerzsensibilität mit drei Haplotypen assoziieren, die aus folgenden Polymorphismen gebildet wurden: *rs6269A>G*, *rs4633T>C*, *rs4818C>G* und in Kombination mit *rs4680G>A* (Haplotyp GCGG, ATCA und ACCG entsprechend mit niedriger, mittlerer und hoher Schmerzsensibilität assoziiert). Der niedrige Schmerzphänotyp GCGG wurde auch als weniger risikoreich für die Entwicklung einer temporo-mandibulären Schmerzstörung gezeigt (Diatchenko et al., 2005). Für einen Haplotyp aus 15 Polymorphismen in dem *GCHI*-Gen konnte eine protektive Schmerzwirkung nach Bandscheibenoperation gezeigt werden (Tegeder et al., 2006). Polymorphismen, die im *TRPV1*-Gen vorliegen wurden mit einer verminderten Schmerzempfindlichkeit assoziiert (Kim et al., 2004; Fillingim et al., 2005; Lötsch, Stuck & Hummel, 2006). Eine detailliertere Darstellung der Auswirkung solcher funktionellen Effekte findet sich in Lötsch und Geisslinger (2009).

Die genetischen Risikofaktoren für chronische postoperative Schmerzen sind weitestgehend unbekannt. So gut wie keine empirischen Hinweise bestehen für genetische Marker, die insbesondere den Einwicklungsprozess von akutem zum persistierenden postoperativen Schmerz begünstigen (Katz & Seltzer, 2009). Die Frage nach einer spezifischen genetischen Basis für postoperative Schmerzen lässt sich auch ohne Berücksichtigung von Phänotyp-Unterschieden innerhalb der Gruppe der postoperativen Schmerzen (z. B. in Folge von Thorakotomien oder Bandscheibenoperation) und zu anderen Schmerzarten derzeit nicht beantworten. Zudem gibt es oft di-

vergleichende Befunde der wenigen vorhandenen Studien. Die häufigsten Assoziationen sowohl mit akutem als auch mit persistierenden postoperativen Schmerzen sind mit Polymorphismen in den Genen *COMT* (Kim et al., 2006; Dai et al., 2010; Lee et al., 2011; Kolesnikov et al., 2013) und *OPRM1* (Ochroch et al., 2012) gezeigt worden.

1.2 Psychologische Risikofaktoren

Einige psychologische Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer Schmerzen wurden bereits identifiziert. Sie lassen sich in generell wirksame und schmerzspezifische Faktoren unterteilen. Zu der ersten Gruppe gehören die Ängstlichkeit, Depressivität, allgemeine Gesundheitsüberzeugungen oder Persönlichkeitsmerkmale. Zu den schmerzspezifischen Konstrukten gehören das Schmerzkatastrophisieren, die Schmerzangst und die schmerzbezogene Hypervigilanz. Vor allem die schmerzspezifischen psychologischen Faktoren sind in den Fokus der Forschungsbemühungen gerückt. Sie spielen in der vorliegenden Arbeit eine zentrale Rolle und werden im Folgenden kurz vorgestellt. Das *Schmerzkatastrophisieren* ist als eine habituell negative Bewertung von Schmerzen zu definieren, die dem Schmerz eine hohe Bedrohlichkeit und schwerwiegende Konsequenzen zuschreibt (Sullivan et al., 2001). Die *Schmerzangst* beschreibt ein dem Schmerzkatastrophisieren verwandtes Konstrukt, das als die ängstliche Einstellung einer Person gegenüber Schmerzen beschrieben wird (Leeuw et al., 2007). Unter Schmerzhypervigilanz wird meistens die automatische Auslenkung der Aufmerksamkeit auf schmerzassoziierte Informationen in der Umgebung im Sinne eines *attentionalen Bias* verstanden. Eine solche verzerrte Aufmerksamkeitsauslenkung äußert sich durch eine attentionale Präferenz emotionaler Reize z.B. schmerz-assoziierter Reize (Crombez, Van Damme & Eccleston, 2005;

Van Damme et al., 2006). Ein schmerzbezogener Aufmerksamkeitsbias wird implizit mittels behaviouraler Verfahren aus der Aufmerksamkeitsforschung wie der emotionale Stroop-Test (Crombez, Hermans & Adriaensen, 2000) und der Dot-Probe-Test (Keogh et al., 2001) erfasst. Des Weiteren kann man ein schmerzhypervigilantes Verhalten im Selbstbericht erfassen (Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ, (McCracken, 1997))). Unter dieser selbstberichteten Hypervigilanz wird dann die bewusste, selbstreflektierte Fokussierung auf den Schmerz verstanden. Die *selbstberichtete Hypervigilanz* stellt die starke Tendenz einer Person dar, Schmerz und seine körperlichbezogenen Veränderungen zu beobachten (McCracken, 1997). Sie kann auch als explizite Hypervigilanz verstanden werden.

Spezifische Erwartungen und Angst bezüglich der Operation und Schmerzen, sowie auch Zustandsangst und Neurotizismus erwiesen sich in der Übersichtsarbeit von Huber und Lautenbacher (2008) als besonders prädiktiv für den akuten postoperativen Schmerz. Aufgrund der wenigen positiven Studienergebnisse schließen die Autoren, dass die Rolle der Depressivität in der Chronifizierung postoperativer Schmerzen weiterer Aufklärung bedarf (Huber & Lautenbacher, 2008). Das Schmerzkatastrophisieren stand dagegen in einem positiven Zusammenhang sowohl mit dem akuten als auch mit dem chronischen postoperativen Schmerz (Huber & Lautenbacher, 2008). Bei Vorarbeiten zum postoperativen Schmerz aus der Arbeitsgruppe von Prof. Stefan Lautenbacher erwiesen sich die mittels Selbstbericht erfasste Hypervigilanz und der Aufmerksamkeitsbias für emotionale Wörter im Dot-Probe Test als bedeutsame präoperative Prädiktoren postoperativer Schmerzen. Ein Aufmerksamkeitsbias für schmerzassoziierte Wörter, der sich in einer attentionalen Vermeidung von Schmerzwörtern äußert, zeigte sich als prädiktiv für die Stärke des

akuten postoperativen Schmerzes (Lautenbacher et al., 2009). Die attentionale Vermeidung von Wörtern, die soziale Bedrohlichkeit benennen, war ein präoperativer Prädiktor für den Schmerzmittelkonsum von Tumorschmerzpatienten in der akuten Schmerzphase (Lautenbacher et al., 2011). In einer weiteren Studie zeigten sich der präoperativ erfasste Aufmerksamkeitsbias für positive Wörter und die selbstberichtete Hypervigilanz als signifikante Prädiktoren entsprechend für die Schmerzintensität und die schmerzassoziierte Beeinträchtigung 3 und 6 Monate nach Trichterbrustoperation (Lautenbacher et al., 2010). Diese zwei psychologischen Variablen hatten die größte Aussagekraft für die Chronifizierung des postoperativen Schmerzes im Vergleich zu weiteren Prädiktoren wie Depressivität, Zustandsangst, Katastrophisieren und Angst vor Schmerz, sowie Parameter der experimentellen Schmerzempfindlichkeit und die Kortisolreagibilität (Lautenbacher et al., 2010).

Theoriegeleitet lässt sich die Rolle psychologischer Faktoren im Chronifizierungsprozess durch das Fear-Avoidance-Modell (Vlaeyen & Linton, 2000; 2012) erklären. Als aktive Faktoren im „Schmerz-Karussell“ verstärken sie den Schmerz und fördern Vermeidungstendenzen, was längerfristig in einer Verfestigung der Schmerzsymptomatik resultiert (Vlaeyen & Linton, 2000). In Folge solcher theoretischer Überlegungen stellt sich auch die Frage nach der Rückwirkung des Schmerzes auf psychologische Prozesse. Bisher ist jedoch kaum bekannt, welche Konsequenzen ein Schmerzereignis auf die Ausprägung schmerzspezifischer psychologischer Variablen längerfristig hat.

Zusammenfassend lässt sich zum Forschungsrahmen der vorliegenden Dissertation Folgendes feststellen: Psychologische Faktoren scheinen eine zentrale Rolle im Übergang vom akuten zum chronischen postoperativen Schmerz zu spielen. Erste

Studienbefunde sprechen dafür, dass vor allem schmerzspezifische psychologische Risikofaktoren die Entwicklung eines chronischen Schmerzes nach Operation fördern. Humanexperimentelle schmerzgenetische Assoziationsstudien weisen auf einige genetischen Polymorphismen, die interindividuelle Unterschiede in der Schmerzempfindlichkeit sowie klinische Schmerzzustände erklären können. Unter diesen sind einige Wenige auch mit klinischen Charakteristika akuter postoperativer Schmerzen assoziiert worden. Offene Fragen ergeben sich einerseits hinsichtlich der Stärke des Erklärungswerts psychologischer und genetischer Faktoren für den längerfristigen klinischen Outcome nach einer Operation. Andererseits stellt sich die Frage nach der Wirkung eines intensiven Schmerzereignisses, wie es nach einem chirurgischen Eingriff sein kann, auf psychologischen Prozessen der Schmerzverarbeitung.

2 Ziele und Fragestellungen der Dissertation

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Untersuchung der wechselseitigen Beziehungen zwischen psychologischen und genetischen Risikofaktoren, und dem postoperativen Schmerz. Es sollen klinisch relevante Aussagen über den prädiktiven Wert psychologischer und genetischer Risikofaktoren für die Entwicklung von chronischen Schmerzzuständen nach einer Operation generiert werden. Darüber hinaus sollen Hinweise gewonnen werden, inwieweit der akute postoperative Schmerz negative Konsequenzen auf psychologischer Ebene nach sich zieht. Zusammen sollen die Ergebnisse eine Differenzierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten chronischer postoperativer Schmerzen ermöglichen und Ansatzpunkte für die Prä-

vention negativer Konsequenzen nach einer Operation liefern. Die Generierung solcher Hinweise wurde in einer Literaturrecherche und zwei klinischen Studien (*Studie 1 und 2*) realisiert, die als eine Literaturübersicht und zwei Originalarbeiten publiziert wurden. Die Publikationen werden zu Beginn des jeweiligen Kapitels zitiert, deren Inhalte darstellt.

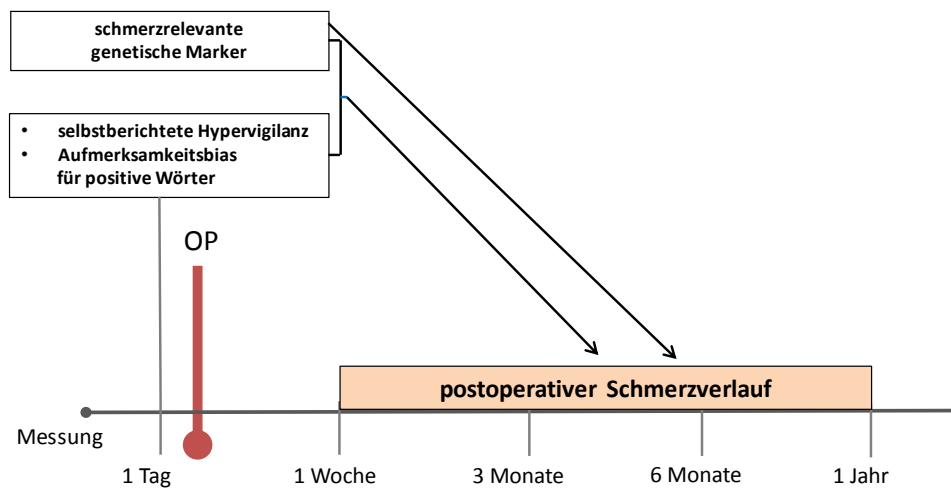
Im Folgenden werden die Fragestellungen der drei Arbeiten beschrieben. Die Literaturübersicht beschäftigte sich mit der erweiterten Darstellung epidemiologischer Daten zum postoperativen Schmerz mit dem Schwerpunkt, neuere Studien zu der Bedeutung psychologischer Prädiktoren für die Chronifizierung postoperativer Schmerzen zu referieren.

In den zwei klinischen Studien wurde i) der prädiktive Wert ausgewählter genetischer Polymorphismen für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen ermittelt (*Studie 1*) und ii) ein möglicher rückwirkender Einfluss des akuten postoperativen Schmerzes auf schmerzspezifische psychologische Faktoren, die als Risikofaktoren postoperativer Schmerzen agieren, untersucht (*Studie 2*). Besonders geeignet für die Untersuchung dieser Beziehungen ist ein prospektives Längsschnittdesign, das die Untersuchung der Beziehungsmuster von der präoperativen über die frühen und späten postoperativen Phasen erlaubt. In der vorliegenden Dissertation wurde ein solches Design in einer klinischen Population angewendet, die sich einer operativen Korrektur einer angeborenen Deformität des Brustkorbs (Trichterbrust) unterzog. Diese thorakale Operation wurde als Modell für postoperative Schmerzen gewählt, weil sie aus folgenden Gründen optimale Bedingungen für die Untersuchung des Übergangs von akuten zum chronischen postoperativen Schmerz bietet:

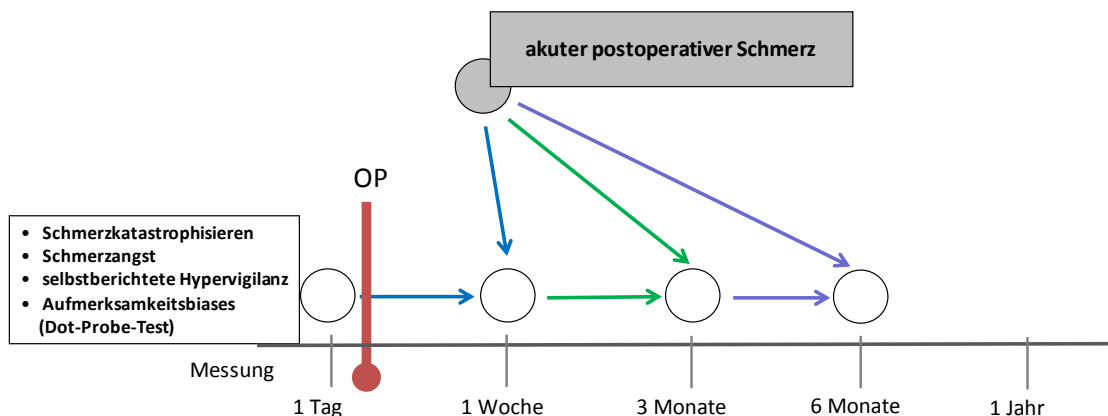
die Patienten leiden meistens präoperativ an keinen Schmerzen und der chirurgische Eingriff erzeugt schwerwiegende Gewebe- und Nerventraumata, die postoperativ mit Schmerzen starker Intensität verbunden sind. Vor allem das Fehlen von schwerwiegender Schmerzvorerfahrung bei diesen Patienten ermöglichte die Untersuchung der wechselseitigen Beziehungen zwischen dem Schmerz und psychologischen und genetischen Faktoren ohne Konfundierung durch vorbestehende Schmerzerfahrung. *Studie 1* untersuchte, welchen Erklärungswert ausgewählte Polymorphismen in Genen wie *COMT*, *FAAH*, *IL1A*, *NK1R*, *NR3C2*, *OPRD1*, *TGFB1* und *TRPV1* für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen bis zum 1 Jahr nach der Operation haben. Hierzu wurde ein Vergleich mit bereits als wirksam erprobten psychologischen Prädiktoren gezogen (Abbildung 1a). Als psychologische Prädiktoren wurden der intentionale Bias für positive Wörter (Dot-Probe-Test) und die selbstberichtete Hypervigilanz herangezogen, weil sie sich in einer anderen Studie in der gleichen Stichprobe als hochpotente Prädiktoren für persistierende Schmerzen bis zu 6 Monaten nach der Operation erwiesen hatten (Lautenbacher et al., 2010). *Studie 2* ging der Frage nach, ob der akute postoperative Schmerz mögliche langfristige Konsequenzen auf kognitiv-emotionale Prozesse hat (Abbildung 1b). Es sollte überprüft werden, ob der akute Schmerz einen starken Einflussfaktor darstellt, um Veränderungen im Schmerzkatastrophisieren, der Schmerzangst, der selbstberichteten Hypervigilanz und attentionalen Biases zusätzlich zu der substantiellen Vorhersagemöglichkeit dieser durch die Ausprägung des jeweiligen psychologischen Faktors zu vorhergehenden Zeitpunkt zu erklären (Abbildung 1b).

Abbildung 1 a) und b). Illustration der untersuchten Zusammenhänge in den Studien 1 und 2

a) Fragestellung der Studie 1: Welchen Beitrag leisten schmerzrelevante Polymorphismen, allein und im Vergleich zu bedeutsamen psychologischen Prädiktoren, zur Erklärung des klinischen postoperativen Schmerzverlaufs bis zum 1 Jahr nach Trichterbrustoperation?



b) Fragestellung der Studie 2: Ist der akute postoperative Schmerz ein starker Einflussfaktor, um die Ausprägung schmerzspezifischer psychologischer Faktoren zu postoperativen Zeitpunkten bis 6 Monate nach der Operation zu vorhersagen, indem er eine zusätzliche Erklärung zu der Prädiktion des jeweiligen psychologischen Faktors durch seine Ausprägung zum vorhergehenden Zeitpunkt leisten kann?



3 Eigene Arbeiten

3.1 Epidemiologie chronischer postoperativer Schmerzen und psychologische Risikofaktoren: Eine Literaturübersicht

Die Inhalte dieses Kapitels sind in Publikation 1 im Rahmen der vorliegenden Dissertation veröffentlicht worden: Dimova, V. & Lautenbacher, S. (2010). Chronische Schmerzen nach Operationen. Epidemiologie unter besonderer Berücksichtigung psychologischer Risikofaktoren. AINS 45, 488-494, DOI: 10.1055/s-0030-1262478.

3.1.1 Zielsetzung und Methodik

Das Ziel der Literaturübersicht war die Darstellung epidemiologischer Daten zum chronischen postoperativen Schmerz unter der besonderen Berücksichtigung von Studien, die psychologische Einflussfaktoren untersucht haben. Es wurden neuere Ergebnisse zu den psychologischen Risikofaktoren referiert, so wie Daten zu der Inzidenz und Prävalenz chronischer postoperativer Schmerzen bei komorbiden psychischen Erkrankungen.

Als Grundlage diente eine aktuelle Übersichtsarbeit von Hinrichs-Rocker und Kollegen (Hinrichs-Rocker et al., 2009). Zu einer Vervollständigung der Befunde wurde nach weiteren relevanten Studien in der Datenbank Pubmed gesucht. Die Darstellung beschränkt sich auf Studien an Erwachsenen. Epidemiologische Daten wurden bezogen auf Operationsarten berichtet und konzentrierten sich auf Prävalenzraten chronischer Schmerzen ab 6 Monate nach Operation.

3.1.2 Ergebnisse

3.1.2.1 Das Auftreten chronischer Schmerzen nach Operationen

Die Häufigkeit chronischer Schmerzen bewegte sich für alle betrachteten Operationsarten zwischen 9% und 70%. Neuere Studie bestätigten im Wesentlichen die von Hinrichs-Rocker et al. (2009) berichteten Häufigkeitszahlen. Bei thorakalen und Hernienoperationen erreichten die Abschätzungen 50 %. Wirbelsäulenoperationen überstiegen dagegen diesen Wert und erreichten zum Teil eine Häufigkeit von 70 % für chronische postoperative Schmerzen. Arthroplastiken des Knies schienen im Vergleich mit einem niedrigeren Risiko für chronische Schmerzen (bis zu 23 %) verbunden zu sein. Für Brustoperationen (Mastektomien und Brustamputationen) waren die berichteten Häufigkeiten zwischen 17 % und 52 %. Neuere Befunde zeigten dagegen eine Prävalenz von 5 % bis 32 % für chronische Schmerzen bis zu zwei Jahren nach einer Gebärmutterentfernung (Brandsborg et al., 2008).

3.1.2.2 Der prädiktive Wert psychologischer Risikofaktoren für die Chronifizierung postoperativer Schmerzen

3.1.2.2.1 Generell wirksame psychologische Faktoren

Unter den generell wirksamen psychologischen Faktoren wie Neurotizismus, Angst und Depressivität zeigte sich, dass die Depressivität eher mit chronischen als mit akuten postoperativen Schmerzen zusammenhängt (Dimova & Lautenbacher, 2010). Neuere Studien ergänzen diesen Befund mit teilweise divergierenden Ergebnissen. Das Ausmaß der Depressivität wurde als Prädiktor für die Schmerzintensität bis zu 2 Jahre nach einer orthopädischen Operation (Edwards et al., 2009; Singh & Lewallen, 2009) gefunden. In der Studie von Sign und Lewallen (2009) zeigte sich zudem eine

signifikante Assoziation zwischen Depressivität und der schmerzbedingten Beeinträchtigung 5 Jahre nach Hüftarthroplastik. In anderen Studien dagegen hatte die Depressivität keinen bedeutsamen Erklärungswert für die Chronifizierung (Rosenberger et al., 2009; Lautenbacher et al., 2010). In diesen zwei Studien ergaben sich neue potente Prädiktoren wie der dispositionelle Optimismus und die schmerzbezogene Hypervigilanz.

3.1.2.2.2 Schmerzspezifische psychologische Faktoren

Es fanden sich Einzelstudien, die den prädiktiven Wert schmerzspezifischer psychologischer Variablen für den chronischen postoperativen Schmerz untersucht haben (Dimova & Lautenbacher, 2010). Das Schmerzkatastrophisieren zeigte sich als signifikanter präoperativer Prädiktor für die Schmerzintensität 6 Monate (Riddle et al., 2010) sowie zwei Jahre (Forsythe et al., 2008) nach einer Kniearthroplastik. Lautenbacher et al. (2010) identifizierten die selbstberichtete schmerzbezogene Hypervigilanz als besten präoperativen psychologischen Prädiktor für schmerzassoziierte Beeinträchtigung nach einer Trichterbrustkorrektur.

3.1.2.3 Psychische Störungen und die Chronifizierung postoperativer Schmerzen

Die Befundlage zu der Frage nach der Epidemiologie chronischer postoperativer Schmerzen bei einer komorbiden psychischen Störung erwies sich als unzureichend (Dimova & Lautenbacher, 2010). Bisher liegen ausschließlich Befunde zu Depression und Angststörungen in Bezug zum chronischen postoperativen Schmerz vor. Bei einer Operation wie der Nephrektomie oder der lumbalen Spinalstenose zeigte sich in zwei Studien, dass die Depression nur wenig Einfluss auf das Auftreten chronischer Schmerzen hatte (Dimova & Lautenbacher, 2010). Eine Angststörung war bei denje-

nigen Patienten vorhanden, die ein Jahr nach einer Bypassoperation Schmerzen berichteten (Taillefer et al., 2006); dagegen spielte die Depression bei diesen Patienten keine bedeutsame Rolle für die Chronifizierung postoperativer Schmerzen. Die Frage, ob Schmerzen auf die Inzidenz und Prävalenz von psychischen Störungen Einfluss nehmen können, konnte allerdings aus den vorhandenen Studien nicht eindeutig beantwortet werden.

3.1.3 Schlussfolgerungen und klinische Implikationen

Die Häufigkeit chronischer Schmerzen nach Operationen bewegt sich zwischen 23 - 70 %. Am höchsten war das Risiko nach Operationen an der Wirbelsäule, möglicherweise bedingt durch die hohe Rate präoperativer Schmerzen bei diesen Patienten (Dimova & Lautenbacher, 2010). Für viele dieser Patienten ist die Operation der Versuch, eine Schmerzlinderung zu erreichen. Misslingt das, kann dies die Schmerzsymptomatik zusätzlich verstärken und zu Depression und Funktionsbeeinträchtigung führen (Failed-Back-Surgery-Syndrom; (Klinger, Geiger & Schiltenswolf, 2008))

Im Prozess der Chronifizierung scheinen psychologische Faktoren eine maßgebliche Rolle zu spielen. Eine eindeutige Aussage über die kritischen psychologischen Risikofaktoren kann auf der aktuellen Datenbasis nicht getroffen werden. Depressivität scheint ein möglicher Risikofaktor. Allerdings könnte die weitere Untersuchung schmerzspezifischer psychologischer Faktoren wie Katastrophisieren und Schmerzhypervigilanz konkurrenzfähige Prädiktoren aufzeigen. Welchen Einfluss psychische Störungen außer der Depression auf den postoperativen Schmerz nehmen, lässt sich derzeit nicht beantworten.

3.2 Gemeinsame Methodik der klinischen Studien 1 und 2

Studie 1 und 2 wurden im Rahmen des DFG-geförderten Projekts *„Das „Hypervigilanz“-Konzept in Interaktion mit dem affektiven Status als psychologischer Prädiktor des postoperativen Schmerzerlebens von Patienten mit angeborenen Deformitäten des Brustkorbs“* (DFG, La 685/6) und des Nachfolgerprojekts *„Hypervigilanz als Konstrukt zur Prädiktion postoperativer Schmerzen: Entwicklung eines Prophylaxeprogramms und Generalisierung des Modells auf gynäkologische OPs“* (DFG, La 685/6-2) durchgeführt. Beide Projekte wurden durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg positiv bewertet. Alle Patienten haben schriftlich ihr Einverständnis erklärt, an den Studien teilzunehmen. Im Sonderfall einer nicht erreichten Volljährigkeit des Studienteilnehmers wurden eine Zustimmung des Patienten und eine Einverständniserklärung des Erziehungsberechtigten eingeholt.

3.2.1 Patientenpopulation

Zur Erhebung fragestellungsspezifischer Daten wurden in beiden Studien Patienten untersucht, die sich einer kosmetischen Korrektur einer Trichterbrust unterzogen. Die Trichterbrust ist eine angeborene Deformität des Brustkorbs (Abbildung 2) und betrifft in der Mehrzahl Männer (Fokin et al., 2009). Das Operationsmodell ist besonders geeignet für die Untersuchung der Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen, weil die Patienten vorwiegend jung sind und keine Schmerzvorerfahrung von bedeutsamer Intensität hatten.

Folgende Einschlusskriterien wurden zur Rekrutierung der Patienten verwendet: i) ausschließlich Männer im Alter von 14 bis 35 Jahren, ii) keine medizinischen und

chirurgischen Kontraindikationen und iii) postoperative analgetische Therapie mittels der patientenkontrollierten epiduralen Analgesie (Patient-Controlled Epidural Analgesia, PCEA). Als Ausschlusskriterien dienten: i) das Bestehen einer akuten oder chronischen Schmerzsymptomatik, ii) große chirurgische Eingriffe in der Vergangenheit, iii) funktionelle Beeinträchtigungen durch die Trichterbrust und iv) aktuelle psychiatrische Störungen.

Abbildung 2. Kosmetische Trichterbrustkorrektur als Modell für postoperative Schmerzen (Quelle: (Weber, 2005))

a) Beispiel einer Trichterbrust



b) Brustwand nach der operativen Korrektur



3.2.2 Die Erlangener-Methode zur Trichterbrustkorrektur

Die chirurgische Prozedur zur Trichterbrustkorrektur ist als die Erlangener Technik der Trichterbrustkorrektur bekannt (Weber, Huemmer & Reingruber, 2006; Weber & Hummer, 2006). In einem ersten Schritt wird das Sternum durch eine innere Inzision freigelegt. Die Mobilisierung und folglich die Adjustierung des Sternums in die gewünschte Position wird durch die Freilegung des Xiphisternums erreicht. Die korrigierte Brustwand wird dann mittels eines leichtgewichtigen transsternal platzierten

Metallimplantats stabilisiert. Dieses Metallimplantat wurde bei den Patienten ein Jahr nach der Brustwandkorrektur operativ entfernt. Durch einen thorakalen epidural gelegten Katheter erhielten die Patienten während der Operation und bis zu max. vier Tage postoperativ eine standardisierte Analgesie. Postoperativ bekamen die Patienten mit Hilfe eines Pumpensystems über den epiduralen Katheter ein Lokalanästhetikum kombiniert mit einem Opioid (0.2% Ropivacain und 1.0 µg/ml Sufentanil in einer Basisinfusionsrate von 6-8 ml/h). Der Patient konnte selbstständig per Knopfdruck einen zusätzlichen Bolus von 3 ml alle 30 Minuten auslösen. Als Notfall- bzw. Bedarfsmedikation standen S-Ketoprofen, Diclofenac, Dipyron, Paracetamol, Buprenorphin oder Piritramid zur Verfügung.

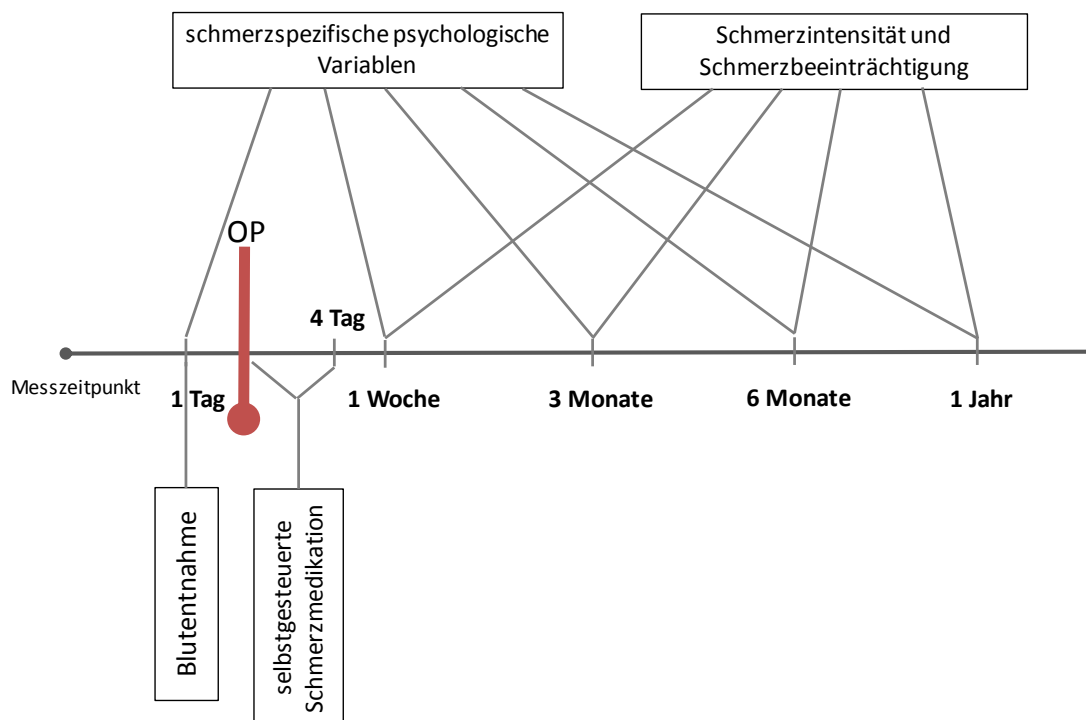
3.2.3 Studiendesign

Beide Studien wurden im Längsschnittdesign durchgeführt, das einen präoperativen und vier postoperative Messzeitpunkte (1 Woche, 3 Monate, 6 Monate und 1 Jahr nach der Operation) umfasste (Abbildung 3). Im Rahmenprojekt, aus dem die zwei Studien entspringen, wurde ein umfassendes Set an Variablen wie psychologische (Depression, Zustandsangst, Somatisierung, Schmerzkatastrophisieren, Schmerzangst und Hypervigilanz) und psycho-physikalische Parameter (Schmerzschwellen, Schmerzsummation), sowie hormonelle Parameter wie die Kortisolreagibilität zu jedem der fünf Messzeitpunkte erhoben. Schmerz- und schmerzassoziierte Maße wurden zu allen postoperativen Messzeitpunkten erfasst. Diese Variablen sind detailliert in Lautenbacher et al. (2010) beschrieben.

An dieser Stelle werden ausschließlich diese Variablen vorgestellt, die schwerpunktmäßig in den Studien 1 und 2 einbezogen wurden. Diese Messvariablen um-

fassten schmerzspezifische psychologische Variablen, die Erfassung der Schmerzintensität und schmerzassoziierten Beeinträchtigung sowie die selbstgesteuerte Schmerzmedikation des Patienten durch die Nutzung der PCEA-Schmerzpumpe. Die zeitgebundene Erhebung dieser Messvariablen ist in Abbildung 3 dargestellt. In Studie 1 wurden die Probanden zusätzlich für 31 schmerzrelevante Polymorphismen genotypisiert. Die Blutproben zur Genotypisierung wurden einmalig (in den meisten Fällen während der präoperativen Vorbereitung des Patienten) am Schmerzzentrum des Universitätsklinikums Erlangen entnommen. Die Genotypisierungsanalysen wurden von Dr. Kathrin Hühne am Institut für Humangenetik der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Abbildung 3. Messzeitpunkte und Messvariablen



3.2.4 Messvariablen

3.2.4.1 Schmerzspezifische kognitiv-affektive Verarbeitungsmechanismen

Als schmerzspezifische psychologische Variablen wurden im Selbstbericht das Schmerzkatastrophisieren, die Schmerzangst und die schmerzassoziierte Hypervigilanz mittels Fragebögen (Pain Catastrophizing Scale (PCS, (Sullivan, Bishop & Pivik, 1995)), Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS, (McCracken, Zayfert & Gross, 1992); deutsche Version von (Walter et al., 2002)) und Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ, (McCracken, 1997))) erhoben. Für PCS und PVAQ wurden die bereits in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stefan Lautenbacher vorhandenen deutschen Übersetzungen der englischsprachigen Fragebögen eingesetzt. Für PASS wurde die deutsche Version von Walter et al. (2002) zur Erhebung herangezogen. Zu Erfassung automatischer Aufmerksamkeitsauslenkung auf emotionale Reize wurde ein computergestützter Aufmerksamkeitstest (Dot-Probe-Test) verwendet. Diesem liegt ein Cueing-Paradigma (Posner, 1980; MacLeod, Mathews & Tata, 1986) zugrunde, und die Effekte können im Sinne eines emotionalen Primings interpretiert werden. Die in der Studie verwendete Version (Keogh et al., 2001) beinhaltet drei Kategorien emotionalen Materials als Cues: i) schmerzassoziierte Wörter (stinging/ stechend), ii) mit sozialer Bedrohung assoziierte Wörter (ashamed/ beschämt) und iii) positive Wörter (happy/glücklich). Das Wortmaterial wurde in Vorarbeiten aus der englischen Originalversion von Keogh et al. (2001) ins Deutsche nach einer Vorwärts-Rückwärts-Prozedur übersetzt (Lautenbacher et al., 2009). Nach der Darbietung eines Fixationskreuzes erscheinen am Bildschirm vor dem Probanden zwei Wörter untereinander. Eins der Wörter ist immer neutral und das andere gehörte zu einer der drei Kategorien emotionalen Materials. Nach 500 ms

verschwindet das Wortpaar, und ein roter Punkt erscheint. Er befindet sich in der Position eines der beiden Wörter. Der Proband hat die Aufgabe so schnell wie möglich auf die Position des Punktes (oben/unten) durch einen Knopfdruck zu reagieren (Keogh et al., 2001). Basierend auf den Reaktionszeiten werden Scores als Indikator eines Aufmerksamkeitsbias für die entsprechende emotionale Wortkategorie berechnet. Ein positiver Biasscore deutet auf eine präferenzielle Aufmerksamkeitsausrichtung auf das emotionale Wort im Sinne einer gesteigerten Vigilanz für das entsprechende emotionale Material hin. Ein negativer Biasscore deutet dagegen auf eine Vermeidung des emotionalen Materials hin.

3.2.4.2 Schmerz- und schmerzassoziierte Maße

Numerisches Schmerzrating (NRS)

Zu allen postoperativen Messzeitpunkten schätzten die Patienten ihre mittlere Schmerzintensität auf einer 11-Punkte-Skala mit den Ankern „kein Schmerz“ (0) und „der stärkste vorstellbare Schmerz“ (10) ein. Eine Woche nach der Operation betraf diese Einschätzung den Zeitraum der letzten Woche. An den Zeitpunkten 3 Monate, 6 Monate und 1 Jahr nach der Operation bezog sich die Einschätzung der mittleren Schmerzintensität auf die zurückliegenden vier Wochen.

Selbstgesteuerte Schmerzmedikation

Als eine zusätzliche Operationalisierung der Schmerzintensität in der postoperativen Akutphase (1 Woche nach Operation) diente die Schmerzmedikation mittels der PCEA-Schmerzpumpe. Die Patienten konnten mittels Knopfdruck einen zusätzlichen Schmerzmittelbolus über die Schmerzpumpe erhalten (vgl. 3.2.2). Sie wurden instruiert, diese Möglichkeit zu nutzen, um den Schmerz in einem für sie gut erträglichen

Bereich – vergleichbar mit einem NRS-Wert von maximal 3/10 in Ruhe oder 5/10 bei Belastung – zu halten. Sie wurden auch informiert, dass eine zusätzliche Schmerzmittelgabe ausschließlich alle 30 Minuten möglich ist, unabhängig davon, wie oft sie den Knopf zum Auslösen eines Bolus betätigen. Die mittlere Anzahl aller selbstgesteuerten Versuche des Patienten pro Stunde (PCEA-Boli/h), einen Extrabolus Schmerzmittel auszulösen, wurde als Maß für die selbstgesteuerte Schmerzmedikation definiert.

Pain Disability Index (PDI, (Nagel et al., 2002))

Der PDI misst die selbstberichtete schmerzbedingte Beeinträchtigung des Patienten mit 7 Items, die alltagsrelevante Funktionsbereiche umfassen. Die Einschätzung des Ausmaßes der Beeinträchtigung erfolgt durch den Patienten auf einer 11-Punkte-Skala mit 0 „keine Beeinträchtigung“ und 10 „völlige Beeinträchtigung“. Der Summenscore der 7 Items wurde als Maß für die schmerzbedingte Beeinträchtigung verwendet.

3.3 Studie 1

*Die Inhalte dieses Kapitels sind in Publikation 2 im Rahmen der vorliegenden Dissertation veröffentlicht worden: Dimova, V., Lötsch, J., Hühne, K., Winterpacht, A., Heesen, M., Parthum, A., Weber, P. G., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R. & Lautenbacher, S. (2015). Associations of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery, *Journal of Pain Research*, 8, 829-844, DOI: 10.2147/JPR.S90434 (Anhang S. 67).*

3.3.1 Theoretischer Hintergrund

Schmerzgenetische Untersuchungen konnten in den letzten Jahren eine Vielzahl an Polymorphismen identifizieren, die interindividuelle Unterschiede in der Schmerzsensibilität in Gesunden erklären oder mit klinischen Schmerzen assoziiert worden sind (vgl. 1.1). Genetische Marker vor allem für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen sind weitestgehend noch unbekannt. Eine Untersuchung der funktionellen genetischen Effekte verschiedener schmerzassoziierter Polymorphismen auf die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen kann es ermöglichen, Patienten mit Risikoneigung für chronische Schmerzen nach thorakalen Eingriffen zu identifizieren. Studie 1 ging dieser selten untersuchten Fragestellung nach, indem ein komparativer statistischer Ansatz mit potenten psychologischen Prädiktoren realisiert wurde.

In Studie 1 wurde die Erklärungskraft ausgewählter genetischer Varianten im Vergleich zu bereits im Rahmenprojekt erprobten psychologischen Prädiktoren für die Vorhersage des postoperativen Schmerzverlaufs (Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung) ermittelt. In Abwesenheit von konkreten empirischen Hinweisen be-

züglich genetischer Risikofaktoren für die Entwicklung chronischer Schmerzen nach einer Thorakotomie (Shaw & Keefe, 2008), wurden die Kandidatengene nach den folgenden Kriterien ausgesucht: i) Gene, für die angenommen wird, dass sie in der Regulation von pathophysiologischen Prozessen wie Entzündung, Sensibilisierung und Gewebe- und Nervenheilung aktiv sind, die als Mechanismen der Chronifizierung nach einer Operation angenommen werden (Reddi & Curran, 2014) und ii) Gene, die wiederholt in Zusammenhang mit Schmerzsensitivität und Schmerzverarbeitung untersucht wurden (z.B. *COMT*, *GCHI*, *ILIA*, *OPRM1*, *OPRD1*, *TRPV1*). Die Auswahl der zwei psychologischen Prädiktoren als vergleichende Größen (der Aufmerksamkeitsbias für positive Wörter für die Prädiktion von Schmerzintensität und die selbstberichtete Schmerzhypervigilanz für die Prädiktion von Schmerzbeeinträchtigung) beruht auf dem bereits gezeigten hohen prädiktiven Wert dieser Variablen für chronische postoperative Schmerzen in der Studienpopulation (Lautenbacher et al., 2010; vgl. 1.2).

3.3.2 Methode

In Studie 1 wurden 90 Patienten (Alter: $M = 23.5$, $SD = 4.6$ Jahre) unter Berücksichtigung der unter 3.2.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen. Das Untersuchungsdesign, sowie die Prädiktor- und Kriterienvariablen in dieser Studie sind in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Die Studie umfasste den gesamten Untersuchungsverlauf von einem Tag vor der Operation bis zu 1 Jahr nach der Operation.

Als genetische Prädiktoren wurden 31 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in 17 Genen auf der Basis einer Pubmed basierten Literaturrecherche für humane Asso-

ziationsstudien ausgesucht. Die Auswahl der Polymorphismen fand in Kooperation mit der Abteilung für Humangenetik der Universität Erlangen-Nürnberg und der Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Klinikums Bamberg statt. Die ausgewählten Polymorphismen mit den Referenzen der entsprechenden Studien sind in Dimova et al. (2015) (Table 1) dargestellt. Diese wurden zunächst genetischen Voranalysen unterzogen, die in Abbildung 5 schematisch dargestellt sind. Als Standardkriterium genetischer Assoziationsstudien (Lotsch, 2007) wurde zunächst überprüft, dass die Genotypen in der Stichprobe zufällig verteilt sind und somit keine Abweichungen zum Hardy-Weiberg-Equilibrium (Hardy, 1908) bestehen. Nur diejenige SNPs, bei denen die Genotypgruppen $n > 10$ Patienten betragen, wurden dann in einer in-silico Haploblock-Detektionsanalyse aufgenommen (Haploview Software, Version 4.2). Zwei Haploblöcke wurden zwischen den Polymorphismen im *COMT* Gen und im *NK1R* Gen festgestellt (Tabelle 2). Innerhalb des jeweiligen Haploblocks wurden mittels einer Haplotyp-Analyse mit der Software PHASE (Stephens, Smith & Donnelly, 2001) Haplotypen gebildet (6 *COMT*-Haplotypen und 4 *NK1R*-Haplotypen; Tabelle 2). Von den 8 SNPs und 10 Haplotypen wurden nur diese zur statistischen Analyse herangezogen, die eine beobachtete Häufigkeit des seltenen Allels (Minor allele frequency (MAF)) $> 10\%$ aufwiesen. Das resultierende Set genetischer Prädiktoren umfasste 8 SNPs und folgende 5 Haplotypen: *COMT* rs4646312C/ rs165722C/ rs6269G/ rs4633C/ rs4818G/ rs4680G (gebildet aus den seltenen Allelen der *COMT*-Polymorphismen), *COMT* rs4646312T/ rs165722T/ rs6269A/ rs4633T/ rs4818C/ rs4680A (gebildet aus den häufiger vorkommenden Allelen der *COMT*-Polymorphismen), *NK1R* rs6741029T/ rs735668A (gebildet aus den seltenen Allelen der *NK1R*-Polymorphismen), *NK1R*

rs6741029G/ rs735668C (gebildet aus den häufiger vorkommenden Allelen der NK1R-Polymorphismen) und *NK1R* rs6741029G/ rs735668A (gebildet aus der Kombination der Allele).

Als psychologische Prädiktoren dienten die selbstberichtete Hypervigilanz und der Aufmerksamkeitsbias für positive Wörter. Die selbstberichtete Hypervigilanz wurde mithilfe des entsprechenden Fragebogens (Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ), vgl. 3.2.4.1) präoperativ erhoben. Der Aufmerksamkeitsbias für positive Wörter wurde ebenfalls präoperativ im Dot-Probe-Test erfasst. Die Outcome-Variablen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung (vgl. 3.2.4.2 Schmerz- und schmerzassoziierte Maße) wurden als Kriterienvariablen zu allen postoperativen Zeitpunkten bis zu 1 Jahr nach der Operation erhoben (Abbildung 4). Für die Kodierung des klinischen postoperativen Status des Patienten zum letzten Messzeitpunkt 1 Jahr nach der Operation wurden die Patienten anhand ihrer Scores in Schmerzintensität und Beeinträchtigung in eine Gruppe mit „hoher“ (NRS: 3-10) oder „niedriger“ (NRS: 0-2) Schmerzintensität und in „hoher“ (PDI: 9-70) oder „niedriger“ (PDI: 0-9) Schmerzbeeinträchtigung eingeteilt (vgl. Lautenbacher et al., 2010). Diese Dichotomisierung der klinischen Schmerzvariablen ermöglichte eine Unterscheidung der Patienten hinsichtlich der bestehenden klinisch relevanten Ausprägung der Schmerzsymptomatik. Dies erschien vor allem für die späteren postoperativen Zeitpunkte wichtig, da sich in der bereits genannten Vorgängerstudie zeigte, dass die Patienten vorwiegend im unteren Bereich der jeweiligen Skala ihre Schmerzintensität und Beeinträchtigung schätzen.

Abbildung 4. Studiendesign, Prädiktor- und Kriterienvariablen der Studie 1

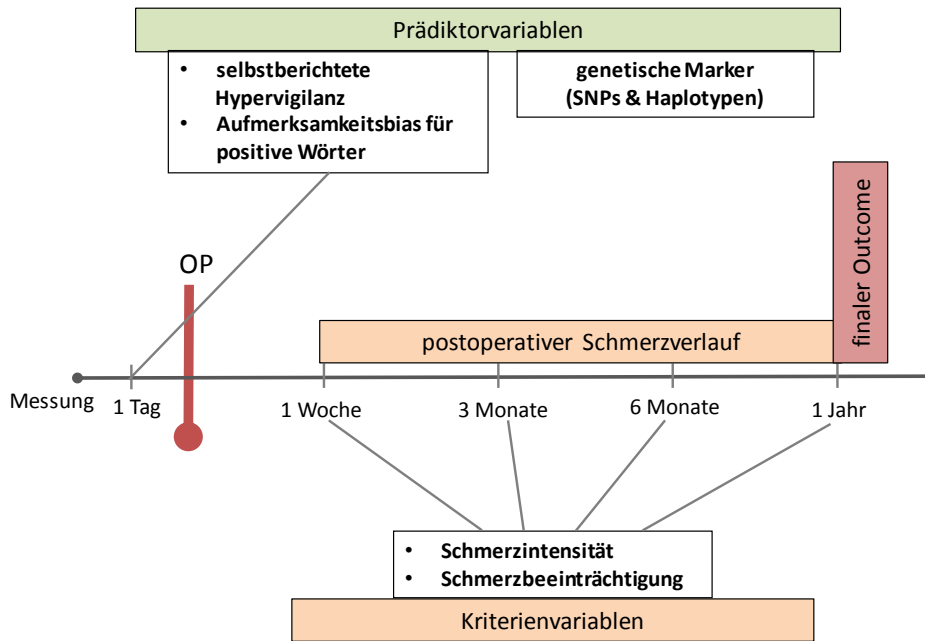


Abbildung 5. Schematische Darstellung der genetischen Voranalysen

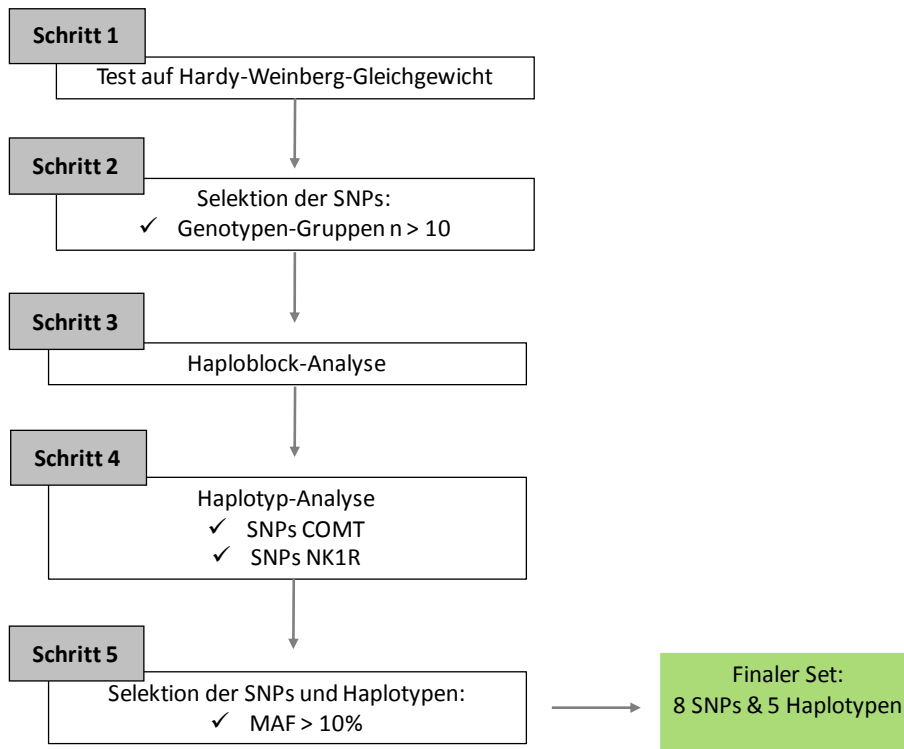


Tabelle 2. Das finale Set genetischer Prädiktoren (Dimova et al., 2015). Dargestellt sind SNPs und Haplotypen und die dazugehörigen beobachteten Häufigkeiten des seltenen Allels (Minor Allele Frequency (MAF)).

Gen	SNP database number (seltener Allele rechts)	MAF der SNPs [%]	Haplotypen	MAF der Haplotypen [%]
<i>FAAH</i>	rs4141964 C>T	40.7		
	rs2295633 G>A	39.0		
<i>IL1A</i>	rs1800587 G>A	35.7		
<i>NK1R</i>	rs6715729 G>A	47.3		
<i>NR3C2</i>	rs2070951 C>G	47.8		
<i>OPRD1</i>	rs2234918 T>C	39.0		
<i>TGFBI</i>	rs1800469 G>A	33.0		
<i>TRPV1</i>	rs8065080 T>C	37.4		
<i>COMT</i>	rs4646312 T>C*	37.4	C/C/G/C/G/G	36.1
	rs165722 T>C*	43.4	C/C/G/C/C/G	0.6
	rs6269 A>G*	36.8	C/C/A/C/G/G	0.6
	rs4633 T>C*	43.4	T/C/G/C/C/G	0.6
	rs4818 C>G*	36.3	T/C/A/C/C/G	6.1
	rs4680 A>G*	43.4	T/T/A/T/C/A	56.1
<i>NK1R</i>	rs735668 C>A*	47.3	T/A	35.6
	rs6741029 G>T*	36.3	T/C	1.1
			G/A	11.7
			G/C	51.7

Bemerkungen: * = SNPs, die ausschließlich als Mitglieder eines Haplotyps in den Analysen berücksichtigt wurden, fett markiert sind Haplotypen mit MAF > 10%

3.3.3 Ergebnisse

Die zeitabhängige Prädiktion des postoperativen Schmerzverlaufs bis zu 1 Jahr nach der Operation erfolgte mittels separaten hierarchischen Cox-Regressionen für die Schmerzintensität und die Schmerzbeeinträchtigung. Für die Prädiktion des finalen

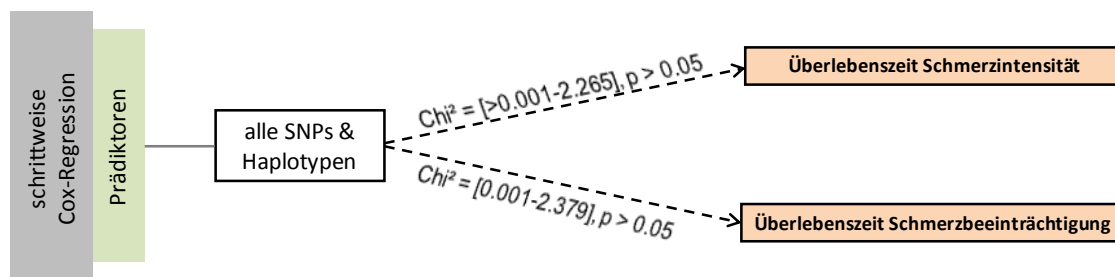
postoperativen Outcomes zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Operation wurden Effektstärken (Cohen's d) für die genetischen und psychologischen Prädiktoren berechnet. Eine detaillierte Darstellung der statistischen Analysen und Ergebnisse der Studie 1 ist in Dimova et al. (2015) zu finden.

3.3.3.1 Die zeitabhängige Prädiktion des postoperativen Schmerzverlaufs bis zu 1 Jahr nach der Trichterbrustoperation

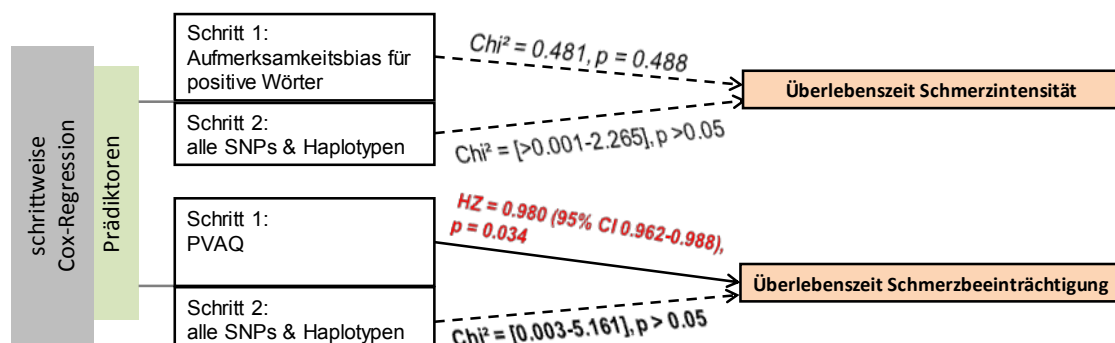
Abbildung 6 a) und b) fasst die Ergebnisse zusammen. Die genetischen Prädiktoren konnten als alleinige Prädiktoren den einjährigen postoperativen Verlauf der Schmerzintensität und der Schmerzbeeinträchtigung nicht erklären (Dimova et al., 2015) (Abbildung 6 a). Diese trugen, als zusätzliche Prädiktoren für die Vorhersage der Schmerzintensität durch den Aufmerksamkeitsbias für positive Wörter und der schmerzbezogene Beeinträchtigung durch den PVAQ Score, erneut zu keiner signifikanten zusätzlichen Erklärung des einjährigen postoperativen Schmerzverlaufs bei (Abbildung 6 b). Im Vergleich zeigte sich, dass die präoperativ berichtete Hypervigilanz die langfristige Persistenz empfundener Schmerzbeeinträchtigung begünstigte (Dimova et al., 2015). Der Aufmerksamkeitsbias für positive Wörter konnte zu keiner bedeutsamen Prädiktion der Schmerzintensität führen.

Abbildung 6 a) und b). Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prädiktion des einjährigen postoperativen Schmerzverlaufs (Chi²-Scorestatistik, dazugehöriges α -Niveau; Hazard-Ratio (HZ) ausschließlich für signifikante Prädiktionen) aus Dimova et al. (2015). Die Überlebenszeit klinischer Schmerzcharakteristika ist durch das Erreichen einer niedrigen Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung bis zum Endzeitpunkt der Untersuchung 1 Jahr nach der Operation definiert. Die gestrichelten Pfeile bezeichnen die nicht-signifikanten Prädiktionen. Der PVAQ war der einzige signifikante Prädiktor für das Risiko einer langfristigen Schmerzbeeinträchtigung (b)).

a) Die Prädiktion des postoperativen Verlaufs der Schmerzintensität und schmerzbezogene Beeinträchtigung bis zu einem Jahr nach der Operation



b) Die Prädiktion des postoperativen Verlaufs der Schmerzintensität und schmerzbezogenen Beeinträchtigung bis zu einem Jahr nach der Operation. Der PVAQ wurde als einziger Prädiktor im Schritt 1 des Cox-Regressionsmodells aufgenommen. Die fett markierte Chi²-Statistik stellt die Residualstatistik für die genetischen Prädiktoren aus Schritt 2 dar.



3.3.3.2 Effektgrößen genetischer und psychologischer Prädiktoren auf den finalen postoperativen Outcome zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Trichterbrustoperation

Die genetischen Prädiktoren erreichten zum letzten Messzeitpunkt 1 Jahr nach der Operation vorwiegend kleine Effektstärken im Gegensatz zum PVAQ, der die Grenze für starke Effekte überschritt (Dimova et al., 2015). Der aus den seltenen Allelen der COMT-Polymorphismen gebildete Haplotyp *COMT* rs4646312T>C/ rs165722T>C/ rs6269A>G/ rs4633T>C/ rs4818C>G/rs4680A>G zeigte die Tendenz zu mittleren Effekten und erreichte unter den genetischen Prädiktoren die höchsten Effektstärken bezüglich der beiden Outcomemaße, Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung. Bezüglich Schmerzbeeinträchtigung erreichte der Polymorphismus rs1800587G>A im *IL1A* Gen die höchste Effektstärke.

3.3.4 Diskussion

Die untersuchten Polymorphismen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Verlauf schmerzbezogenen klinischen Outcomes bis zu 1 Jahr nach der Trichterbrustkorrektur (Dimova et al., 2015). Sie erreichten auch niedrige Effektstärken zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Operation, die vergleichbar mit bereits berichtete Effektstärken für Polymorphismen in Genen wie *OPRM1*, *OPRD1*, *COMT*, *FAAH*, *GCHI*, *TRPVI* und *TRPA1* (Doehring et al., 2011) sind. Zum Beispiel erreichte der *COMT* Haplotyp rs4646312C/ rs165722C/ rs6269G/ rs4633C/ rs4818G/ rs4680G, der auch bei Doehring et al. (2011) untersucht wurde, eine vergleichbare kleine Effektstärke in beiden Studien ($d = 0.06-0.23$ in der Studie von Doehring et al. (2011); $d = 0.3$ für Schmerzintensität und $d = -0.4$ für Schmerzbeeinträchtigung in Studie 1). Für das Katechol-O-Methyltransferase Gen (*COMT*) wird angenommen, dass es die

nozizeptive Transduktion durch die Degradierung von adrenergen, noradrenergen und dopaminergen Neurotransmittern beeinflusst. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Träger dieses aus den beobachteten seltenen Allelen der *COMT* Polymorphismen gebildeten Haplotyps zur Schmerzchronifizierung neigen. Eine mittlere Effektstärke erreichte auch der Polymorphismus *IL1A* rs1800587G>A bezüglich der berichteten Schmerzbeeinträchtigung zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Operation (Dimova et al., 2015). Das *IL1A* Gen kodiert für das proinflammatorische Zytokin IL-1a, das bei Immunantworten freigesetzt wird. Träger des seltenen Allels des untersuchten *IL1A* Polymorphismus zeigten ein erhöhtes Risiko für langfristige schmerzassoziierte Beeinträchtigung (Dimova et al., 2015). Der homozygote Genotyp TT⁸⁸⁹ aus dem seltenen Allel in diesem Polymorphismus (rs1800587C>T) wurde mit einer erhöhten transkriptionalen Aktivität des Gens assoziiert (Dominici et al., 2002). Bezogen auf die Ergebnisse der Studie 1 kann folgende Vermutung gestellt werden: bei Trägern des beobachteten seltenen Allels des *IL1A* rs1800587G>A Polymorphismus besteht durch eine erhöhte Produktion von Boten-RNA (im Englischen messengerRNA (mRNA)) eine erhöhte Proteinbiosynthese von IL1a, die folglich zu einer gesteigerten entzündlichen Reaktion führt. Es ist möglich, dass ein stark ausfallender Entzündungsprozess auch eine prolongierte Abheilungsphase nach sich zieht, in der Chronifizierungsvorgänge wie periphere und zentrale Sensibilisierung in Gang gesetzt werden. Der längerfristige behaviourale Effekt solcher neurophysiologischen Prozesse könnte sich in einer bewusst empfundenen Schmerzbeeinträchtigung niedergeschlagen haben.

Die in Dimova et al. (2015) beschriebene Studie 1 untersuchte den zeitabhängigen Verlauf des klinischen postoperativen Outcomes in präoperativ schmerzfremen Pati-

enten. Es gibt derzeit keine vergleichbaren Untersuchungen. Die meisten genetischen Assoziationsstudien zum postoperativen Schmerz untersuchen Populationen mit bereits präoperativ vorhandener Schmerzsymptomatik. Dies erschwert eine spezifischere Einordnung der genetischen Ergebnisse im Kontext anderer Befunde.

Gemeinsam mit der Studie von Lautenbacher et al. (2010) in der gleichen Stichprobe, konnte ein wichtiger Befund gezeigt werden: Die präoperativ berichtete Hypervigilanz scheint ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung chronischer Schmerzbeeinträchtigung darzustellen (Dimova et al., 2015). Die präoperative Abklärung dieses psychologischen Risikofaktors würde es ermöglichen, die klinische Prognose des Patienten durch präventive psychotherapeutische Maßnahmen zu verbessern.

3.4 Studie 2

Die Inhalte dieses Kapitels sind in Publikation 3 im Rahmen der vorliegenden Dissertation veröffentlicht worden: Dimova, V., Horn, C., Parthum, A., Kunz, M., Schöfer, D., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R. & Lautenbacher, S. (2013). Does severe acute pain provoke lasting changes in attentional and emotional mechanisms of pain-related processing? A longitudinal study. PAIN, 154 (12), 2737-2744, DOI: 10.1016/j.pain.2013.08.005.

3.4.1 Theoretischer Hintergrund

Wie in der Übersichtsarbeit bereits aufgezeigt wurde, treten chronische Schmerzen häufig nach einer Operation auf (Dimova & Lautenbacher, 2010). Psychologische Faktoren scheinen eine ätiologisch wichtige Rolle im Chronifizierungsprozess zu spielen (vgl. 1.2). Theoretische Erklärungsmodelle wie das Fear-Avoidance-Model

(Vlaeyen & Linton, 2000) nehmen eine Exazerbation des Schmerzes durch psychologische Variablen an, jedoch ist die Wirkung des Schmerzes auf kognitiv-emotionale Prozesse weniger untersucht als umgekehrt. Es ist bekannt, dass frühere Schmerzerfahrung die Schmerzwahrnehmung verändern kann. Einerseits können infolge von Schmerzerfahrung Adaptationseffekte auftreten und zu einer verminderten Schmerzsensitivität führen (Cohen et al., 1983; Hapidou & DeCatanzaro, 1992; Dar, Ariely & Frenk, 1995; Cohen et al., 1996). Andererseits können andauernde Schmerzzustände zu einer Sensibilisierung und somit zu einer erhöhten Schmerzsensitivität führen (Kleinbohl et al., 1999; O'Neill et al., 2007). Sensibilisierungseffekte treten auch bereits bei Säuglingen mit frühgeburtlich wiederholter Schmerzerfahrung auf (Hermann et al., 2006; Goffaux et al., 2008; Hohmeister et al., 2009). Einen direkten Hinweis für die Wirkung von Schmerz auf die kognitiv-emotionale Schmerzverarbeitung in der Zukunft gibt die Studie von Hohmeister et al. (2009). Die Autoren untersuchten Kinder, die neonatal wiederholten, schmerzhaften Prozeduren ausgesetzt worden waren, und konnten zeigen, dass diese Kinder im Schulalter erhöhte Scores im Schmerzkatastrophisieren aufwiesen.

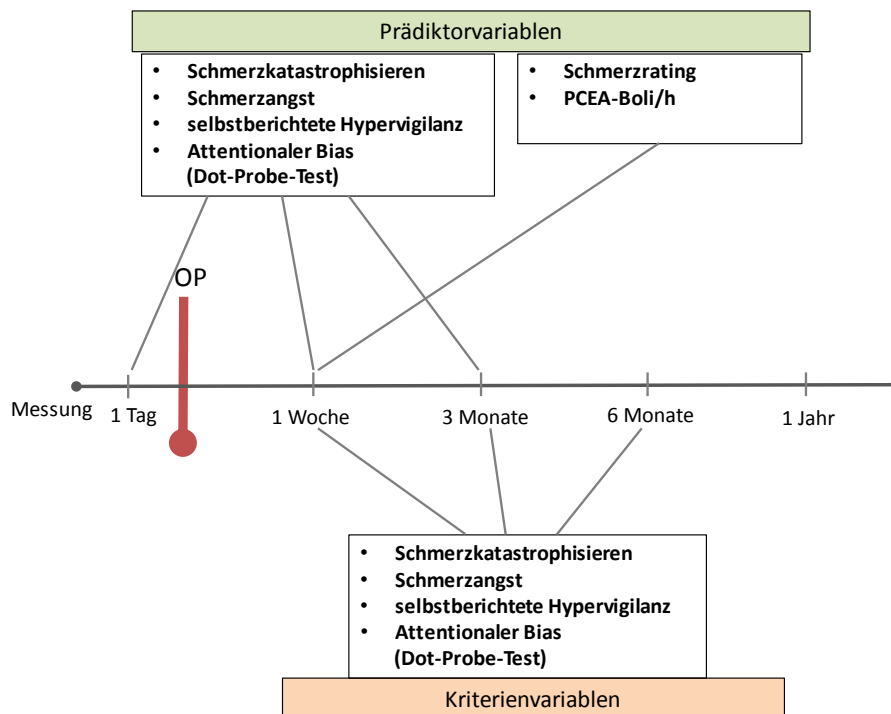
Studie 2 ging der Frage nach, inwieweit ein einmaliges Schmerzereignis starker Intensität, wie der akute Schmerz nach einer Trichterbrustkorrektur, mit einer bedeutsamen Veränderung in schmerzspezifischen Mechanismen der kognitiv-emotionalen Verarbeitung wie Schmerzkatastrophisieren, Schmerzangst, selbstberichtete Schmerzhypervigilanz und Aufmerksamkeitsbiases für emotionales Material assoziiert ist, und ob dieser Einfluss langanhaltend ist (Dimova et al., 2013).

3.4.2 Methode

80 männliche Trichterbrustpatienten (Alter: $M = 19.2$, $SD = 4.6$ Jahre) wurden unter Berücksichtigung der unter 3.2.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen (Dimova et al., 2013). Alle Patienten bekamen bis zu max. 4 Tagen nach der Operation eine standardisierte Basisschmerztherapie über das PCEA-Pumpensystem (vgl. 3.2.2). Die Untersuchung umfasste eine präoperative Sitzung einen Tag vor der Operation und drei postoperative Sitzungen eine Woche bis zu 6 Monate nach der Operation (Abbildung 7).

Die zeitlich gebundene Erhebung der Prädiktor- und Kriteriensvariablen sind in Abbildung 7 illustriert und in Dimova et al. (2013) ausführlich beschrieben. Als Akutschmerzprädiktoren (erklärende Variablen) dienten i) das numerische Schmerzrating der mittleren Schmerzintensität eine Woche nach der Operation (Schmerzrating) und ii) die selbstgesteuerte Schmerzmedikation als die mittlere Anzahl der durch den Patienten erforderten PCEA-Schmerzmittelboli pro Stunde (PCEA-Boli/h). Als Kriteriensvariablen wurden das Schmerzkatastrophisieren, die Schmerzangst und die selbstberichtete Hypervigilanz mit den entsprechenden Fragebögen PCS, PASS, PVAQ sowie auch die Aufmerksamkeitsbiasscores für schmerzassoziierte Wörter, für mit sozialer Bedrohung assoziierte Wörter und für positive Wörter mittels dem Dot-Probe-Test (vgl. 3.2.4.1) erfasst.

Abbildung 7. Studiendesign, Prädiktor- und Kriterienvariablen der Studie 2. Die schmerzspezifischen psychologischen Variablen fungierten in dem statistischen Auswertungsmodell dieser Studie gleichzeitig als Prädiktor- und Kriterienvariablen. Im Sinne einer Lag-1 Korrelation wurde die jeweilige psychologische Variable zu einem der Zeitpunkte 1 Woche, 3 und 6 Monate nach der Operation durch die Ausprägung der gleichen Variablen zum vorhergehenden Zeitpunkt prädiziert. Der akute postoperative Schmerz wurde als zusätzlicher Prädiktor zu der jeweiligen Prädiktion getestet.



3.4.3 Ergebnisse

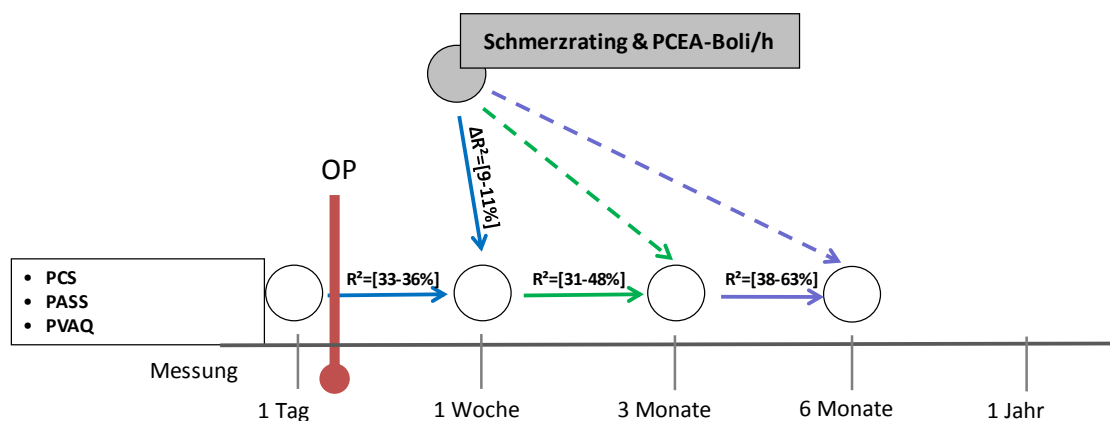
Es wurde getestet, ob der postoperative Akutschmerz einen starken Einflussfaktor darstellt, um längerfristig kognitiv-emotionale Prozesse der Schmerzverarbeitung zu verändern. Hierbei wurde ein prädiktives Modell aufgestellt, in dem der akute Schmerz als zusätzlicher Prädiktor zu der Vorhersage des postoperativen Niveaus

von Schmerzkatastrophisieren, der Schmerzangst, der selbstberichteten Hypervigilanz und den Aufmerksamkeitsbiases aus dem Dot-Probe-Test zu den Zeitpunkten 1 Woche, 3 Monate und 6 Monate durch die Ausprägung des gleichen psychologischen Faktors zu dem jeweils vorhergehenden Zeitpunkt definiert wurde (Dimova et al., 2013). Die Kriterienvariablen PCS, PASS, PVAQ und die Aufmerksamkeitsbiases wurden zu den Testzeitpunkten 1 Tag, 1 Woche und 3 Monate als Prädiktoren verwendet, um den prädiktiven Wert dieser Variablen auf sich selbst zu einem späteren Zeitpunkt zu testen (Lag-1-Korrelation). Ein weiterer starker Prädiktor wie der Akutschmerz sollte in der Lage sein, diese Erklärung zu verbessern. Als geeignete Methode wurden multiple hierarchische Regressionsanalysen durchgeführt, beginnend mit der Aufnahme der entsprechenden psychologischen Variable zum vorhergehenden Zeitpunkt im ersten Block (z.B. PCS zum Zeitpunkt 1 Woche nach der Operation als Prädiktor für PCS zum Zeitpunkt 3 Monate nach der Operation) und beider Akutschmerzprädiktoren (Schmerzrating und PCEA-Boli/h) im zweiten Block. Eine detaillierte Darstellung der statistischen Analysen und der Ergebnisse ist in Dimova et al. (2013) zu entnehmen.

Es ergaben sich folgende Hauptergebnisse (Abbildung 8): Die Prädiktion von PCS, PASS und PVAQ durch ihre Scores zum vorhergehenden Zeitpunkt führte zu signifikanten Ergebnissen für alle untersuchten Zeitpunkte, 1 Woche bis 6 Monate postoperativ (ein Überblick über die Größe der erklärten Varianzen ist in Abbildung 8 zu finden). Der postoperative Akutschmerz (Schmerzrating und PCEA-Boli/h) konnte zu einer signifikanten zusätzlichen Varianzaufklärung beitragen, wenn er in eine Regressionsanalyse eingeschlossen wurde, in der der Score der jeweiligen Fragebögen zum Zeitpunkt einer Woche nach der Operation durch den präoperativ erhobenen

Score vorhergesagt wurde (blaue durchgehende Pfeile in Abbildung 8). Das Schmerzrating erwies sich im Vergleich zu der selbstgesteuerten Selbstmedikation als der bedeutsamere Prädiktor für alle drei Fragebögen zu diesem Zeitpunkt. Somit steigerte das Schmerzrating nur zum Zeitpunkt 1 Woche nach der Operation nochmals bedeutsam die bereits substantielle Vorhersagemöglichkeit, die allein durch die wiederholte Erhebung der Fragebögen gegeben war (Dimova et al., 2013). Eine Erhöhung der Scores der Fragebögen in der akuten Phase und eine darauffolgende Senkung bis zu 3 Monate nach der Operation konnte zusätzlich beobachtet werden (Dimova et al., 2013). Die drei Aufmerksamkeitsbiasscores konnten durch den postoperativen Akutschmerz nicht erklärt werden.

Abbildung 8. Zusammenfassung der Hauptergebnisse der Studie 2 aus Dimova et al. (2013). Für die Vorhersage der Fragebögenscores zu einem der postoperativen Zeitpunkte 1 Woche bis 6 Monate wurden im Prädiktionsmodell die Scores des jeweiligen Fragebogens zum vorhergehenden Zeitpunkt (Block 1) und die beiden Schmerzmaße (Schmerzrating und PCEA-Boli/h; Block 2) aufgenommen. Dargestellt sind die statistischen Parameter R^2 und ΔR^2 in Prozentzahlen. Die gestrichelten Pfeile bezeichnen die nicht-signifikanten Prädiktionen.



3.4.4 Diskussion

Studie 2 untersuchte, ob ein einmaliges Schmerzereignis von starker Intensität wie der akute Schmerz nach einer thorakalen Operation Mechanismen der kognitiv-emotionalen Verarbeitung von Schmerz verändern kann, und ob solche Veränderungen sich längerfristig manifestieren. Die Untersuchung wurde an jungen präoperativ schmerzfreen Patienten, die bis zu der Untersuchung keine schwerwiegende Schmerzerfahrung erlebt hatten, durchgeführt (Dimova et al., 2013). Dies erlaubte die Schlussfolgerung auf einen möglichen korrelativen Zusammenhang zwischen dem akuten postoperativen Schmerz und möglichen Veränderungen in kognitiv-emotionalen Variablen der Schmerzverarbeitung. Die Ergebnisse sprechen für einen unmittelbaren kurzfristigen Einfluss des postoperativen Akutschmerzes auf das Schmerzkatastrophisieren, die Schmerzangst und die selbstberichtete Hypervigilanz (Dimova et al., 2013).

Ähnliche Befunde sind bisweilen nur für Kinder im Schulalter mit frühgeburtlicher Schmerzerfahrung berichtet worden. Hohmeister et al. (2009) konnten einen Einfluss wiederholter frühkindlicher Schmerzerfahrungen auf die Ausprägung des Schmerzkatastrophisierens im Schulalter zeigen. Ihre Befunde deuten darauf hin, dass in einer Lebensphase verstärkter neuronaler Plastizität, wie im Säuglingsalter, wiederholte Schmerzexposition eine maladaptive kognitiv-emotionale Schmerzverarbeitung fördern kann. In Studie 2 zeigte sich interessanterweise eine Modifikation in kognitiv-emotionalen Mechanismen der Schmerzverarbeitung nach nur einem *einmaligen* Schmerzerlebnis und bei vorher schmerzfreen jungen *Erwachsenen*. Im Vergleich zu Hohmeister et al., 2009 schienen bei dem vorliegenden Patientenkollektiv solche Veränderungen nicht länger als in der akuten Phase anzuhalten (Dimova et

al., 2013). Zusätzlich wurden zeitliche Veränderungen in den Scores der Fragebögen festgestellt, die durch einen Anstieg der Scores in der akuten postoperativen Phase und ein Absinken in den späteren postoperativen Phasen gekennzeichnet waren (Dimova et al., 2013). Dieser Befund ist interessant, denn er legt nahe, dass die Schmerzangst, das Katastrophisieren und die Schmerzhypervigilanz keine festen Persönlichkeitsmerkmale darstellen, sondern in kritischen Situationen mit hohen psychologischen Anforderungen ihre Ausprägung ändern können.

Die generelle Implikation dieser Studie ist es, dass Schmerzen kognitive und emotionale Spuren hinterlassen können und dies für besonders vulnerable Personen zur Ausbildung psychologisch relevanter latenter Risikofaktoren führen kann. Für den postoperativen Schmerz weisen die Befunden auf die Notwendigkeit hin, den Patienten psychologisch auf die bevorstehende Operation vorzubereiten, um negativen psychologischen Folgen entgegen zu wirken.

4 Übergreifende Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurden in einem Längsschnitt die wechselseitigen Beziehungen zwischen ausgewählten Risikofaktoren (psychologische und genetische) und dem postoperativen Schmerz nach Trichterbrustoperation untersucht. Die Übersichtsarbeit zu der Epidemiologie chronischer postoperativer Schmerzen konnte folgende Aspekte herausstellen (Dimova & Lautenbacher, 2010): i) Unter der Berücksichtigung von Studien, die psychologische Risikofaktoren untersucht haben, bewegen sich die Häufigkeitsangaben chronischer Schmerzen nach Operationen in

alarmierenden Bereichen bis über 60 %; ii) Die Datenlage zu den psychologischen Risikofaktoren war relativ beschränkt. Einige Studien deuten auf die Depression als Risikofaktor hin. Der interessantere Befund war, dass schmerzspezifische psychologische Faktoren wie Schmerzkatastrophisieren und Hypervigilanz als besonders vielversprechende Prädiktoren chronischer postoperativer Schmerzen erscheinen. Studie 1 konnte aufzeigen, dass die präoperativ selbstberichtete Hypervigilanz ein bedeutsamer Faktor dafür ist, ob ein Patient sich längerfristig durch den Schmerz beeinträchtigt fühlt (Dimova et al., 2015). Dagegen war der Einfluss genetischer Prädiktoren statistisch geringer. Studie 1 zeigte auch, dass ein vergleichender Untersuchungsansatz zwischen unterschiedlichen ätiologischen Prädiktorgruppen klinisch relevante Aussagen über den Einfluss dieser Prädiktoren ermöglicht. In Studie 2 konnte zudem gezeigt werden, dass eine einmalige Schmerzepisode einen bedeutsamen unmittelbaren Einfluss auf kognitive-emotionale Mechanismen der Schmerzverarbeitung ausüben kann (Dimova et al., 2013). Im Folgenden werden die Ergebnisse im Hinblick auf ihre Relevanz diskutiert.

4.1 Einflussfaktoren auf den chronischen postoperativen Schmerz

4.1.1 Psychologische Einflussfaktoren

Vor dem Hintergrund der ermittelten hohen Häufigkeitszahlen chronischer postoperativer Schmerzen erscheint die Untersuchung von Risikofaktoren, die eine Chronifizierung fördern können, umso wichtiger. Für die Gruppe der psychologischen Faktoren ergab die gesichtete Datenlage in der Übersichtsarbeit, dass diesbezüglich die Forschungsbemühungen steigen. In der Übersichtarbeit wurden folgende psychologische Risikofaktoren identifiziert, für die die Datenlage nahelegt, dass sie

bedeutsamen Einfluss auf die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen nehmen (Dimova & Lautenbacher, 2010): Depressivität, Schmerzkatastrophisieren, Hypervigilanz für schmerzbezogene körperliche Veränderungen und die im Dot-Probe-Task erfassten Aufmerksamkeitsbiasscores für emotionales Material. Depressivität erwies sich als einer der am häufigsten untersuchten Risikofaktoren, für den angenommen wird, dass er langfristig negative Auswirkungen auf die Schmerzsymptomatik und die Lebensqualität der Patienten hat. Häufig bestehen die depressive Symptomatik und die Schmerzsymptomatik sowohl präoperativ als auch im Verlauf der Schmerzerkrankung. Diese Koexistenz erschwert die Untersuchung des prädiktiven Werts von Depressivität auf die Schmerzchronifizierung postoperativer Schmerzen.

Das Katastrophisieren zeigte sich in der Übersichtsarbeit ebenfalls als relevanter Prädiktor für die längerfristige Persistenz postoperativer Schmerzen (Dimova & Lautenbacher, 2010). Die positive Evidenz für diese Variable als Risikofaktor für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen ist tendenziell steigend. Eine aktuelle Metaanalyse ermittelte, dass das präoperative Ausmaß an katastrophisierenden Gedanken ein bis zu zweifaches Risiko für chronische Schmerzen nach einer Operation darstellt (Theunissen et al., 2012). Inwieweit das Schmerzkatastrophisieren ein „core risk factor“ unter den schmerzspezifischen psychologischen Faktoren ist, ist unklar, da es kaum Studien mit Vergleichen zwischen psychologischen Faktoren gibt. Die bereits vorgestellte Studie von Lautenbacher et al. (2010) ist eine der Vorreiter, die unter anderem Schmerzkatastrophisieren, Hypervigilanz, Angst vor Schmerzen und die Aufmerksamkeitsbiases aus dem Dot-Probe-Task sowie Depressivität, Somatisierung und die Zustandsangst als Prädikto-

ren für chronische postoperative Schmerzen verglichen hat. Der Aufmerksamkeitsbias für positive Wörter und die selbstberichtete Hypervigilanz (Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ), (McCracken, 1997)) waren die stärksten Prädiktoren für Schmerzintensität und –beeinträchtigung 3 und 6 Monate nach OP. Studie 1 konnte in der gleichen Stichprobe den PVAQ-Score als bedeutsamen Prädiktor für die schmerzassoziierte Beeinträchtigung 1 Jahr nach Trichterbrustkorrektur bestätigen (Dimova et al., 2015). Dies konnte für den Aufmerksamkeitsbias für positive Wörter nicht gezeigt werden. Die Studie von Lautenbacher et al. (2010) und Studie 1 sind derzeit die Vorreiter, was die Untersuchung automatischer Aufmerksamkeitsprozesse als Risikofaktoren für chronische postoperative Schmerzen angeht.

In Studie 1 fanden sich signifikante korrelative Zusammenhänge zwischen schmerzspezifischen psychologischen Mechanismen und der empfundenen schmerzassoziierte Beeinträchtigung, und nicht der Schmerzintensität. Ein neu erschienener Review über die Standardisierung von Messinstrumenten zur Erfassung von Risikofaktoren und Outcomevariablen für chronische Schmerzen nach Operationen bringt zur Diskussion die Notwendigkeit kombinierter klinischer Outcomemaße chronischer postoperativer Schmerzen zu verwenden (VanDenKerkhof, Peters & Bruce, 2013). Der von Korff vorgeschlagene Index für den Schweregrad der Chronifizierung (Von Korff et al., 1992) bietet für zukünftige Längsschnittuntersuchungen eine Möglichkeit einer kombinierten Erfassung beider Dimensionen – Intensität und Beeinträchtigung – in einem Outcomemaß.

4.1.2 Genetische Einflussfaktoren

Studie 1 konnte keine bedeutsamen Effekte einer genetischen Prädisposition auf die Entwicklung einer langanhaltenden Schmerzsymptomatik nach der Operation aufzeigen (Dimova et al., 2015). Die Frage nach kritischen genetischen Risikofaktoren für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen kann nur bedingt beantwortet werden. Nachdem die Effekte der genetischen Prädiktoren auf das finale Outcome, zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Operation, quantifiziert wurden, stachen einige Hinweise hervor. Ein Haplotyp im *COMT* Gen, ein Haplotyp im Substanz-P Gen (*NK1R*), die Polymorphismen rs1800469G>A im Transforming Growth Factor Beta 1 Gen (*TGFBI*) und rs1800587G>A im Interleukin 1A Gen erreichten kleine Effekte. Es lässt sich mit großer Vorsicht sagen, dass Polymorphismen in Genen, die bei der Regulation von Neurotransmittersystemen und inflammatorischen Prozessen eine Rolle spielen, einen Erklärungsbeitrag haben können. Inwieweit allerdings solche Gene spezifische Effekte für die Chronifizierung postoperativer Schmerzen vermitteln, bleibt fraglich. Für *COMT* gibt es bereits Hinweise sowohl bezüglich des akuten (Lee et al., 2011) als auch des chronischen postoperativen Schmerzes (Dai et al., 2010). Allerdings existieren auch negative Befunde (Kambur et al., 2013).

Obwohl eine klinisch relevante Schlussfolgerung begrenzt bleibt, hebt Studie 1 einige forschungsbezogene Implikationen hervor. Aus methodischen Gesichtspunkten erfüllten die ausgewählten genetischen Prädiktoren (8 SNPs und 5 Haplotypen) die Anforderungen genetischer Assoziationsstudien (vgl. 3.3.2, (Dimova et al., 2015)). Die Ermittlung von Haplotypen zwischen SNPs auf einem Gen berücksichtigte zudem, dass die Effekte oft durch den gemeinsam vermittelten Einfluss benachbarter SNPs auf einem Gen getragen werden (Hoehe, 2003; Fox, Shernan & Body, 2004).

Die fehlenden eindeutigen genetischen Effekte können folgende Gründe haben, die im Allgemeinen schmerzgenetische Studien betreffen: Es kommt immer mehr in Diskussion, dass die Präselektion genetischer Marker für eine bestimmte Genotyp-Phänotyp-Assoziation aufgrund der Heterogenität genetischer Befunde und der relativ niedrigen Anzahl an Replikationen schwierig zu erreichen ist (Mogil, 2009; Lötsch & Geisslinger, 2010; Mogil, 2012). Zudem sind manche Polymorphismen (z.B. *FAAH* rs2295633 G>A, *TRPV1* rs8065080 T>C) mit Schmerzperzeption assoziiert worden; andere jedoch mit dem Risiko an einer schmerzassoziierten Erkrankung zu leiden (z.B. *TGFBI* rs1800469 G>A, *IL1A* rs1800587 G>A in Studie 1) wie z.B. Arthritis. Inwieweit Effekte solcher Polymorphismen gleichermaßen Konsequenzen auf einen Schmerzphänotyp haben ist unklar (Mogil, 2012).

Eine andere Erklärung für die schwachen genetischen Effekte ist die Tatsache, dass Polymorphismen mit funktionell gegenläufigen phänotypischen Effekten in einer Person gleichzeitig vorkommen können (Lötsch et al., 2009). Dies bedeutet, dass sich gegenseitig auslöschende Phänotypeneffekte intraindividuell berücksichtigt werden sollten und anschließend Assoziationen über die Stichprobe durchgeführt werden, um den „reinen“ Effekt schmerzrelevanter Polymorphismen auf den entsprechenden Schmerzphänotyp zu messen. Dieser Aspekt ist in Lötsch et al. (2009) in *in-silico* und *in-vivo* Analysen veranschaulicht. An dieser Stelle wird diese Idee an den eigenen Daten exemplarisch dargestellt. Tabelle 3 greift fünf Polymorphismen aus Studie 1 heraus und stellt die in der Literatur berichtete Richtung ihrer funktionellen Effekte auf dem Schmerz dar. Wie man sehen kann, weisen drei Polymorphismen schmerzerhöhende und zwei schmerzsenkende Effekte auf. Wenn eine Person Träger einiger dieser Polymorphismen ist und gleichzeitig anderer nicht, dann ergibt sich

der individuelle Schmerzphänotyp über die Summeneffekte der zu untersuchenden Polymorphismen. Das Beispiel ist in Tabelle 4 numerisch illustriert. Die Größe der Effekte wurde hier mit der Zahl „1“ unabhängig von der Richtung des Effektes (schmerzerhöhend versus schmerzsenkend) unifiziert.

Tabelle 3. Richtung des Einflusses fünf ausgewählter Polymorphismen aus Studie 1 auf den Schmerz. Die Effekte einer Erhöhung (↑) oder Senkung (↓) des Schmerzes werden durch das seltene Allel vermittelt.

SNP (db number)	Schmerz ↑	Schmerz ↓	Referenz
<i>FAAH rs2295633 G>A</i>	✓		(Kim et al., 2006)
<i>IL1A rs1800587 G>A*</i>	✓		(Solovieva et al., 2004; Johnsen et al., 2008)
<i>OPRD1 rs2234918 T>C</i>	✓		(Kim et al., 2004)
<i>TGFBI rs1800469 G>A*</i>		✓	(Schurks et al., 2009)
<i>TRPV1 rs8065080 T>C*</i>		✓	(Kim et al., 2004; Binder et al., 2011; Valdes et al., 2011)

Bemerkungen: * Polymorphismen, die mit schmerzassoziierten Erkrankungen in Zusammenhang gezeigt worden sind

Tabelle 4. Illustration der Summeneffekte von fünf Polymorphismen aus Studie 1 mit unterschiedlichen funktionellen Effekten auf den Schmerz in zwei Patienten aus dieser Studie. „+1“ und „-1“ kodieren die Richtung des genetischen Effektes bei Träger des mutierten Allels berichtet in genetischen Assoziationsstudien (Referenzen vgl. Tabelle 3). „0“ bezeichnet, dass die Person kein Träger des seltenen Allels ist.

Person	SNP (db number)					∑ Effekt
	<i>FAAH</i>	<i>IL1A</i>	<i>OPRD1</i>	<i>TGFB1</i>	<i>TRPV1</i>	
	<i>rs2295633</i>	<i>rs1800587</i>	<i>rs2234918</i>	<i>rs1800469</i>	<i>rs8065080</i>	
	G>A	G>A	T>C	G>A	T>C	
	Träger/ Nicht-Träger des seltenen Allels					
P1	+1	0	0	-1	-1	-1
P2	+1	+1	+1	0	-1	+2

Wie man deutlich sieht, können die Effekte interindividuell unterschiedlich groß ausfallen. Die Umsetzung solcher biostatistischen Operationalisierungen erfordert eine robuste Evidenz für die Richtung solcher funktioneller Effekte sowie auch für die Größe solcher Effekte im Sinne von Effektstärken, wie z.B. in Doehring et al. (2011) ermittelt. Dies ist aktuell nur für wenige Polymorphismen möglich.

4.2 Der akute postoperative Schmerz als Risikofaktor

4.2.1 Psychologische Folgen einer schwerwiegenden Schmerzerfahrung

„Ich lasse mich operieren und es wird dann gut sein.“ ist vielleicht einer der Gedanken, die einem durch den Kopf gehen, wenn man sich für eine Operation entschieden hat. Neben diesem Wunsch nach einem positiven Ausgang bestehen oft bei vielen

Patienten Befürchtungen und Sorgen über längerfristige negative Konsequenzen der Operation. Die Literaturübersicht und Studie 1 zeigten, dass es möglich ist, Patienten mit Risikoprofil für chronische Schmerzen bereits präoperativ zu unterscheiden. Macht das Erleben einer zeitlich begrenzten Schmerzepisode Personen zusätzlich auch psychisch vulnerabler? Studie 2 zeigte, dass dies zumindest für die akute postoperative Phase möglich ist. Der Akutschmerz war in der Lage, das Niveau des Schmerzkatastrophisierens, der Schmerzangst und der selbstberichteten Hypervigilanz vorherzusagen (Dimova et al., 2013). Dieser Befund erlaubt einige Schlussfolgerungen. Er legt nahe, dass ein operativer Eingriff ein kritisches Lebensereignis darstellen (Katz & Seltzer, 2009) und eine Kaskade negativer Konsequenzen auslösen kann. Die Veränderungen in der kognitiv-emotionalen Verarbeitung von Schmerz können sich wie stille Risikofaktoren verhalten, die den weiteren Verlauf der Genesung beeinflussen. Treten in dieser Situation weitere negative Faktoren ein, wie persistierender Schmerz, postoperative Komplikationen inklusive wiederholte Operationen, mangelnde soziale Unterstützung, das komorbide Auftreten von kritischen Lebensereignissen anderer Natur und/oder besteht eine genetische Prädisposition zu psychologischer Vulnerabilität, kann das zu schwerwiegenden Folgen führen. Solche können die Chronifizierung der Schmerzen, emotionale Labilität bis hin zur Depression sowie auch die Entwicklung von mit dem Schmerz assoziierten Symptomen einer posttraumatischen Belastungsstörung sein. Eine Studie von Katz et al. (2009) zeigt, dass eines der Symptome posttraumatischer Belastungsstörung, die emotionale Taubheit (numbing), vor und im Verlauf nach einer lumbalen Thorakotomie im Zusammenhang mit der empfundenen langfristigen Schmerzbeeinträchtigung der Patienten steht. Die präoperativ erfasste emotionale Taubheit und Schmerzintensität

konnten die schmerzassoziierte Beeinträchtigung 6 Monate und ein Jahr nach der Operation erklären. Bemerkenswerterweise bestand längerfristig ein Jahr nach der Operation eine stärkere Beziehung zwischen dem Vorhandensein einer emotionalen Taubheit zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Operation und der Schmerzbeeinträchtigung. Die Schmerzintensität verlor dagegen an Aussagekraft (Katz et al., 2009). Die Autoren diskutieren als Gründe für die emotionale Taubheit unter anderem das Leben mit Schmerz, die Erinnerung an die Krebserkrankung oder auch unabhängig davon auftretende kritische Lebensereignisse.

Es sollte angemerkt werden, dass die kurzfristigen Veränderungen in schmerzspezifischen psychologischen Prozessen in Studie 2 in einer klinischen Population feststellbar waren, die nicht mit früherer schwerwiegender Schmerzerfahrung vorbelastet war. Die beobachteten Effekte sprechen unter der Voraussetzung einer fehlenden Schmerzvorerfahrung für einen bedeutsamen Einfluss einer einmaligen Schmerzepisode auf psychologische Prozesse. Wie diese Wirkung des akuten Schmerzes im Vergleich zu einer klinischen Population mit Schmerzvorerfahrung ausfällt (ob sie stärker oder schwächer ist), ist eine klinisch relevante Frage, die an dieser Stelle aber nicht beantwortet werden kann. Der Grund für die Operation in der vorliegenden Stichprobe war kosmetischer Natur, was möglicherweise zusätzliche positive emotionale und motivationale Einflüsse auf die Bewältigung der Schmerzsituation auslöste. In anderen klinischen Populationen mit stetiger oder wiederholter Schmerzexposition könnten solche Veränderungen länger andauern.

Die beschriebenen Zusammenhänge sind von genereller Relevanz. Sie zeigen, dass das Erleben einer schwerwiegenden Schmerzsituation ein zweifacher Risikofaktor sein kann. Zum einen kann es zur Formierung maladaptiver kognitiv-emotionaler

Mechanismen führen und zum anderen durch die Auswirkung dieser die Chronifizierung bestehender Schmerzen begünstigen.

4.2.2 Mögliche langfristige Folgen einer einmaligen Schmerzerfahrung auf zukünftige Schmerzepisoden

Studie 2 konnte keinen langanhaltenden Effekt des Akutschmerzes auf schmerzspezifische psychologische Mechanismen nachweisen. Die Effekte zeigten sich in der akuten Phase bis 1 Woche nach der Operation, somit auch in der Phase mit der stärksten Schmerzintensität. Der Zusammenhang ist in diesem Sinne zu verstehen, dass Patienten mit Schmerzen größerer Intensität eine stärkere Veränderung im Schmerzkatastrophisieren, in Schmerzangst und Hypervigilanz erfahren haben. Über den weiteren Verlauf solcher Veränderungen in schmerzspezifischen psychologischen Mechanismen konnte Studie 2 keine eindeutigen Hinweise geben. Naheliegender erscheint die Ausbildung latenter psychologischer Risikofaktoren durch die Veränderungen in der akuten postoperativen Phase. Im Folgenden wird eine hypothetische Überlegung vorgestellt, wie die in der Akutschmerzphase ausgebildeten latenten psychologischen Risikofaktoren längerfristige Auswirkungen auf die Schmerzverarbeitung haben könnten. Es ist bekannt, dass Schmerzzustände, vor allem auch langanhaltende Schmerzen, zu neuroplastischen Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem führen, die längerfristig als Mechanismen der Schmerzchronifizierung dienen (Apkarian, 2008; Price & Inyang, 2015). Es wird angenommen, dass solche Veränderungen die Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses zufolge haben (Flor, 2012; Mansour et al., 2014). Es wird hierbei angenommen, dass Schmerzerinnerungen in expliziter/deklarativer Wissensform über die Stärke, Lokalisation oder schmerzassoziierte Charakteristika, sowie auch in impliziten auto-

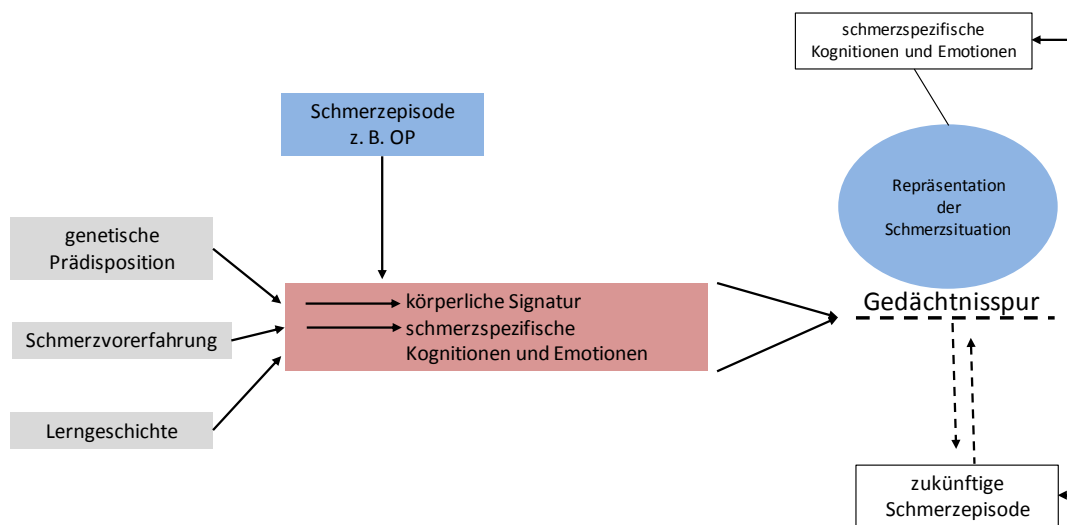
matisierten Verhaltensweisen abgelegt werden (Noel et al., 2015). Die im Folgenden dargestellten theoretischen Überlegungen bedienen sich dem Konzept der Ausbildung eines Gedächtnisses für die Schmerzsituation (Abbildung 9).

Abbildung 9 zeigt, wie die Speicherung einzelner kontextueller, schmerzspezifischer und emotionaler Merkmale der akuten Schmerzphase nach der Operation zukünftige Schmerzerfahrungen beeinflussen kann. In einer Gedächtnisspur werden körperbezogene Merkmale des Schmerzes (z.B. Ort und Ausdehnung des Schmerzes, seine empfundene Intensität, weitere Empfindungen wie Ziehen, Jucken, Brennen im Bereich der Wunde) eingespeist. Unter der Gedächtnisspur wird hier die Ausbildung einer komplexen neuronalen Repräsentation aus den singulär encodierten Informationen der Schmerzsituation verstanden. Durch das Schmerzerleben hervorgerufene schmerzbezogene Kognitionen und Emotionen werden mit den sensorischen Charakteristika assoziiert und in die neuronale Repräsentation integriert. Die Idee, dass körperliche Erkrankungen im Gedächtnis gespeichert werden, wurde bereits 1975 von Merskey dargelegt. In seinem Ansatz über das Erlernen einer Schmerzempfindung schildert er, dass im Gedächtnis gespeicherte Episoden physischer Erkrankungen bei einer aktuellen psychischen Belastungssituation symptomatisch wieder entstehen können (Merskey, 1975). Hier wird diese Idee in einer inversen Beziehung angenommen, nämlich, dass bei einer erneuten Schmerzepisode, die in der ursprünglichen Episode gespeicherten Kognitionen und Emotionen aktiviert werden (Abbildung 9). Die interindividuellen Muster sensorischer und affektiver Charakteristika der Schmerzsituation werden durch oft diskutierte Einflussfaktoren in der Schmerzfor-

schung, wie genetische Prädispositionen, vergangene Schmerzerfahrungen sowie

auch durch Lernerfahrung entstandene Selbstwirksamkeitsüberzeugungen und Lebens Einstellungen bedingt.

Abbildung 9. Graphische Darstellung theoretischer Überlegungen zu den langfristigen Auswirkungen latenter psychologischer Risikofaktoren auf die Schmerzverarbeitung



Die Gedächtnisspur wird dann aktiv, wenn eine neue Schmerzsituation mit ähnlichen kontextuellen und sensorischen Merkmalen, z.B. eine neue Operation auftritt. Mit ihr aktivieren sich auch maladaptive kognitiv-emotionale Strategien wie katastrophisierende Gedanken, spezifische Schmerzangst und schmerzassoziierte Vigilanz, die in der ursprünglichen Schmerzepisode eine Verstärkung erfahren haben, wie Studie 2 zeigen konnte. In der neuen Schmerzsituation dienen die sensorischen Schmerzmerkmale als Hinweisreize, die zu einer automatischen Aktivierung verlinkter Kognitionen und Emotionen führen. In der neuen Schmerzepisode können diese erneut einen negativen Einfluss auf die Schmerzverarbeitung nehmen, selbst

wieder verstärkt werden oder durch den Ausgang der Schmerzsituation positiv verändert werden. Im Fokus dieser theoretischen Überlegung liegt der dynamische Charakter schmerzspezifischer psychologischer Mechanismen. Studie 2 zeigte, dass solche psychologischen Variablen über die Zeit ihre Ausprägung ändern können. Abgeleitet von diesem Befund wird hier angenommen, dass sie weniger feste Persönlichkeitsmerkmale repräsentieren, sondern adaptive Größen sind.

Experimentelle Befunde an Erwachsenen und Kindern sprechen dafür, dass die erinnerte Schmerzintensität nach einer experimentellen Schmerzinduktion (z.B. Cold-Pressor-Test) die Einschätzung der Intensität, die Erwartungshaltung und die Angst vor Schmerzen bezüglich zukünftiger Schmerzen beeinflusst (Gedney & Logan, 2006; Noel et al., 2012). Direkte empirische Hinweise, die das oben dargestellte Modell unterstützen, kommen aus der pädiatrischen Schmerzforschung. Noel und Kollegen (2010) führten bei Kindern im Alter von 5-10 eine Blutentnahmeprozedur durch, um die Kinder einer akuten Schmerzsituation zu unterziehen (Noel et al., 2010). Schmerzratings und das Niveau an Angst wurden unmittelbar und 3 Wochen nach der Blutentnahme erhoben. Kinder, die starke Schmerzen unmittelbar nach der schmerzhaften Prozedur berichteten, überschätzten die erinnerte Angst, wenn sie gebeten wurden diese 3 Wochen nach der Blutentnahme abzurufen (Noel et al., 2010). Dieser Befund spricht, wie die Autoren selbst diskutieren, für den Einfluss einmaliger Schmerzerfahrung auf die Erinnerung affektiver Komponenten der Schmerzsituation.

4.3 Klinische Implikationen

Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation publizierte Arbeiten konnten folgende Beziehungen zwischen dem postoperativen Schmerz, psychologischen und genetischen Faktoren aufzeigen: Schmerzspezifische psychologische Faktoren leisten einen starken Beitrag für die Identifikation von Patienten, die nach einer Operation ein erhöhtes Risiko haben chronische Schmerzen zu entwickeln. Die selbstberichtete Hypervigilanz im Sinne eines Monitoring des Schmerzes scheint einen Risikofaktor für die langfristige schmerzassoziierte Beeinträchtigung darzustellen. Im Vergleich hatten ausgewählte genetische Prädiktoren einen schwachen Beitrag für den Verlauf des postoperativen Outcomes. Der akute postoperative Schmerz erwies sich als Risikofaktor für eine unmittelbare kurzfristige psychologische Sensibilisierung. Dieser Befund hat generelle Implikationen für den Schmerz, denn er zeigt, dass ein einmaliges Schmerzereignis zur Veränderung kognitiv-emotionaler Prozesse führen kann.

Aus klinischer Sicht haben die geschilderten Befunde folgende Implikation: Die Untersuchung von Interaktionen genetischer und psychologischer Faktoren kann einen klinisch aussagekräftigeren Beitrag für die Erkennung von Patienten mit Risiko für die Entwicklung von chronischen Schmerzen leisten. Eine präliminäre Analyse in der untersuchten Population zeigte, dass der Polymorphismus *TGFBI* rs1800469G>A und die präoperativ berichtete Hypervigilanz einen protektiven Effekt auf die empfundene Beeinträchtigung 1 Jahr nach der Operation haben. Das transformierende Wachstumsfaktor- β -1-Gen (*TGFBI*; im Englischen transforming growth factor, beta 1, gene) kodiert für ein antientzündliches Peptid aus der Familie der TGF- β -Zytokine, die multifunktionale Regulatoren nozizeptiver Prozesse sind (Lantero et al., 2012). TGF- β 1 ist an Prozessen wie Neuroprotektion von glutamat-bedingter

Toxizität, Wundheilung und Immunsuppression, Zellmigration im Kortex und die Regulation neuronaler Überleben und Tod im Nervensystem beteiligt (Gomes, Sousa Vde & Romao, 2005). Tierbefunde zeigen, dass TGF- β 1 durch die Inhibition von proinflammatorischer Zytokinausschüttung und Gliazellenaktivität vor neuropathischer Schmerzen schützen kann (Echeverry et al., 2009). *TGFBI* rs1800469 wurde auch mit einer reduzierten Risiko für Migräne gezeigt (Schurks et al., 2009). Die Mutation scheint zu einer erhöhten Konzentration dieses Proteins im Plasma zu führen (Shah, Hurley & Posch, 2006). Dies bedeutet, dass die Patienten in Studie 1, die keine Träger des mutierten Allels dieses Polymorphismus sind und zudem dazu neigen, sich mit dem Schmerz stärker zu beschäftigen, präoperativ als Risikopatienten gesehen werden können. Interaktionseffekte zwischen einem COMT Haplotyp und der Neigung zum Schmerzkatastrophisieren wurden in einer anderen Studie dagegen als Risiko für hohe Schmerzratings bis zu 5 Monaten nach Schulteroperationen gezeigt (George et al., 2008).

Eine weitere Implikation ist, dass Operationen als kritisches Lebensereignis fungieren können. Um einer Chronifizierung der Akutsymptomatik sowie auch psychischen Folgen entgegen zu wirken, empfiehlt sich eine prä- und postoperative Diagnostik psychologischer Risikofaktoren und der Einsatz psychologischer Prophylaxe. Studie 1 ergab, dass die präoperativ gemessene schmerzbezogenen Hypervigilanz ein wichtiger psychologischer Faktor ist, der Patienten mit Risiko für Schmerzchronifizierung differenzieren kann. Diese generelle Neigung des Patienten die Aufmerksamkeit auf schmerzrelevante körperliche Veränderungen zu richten, sowie auch Schmerzveränderungen zu beobachten, wurde im Selbstbericht mittels des Fragebogens „Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ)“ (McCracken, 1997) erfasst. Die in

der Studie verwendete deutsche Version des Fragebogens (Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stefan Lautenbacher, Physiologische Psychologie, Universität Bamberg) kann im klinischen Alltag leicht als klinisch-psychologisches Diagnostikum eingesetzt werden, um Patienten mit Risiko für eine Entwicklung persistierender Schmerzzustände zu identifizieren. Für Patienten, die die Tendenz aufweisen, den Schmerz bewusst zu beobachten, können bereits präoperativ psychotherapeutische Maßnahmen eingesetzt werden, um diesem psychologischen Risikofaktor entgegenzuwirken. Im Rahmen eines Entspannungstrainings könnten diese Patienten mittels Autogenen Trainings und imaginativen Techniken Stressreduktion und Aufmerksamkeitsverlagerung auf positive Informationen erlernen. In einer Studie wurde im Rahmenprojekt bereits ein psychologisches Prophylaxeprogramm mit den Bausteinen – Psychoedukation, Vermittlung von funktionalen Schmerzbewältigungsstrategien und Entspannungstraining – in einer Teilstichprobe erprobt. Das Prophylaxetraining verbesserte den Umgang mit dem akuten postoperativen Schmerz, sowie auch mit der längerfristigen Schmerzbeeinträchtigung und der Schmerzangst (Scheel et al., 2014). Für Patienten mit Risikoprofil würden sich zusätzlich psychologische Interventionen mit dem Ziel des Ausbaus von Resilienzfaktoren (wie z. B. Selbstwirksamkeit, Optimismus, positives Denken) eignen, die dann einen ausbalancierenden Effekt auf Risikofaktoren einnehmen (Boselie et al., 2014).

5 Ausblick

Die vorliegende Dissertation konnte vor allem die Bedeutung psychologischer Risikofaktoren als fördernde Faktoren eines langfristig negativen postoperativen Outcomes identifizieren. Mögliche Mechanismen dieses Einflusses können sein: i) die bereits präoperativ bestehende Ausprägung psychologischer Risikofaktoren oder ii) ihre Verstärkung in der akuten Schmerzphase und darauffolgende Integration in eine Gedächtnisspur für die erlebte Schmerzsituation. Vor allem das Letztere stellt einen neuen Aspekt in der Erklärung der längerfristigen Wirkung von Risikofaktoren auf die zukünftige Schmerzverarbeitung dar. Das vorgestellte Modell der Vermittlung solcher Effekte könnte als Rahmen einer empirischen Überprüfung dieser Hypothese dienen, z.B. durch die experimentelle Generierung einer virtuellen Schmerzsituation durch Induktionsverfahren und experimentelle Schmerzstimulation oder durch die klinisch-experimentelle Überprüfung in einer geeigneten Population mit wiederholter Schmerzexposition, wie z. B. unfallchirurgische Eingriffe mit anschließender Entfernung des Osteosynthesematerials.

Komplexe Genotyp-Phänotyp-Assoziationen mittels bioinformatischen Methoden (z.B. emergent self-organizing map (Lötsch & Ultsch, 2013)) könnten es ermöglichen, ein Subset an genetischen Prädiktoren aus dem Umfang an Kandidatenschmerzgenen zu selektieren, um diese dann einer spezifischeren Untersuchung ihrer Relevanz für den postoperativen Schmerz in unterschiedlichen klinischen Populationen zu unterziehen.

6 Literaturverzeichnis

- Apkarian, A. V. (2008). Pain perception in relation to emotional learning. *Curr Opin Neurobiol* 18(4): 464-468.
- Binder, A., May, D., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Berthele, A., Faltraco, F., Flor, H., Gierthmuhlen, J., Haenisch, S., Hugel, V., Magerl, W., Maihofner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Uceyler, N., Ufer, M., Wasner, G., Zhu, J., & Cascorbi, I. (2011). Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One* 6(3): e17387.
- Boselie, J. J., Vancleef, L. M., Smeets, T., & Peters, M. L. (2014). Increasing optimism abolishes pain-induced impairments in executive task performance. *Pain* 155(2): 334-340.
- Brandsborg, B., Nikolajsen, L., Kehlet, H., & Jensen, T. S. (2008). Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 52(3): 327-331.
- Cohen, M. J., Naliboff, B. D., Schandler, S. L., & Heinrich, R. L. (1983). Signal detection and threshold measures to loud tones and radiant heat in chronic low back pain patients and cohort controls. *Pain* 16(3): 245-252.
- Cohen, M. J., Song, Z. K., Schandler, S. L., Ho, W. H., & Vulpe, M. (1996). Sensory detection and pain thresholds in spinal cord injury patients with and without dysesthetic pain, and in chronic low back pain patients. *Somatosens Mot Res* 13(1): 29-37.
- Crombez, G., Hermans, D., & Adriaensen, H. (2000). The emotional stroop task and chronic pain: what is threatening for chronic pain sufferers? *Eur J Pain* 4(1): 37-44.
- Crombez, G., Van Damme, S., & Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain* 116(1-2): 4-7.
- Dai, F., Belfer, I., Schwartz, C. E., Banco, R., Martha, J. F., Tigghioughart, H., Tromanhauser, S. G., Jenis, L. G., & Kim, D. H. (2010). Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine J* 10(11): 949-957.
- Dar, R., Ariely, D., & Frenk, H. (1995). The effect of past-injury on pain threshold and tolerance. *Pain* 60(2): 189-193.
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S. A., Shagin, D., Max, M. B., Makarov, S. S., & Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 14(1): 135-143.
- Dimova, V., Horn, C., Parthum, A., Kunz, M., Schofer, D., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R., & Lautenbacher, S. (2013). Does severe acute pain provoke lasting changes in attentional and emotional mechanisms of pain-related processing? A longitudinal study. *Pain* 154(12): 2737-2744.
- Dimova, V., & Lautenbacher, S. (2010). [Chronic postoperative pain. Epidemiology and psychological risk factors]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45(7-8): 488-493; quiz 494.

- Dimova, V., Lotsch, J., Huhne, K., Winterpacht, A., Heesen, M., Parthum, A., Weber, P. G., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R., & Lautenbacher, S. (2015). Association of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery. *J Pain Res* 8: 829-844.
- Doehring, A., Kusener, N., Fluhr, K., Neddermeyer, T. J., Schneider, G., & Lotsch, J. (2011). Effect sizes in experimental pain produced by gender, genetic variants and sensitization procedures. *PLoS One* 6(3): e17724.
- Dominici, R., Cattaneo, M., Malferrari, G., Archi, D., Mariani, C., Grimaldi, L. M., & Biunno, I. (2002). Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 alpha. *Immunogenetics* 54(2): 82-86.
- Echeverry, S., Shi, X. Q., Haw, A., Liu, H., Zhang, Z. W., & Zhang, J. (2009). Transforming growth factor-beta1 impairs neuropathic pain through pleiotropic effects. *Mol Pain* 5: 16.
- Edwards, R. R., Haythornthwaite, J. A., Smith, M. T., Klick, B., & Katz, J. N. (2009). Catastrophizing and depressive symptoms as prospective predictors of outcomes following total knee replacement. *Pain Res Manag* 14(4): 307-311.
- Fillingim, R. B., Kaplan, L., Staud, R., Ness, T. J., Glover, T. L., Campbell, C. M., Mogil, J. S., & Wallace, M. R. (2005). The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain* 6(3): 159-167.
- Flor, H. (2012). New developments in the understanding and management of persistent pain. *Curr Opin Psychiatry* 25(2): 109-113.
- Fokin, A. A., Steuerwald, N. M., Ahrens, W. A., & Allen, K. E. (2009). Anatomical, histologic, and genetic characteristics of congenital chest wall deformities. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 21(1): 44-57.
- Forsythe, M. E., Dunbar, M. J., Hennigar, A. W., Sullivan, M. J., & Gross, M. (2008). Prospective relation between catastrophizing and residual pain following knee arthroplasty: two-year follow-up. *Pain Res Manag* 13(4): 335-341.
- Fox, A. A., Shernan, S. K., & Body, S. C. (2004). Predictive genomics of adverse events after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 8(4): 297-315.
- Gedney, J. J., & Logan, H. (2006). Pain related recall predicts future pain report. *Pain* 121(1-2): 69-76.
- George, S. Z., Wallace, M. R., Wright, T. W., Moser, M. W., Greenfield, W. H., 3rd, Sack, B. K., Herbstman, D. M., & Fillingim, R. B. (2008). Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain* 136(1-2): 53-61.
- Goffaux, P., Lafrenaye, S., Morin, M., Patural, H., Demers, G., & Marchand, S. (2008). Preterm births: can neonatal pain alter the development of endogenous gating systems? *Eur J Pain* 12(7): 945-951.
- Gomes, F. C., Sousa Vde, O., & Romao, L. (2005). Emerging roles for TGF-beta1 in nervous system development. *Int J Dev Neurosci* 23(5): 413-424.
- Hapidou, E. G., & DeCatanzaro, D. (1992). Responsiveness to laboratory pain in women as a function of age and childbirth pain experience. *Pain* 48(2): 177-181.

- Hardy, G. H. (1908). Mendelian Proportions in a Mixed Population. *Science* 28(706): 49-50.
- Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakca, S., Zohsel, K., & Flor, H. (2006). Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain* 125(3): 278-285.
- Hinrichs-Rocker, A., Schulz, K., Jarvinen, I., Lefering, R., Simanski, C., & Neugebauer, E. A. (2009). Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - a systematic review. *Eur J Pain* 13(7): 719-730.
- Hoehe, M. R. (2003). Haplotypes and the systematic analysis of genetic variation in genes and genomes. *Pharmacogenomics* 4(5): 547-570.
- Hohmeister, J., Demirakca, S., Zohsel, K., Flor, H., & Hermann, C. (2009). Responses to pain in school-aged children with experience in a neonatal intensive care unit: cognitive aspects and maternal influences. *Eur J Pain* 13(1): 94-101.
- Huber, C., & Lautenbacher, S. (2008). [Relevance of psychological variables for pain after surgery]. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*(49): 436-454.
- Johnsen, A. K., Plenge, R. M., Butty, V., Campbell, C., Dieguez-Gonzalez, R., Gomez-Reino, J. J., Shadick, N., Weinblatt, M., Gonzalez, A., Gregersen, P. K., Benoist, C., & Mathis, D. (2008). A broad analysis of IL1 polymorphism and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58(7): 1947-1957.
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413(6852): 203-210.
- Kambur, O., Kaunisto, M. A., Tikkanen, E., Leal, S. M., Ripatti, S., & Kalso, E. A. (2013). Effect of catechol-o-methyltransferase-gene (COMT) variants on experimental and acute postoperative pain in 1,000 women undergoing surgery for breast cancer. *Anesthesiology* 119(6): 1422-1433.
- Katz, J., Asmundson, G. J., McRae, K., & Halket, E. (2009). Emotional numbing and pain intensity predict the development of pain disability up to one year after lateral thoracotomy. *Eur J Pain* 13(8): 870-878.
- Katz, J., & Seltzer, Z. (2009). Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 9(5): 723-744.
- Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367(9522): 1618-1625.
- Keogh, E., Ellery, D., Hunt, C., & Hannent, I. (2001). Selective attentional bias for pain-related stimuli amongst pain fearful individuals. *Pain* 91(1-2): 91-100.
- Kim, H., Mittal, D. P., Iadarola, M. J., & Dionne, R. A. (2006). Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet* 43(8): e40.
- Kim, H., Neubert, J. K., San Miguel, A., Xu, K., Krishnaraju, R. K., Iadarola, M. J., Goldman, D., & Dionne, R. A. (2004). Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 109(3): 488-496.
- Kleinbohl, D., Holzl, R., Moltner, A., Rommel, C., Weber, C., & Osswald, P. M. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain* 81(1-2): 35-43.
- Klinger, R., Geiger, F., & Schiltenswolf, M. (2008). [Can failed back surgery be prevented? Psychological risk factors for postoperative pain after back surgery]. *Orthopade* 37(10): 1000, 1002-1006.

- Kolesnikov, Y., Gabovits, B., Levin, A., Veske, A., Qin, L., Dai, F., & Belfer, I. (2013). Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor mu-1 polymorphisms contribute? *Mol Pain* 9: 19.
- Lacroix-Fralish, M. L., Ledoux, J. B., & Mogil, J. S. (2007). The Pain Genes Database: An interactive web browser of pain-related transgenic knockout studies. *Pain* 131(1-2): 3 e1-4.
- Lantero, A., Tramullas, M., Diaz, A., & Hurlle, M. A. (2012). Transforming growth factor-beta in normal nociceptive processing and pathological pain models. *Mol Neurobiol* 45(1): 76-86.
- Lautenbacher, S., Huber, C., Baum, C., Rossaint, R., Hochrein, S., & Heesen, M. (2011). Attentional avoidance of negative experiences as predictor of postoperative pain ratings and consumption of analgesics: comparison with other psychological predictors. *Pain Med* 12(4): 645-653.
- Lautenbacher, S., Huber, C., Kunz, M., Parthum, A., Weber, P. G., Griessinger, N., & Sittl, R. (2009). Hypervigilance as predictor of postoperative acute pain: its predictive potency compared with experimental pain sensitivity, cortisol reactivity, and affective state. *Clin J Pain* 25(2): 92-100.
- Lautenbacher, S., Huber, C., Schofer, D., Kunz, M., Parthum, A., Weber, P. G., Roman, C., Griessinger, N., & Sittl, R. (2010). Attentional and emotional mechanisms related to pain as predictors of chronic postoperative pain: a comparison with other psychological and physiological predictors. *Pain* 151(3): 722-731.
- Lee, P. J., Delaney, P., Keogh, J., Sleeman, D., & Shorten, G. D. (2011). Catecholamine-o-methyltransferase polymorphisms are associated with postoperative pain intensity. *Clin J Pain* 27(2): 93-101.
- Leeuw, M., Goossens, M. E., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., & Vlaeyen, J. W. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* 30(1): 77-94.
- Lotsch, J. (2007). Basic genetic statistics are necessary in studies of functional associations in anesthesiology. *Anesthesiology* 107(1): 168-169; author reply 169.
- Lötsch, J., Fluhr, K., Neddermayer, T., Doehring, A., & Geisslinger, G. (2009). The consequence of concomitantly present functional genetic variants for the identification of functional genotype-phenotype associations in pain. *Clin Pharmacol Ther* 85(1): 25-30.
- Lötsch, J., & Geisslinger, G. (2007). Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms. *Pain* 132(1-2): 18-22.
- Lötsch, J., & Geisslinger, G. (2010). A critical appraisal of human genotyping for pain therapy. *Trends Pharmacol Sci* 31(7): 312-317.
- Lötsch, J., Stuck, B., & Hummel, T. (2006). The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A > G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci* 120(6): 1218-1224.
- Lötsch, J., & Ultsch, A. (2013). A machine-learned knowledge discovery method for associating complex phenotypes with complex genotypes. Application to pain. *J Biomed Inform* 46(5): 921-928.
- MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *J Abnorm Psychol* 95(1): 15-20.
- Macrae, W. A. (2001). Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 87(1): 88-98.

- Mansour, A. R., Farmer, M. A., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2014). Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restor Neurol Neurosci* 32(1): 129-139.
- McCracken, L. (1997). "Attention" to pain in persons with chronic pain: a behavioural approach. *Behav Res Ther*(28): 271-284.
- McCracken, L. M. (1997). "Attention" to pain in persons with chronic pain: a behavioural approach. . *Behav Res Ther*(28): 271-284.
- McCracken, L. M., Zayfert, C., & Gross, R. T. (1992). The Pain Anxiety Symptoms Scale: development and validation of a scale to measure fear of pain *Pain*(50): 67-73.
- Merskey, H. (1975). Pain, learning and memory. *J Psychosom Res* 19(5-6): 319-324.
- Mogil, J. S. (2009). Are we getting anywhere in human pain genetics? *Pain* 146(3): 231-232.
- Mogil, J. S. (2012). Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet* 28(6): 258-266.
- Nagel, B., Gerbershagen, H. U., Lindena, G., & Pflingsten, M. (2002). [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz* 16(4): 263-270.
- Noel, M., Chambers, C. T., McGrath, P. J., Klein, R. M., & Stewart, S. H. (2012). The influence of children's pain memories on subsequent pain experience. *Pain* 153(8): 1563-1572.
- Noel, M., McMurtry, C. M., Chambers, C. T., & McGrath, P. J. (2010). Children's memory for painful procedures: the relationship of pain intensity, anxiety, and adult behaviors to subsequent recall. *J Pediatr Psychol* 35(6): 626-636.
- Noel, M., Palermo, T. M., Chambers, C. T., Taddio, A., & Hermann, C. (2015). Remembering the pain of childhood: applying a developmental perspective to the study of pain memories. *Pain* 156(1): 31-34.
- O'Neill, S., Manniche, C., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2007). Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain* 11(4): 415-420.
- Ochroch, E. A., Vachani, A., Gottschalk, A., & Kanetsky, P. A. (2012). Natural variation in the mu-opioid gene OPRM1 predicts increased pain on third day after thoracotomy. *Clin J Pain* 28(9): 747-754.
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Q J Exp Psychol* 32(1): 3-25.
- Price, T. J., & Inyang, K. E. (2015). Commonalities between pain and memory mechanisms and their meaning for understanding chronic pain. *Prog Mol Biol Transl Sci* 131: 409-434.
- Reddi, D., & Curran, N. (2014). Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J* 90(1062): 222-227; quiz 226.
- Riddle, D. L., Wade, J. B., Jiranek, W. A., & Kong, X. (2010). Preoperative pain catastrophizing predicts pain outcome after knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 468(3): 798-806.
- Rosenberger, P. H., Kerns, R., Jokl, P., & Ickovics, J. R. (2009). Mood and attitude predict pain outcomes following arthroscopic knee surgery. *Ann Behav Med* 37(1): 70-76.
- Scheel, J., Parthum, A., Dimova, V., Horn-Hoffmann, C., Meinfelder, F., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R., & Lautenbacher, S. (2014). [Psychological

- prophylaxis training for coping with postoperative pain : Long-term effects.]. *Schmerz*.
- Schnabel, A., & Pogatzki-Zahn, E. (2010). [Predictors of chronic pain following surgery. What do we know?]. *Schmerz* 24(5): 517-531; quiz 532-513.
- Schurks, M., Kurth, T., Buring, J. E., & Zee, R. Y. (2009). A candidate gene association study of 77 polymorphisms in migraine. *J Pain* 10(7): 759-766.
- Shah, R., Hurley, C. K., & Posch, P. E. (2006). A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP -509C-T (c. -1347C > T). *Hum Genet* 120(4): 461-469.
- Shaw, A., & Keefe, F. J. (2008). Genetic and environmental determinants of postthoracotomy pain syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 21(1): 8-11.
- Singh, J. A., & Lewallen, D. (2009). Age, gender, obesity, and depression are associated with patient-related pain and function outcome after revision total hip arthroplasty. *Clin Rheumatol* 28(12): 1419-1430.
- Solovieva, S., Leino-Arjas, P., Saarela, J., Luoma, K., Raininko, R., & Riihimaki, H. (2004). Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. *Pain* 109(1-2): 8-19.
- Stephens, M., Smith, N. J., & Donnelly, P. (2001). A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet* 68(4): 978-989.
- Sullivan, M., Bishop, S., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess*(7): 527-532.
- Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., & Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 17(1): 52-64.
- Taillefer, M. C., Carrier, M., Belisle, S., Levesque, S., Lanctot, H., Boisvert, A. M., & Choiniere, M. (2006). Prevalence, characteristics, and predictors of chronic nonanginal postoperative pain after a cardiac operation: a cross-sectional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131(6): 1274-1280.
- Tegeder, I., Costigan, M., Griffin, R. S., Abele, A., Belfer, I., Schmidt, H., Ehnert, C., Nejm, J., Marian, C., Scholz, J., Wu, T., Allchorne, A., Diatchenko, L., Binshtok, A. M., Goldman, D., Adolph, J., Sama, S., Atlas, S. J., Carlezon, W. A., Parsegian, A., Lotsch, J., Fillingim, R. B., Maixner, W., Geisslinger, G., Max, M. B., & Woolf, C. J. (2006). GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 12(11): 1269-1277.
- Theunissen, M., Peters, M. L., Bruce, J., Gramke, H. F., & Marcus, M. A. (2012). Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain* 28(9): 819-841.
- Valdes, A. M., De Wilde, G., Doherty, S. A., Lories, R. J., Vaughn, F. L., Laslett, L. L., Maciewicz, R. A., Soni, A., Hart, D. J., Zhang, W., Muir, K. R., Dennison, E. M., Wheeler, M., Leaverton, P., Cooper, C., Spector, T. D., Cicuttini, F. M., Chapman, V., Jones, G., Arden, N. K., & Doherty, M. (2011). The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 70(9): 1556-1561.
- Van Damme, S., Crombez, G., Eccleston, C., & Koster, E. H. (2006). Hypervigilance to learned pain signals: a componential analysis. *J Pain* 7(5): 346-357.

- VanDenKerkhof, E. G., Peters, M. L., & Bruce, J. (2013). Chronic pain after surgery: time for standardization? A framework to establish core risk factor and outcome domains for epidemiological studies. *Clin J Pain* 29(1): 2-8.
- Vlaeyen, J. W., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 85(3): 317-332.
- Vlaeyen, J. W., & Linton, S. J. (2012). Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain* 153(6): 1144-1147.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J., & Dworkin, S. F. (1992). Grading the severity of chronic pain. *Pain* 50(2): 133-149.
- Walter, B., Hampe, D., Wild, J., & Vaitl, D. (2002). Die Erfassung der Angst vor Schmerzen: eine modifizierte deutsche Version der Pain Anxiety Symptom Scale (PASS-D) (Assessment of pain-related anxiety: A revised German version of the Pain Anxiety Symptoms Scale). *Der Schmerz*: 15-83.
- Weber, P. G. (2005). Operation der Trichterbrust - Heute macht man's schonend. *Allgemeinarzt*(20): 39-42.
- Weber, P. G., Huemmer, H. P., & Reingruber, B. (2006). Forces to be overcome in correction of pectus excavatum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132(6): 1369-1373.
- Weber, P. G., & Hummer, H. P. (2006). [The "new" Erlangen technique of funnel chest correction - minimalization of a well working procedure]. *Zentralbl Chir* 131(6): 493-498.

7 Liste eigener Publikationen im Rahmen der Dissertation

Publikation 1:

Dimova, V. & Lautenbacher, S. (2010). Chronische Schmerzen nach Operationen. Epidemiologie unter besonderer Berücksichtigung psychologischer Risikofaktoren. AINS 45, 488-494, DOI: 10.1055/s-0030-1262478.

Dieser Artikel wurde in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie“ (Juli 2010, Ausgabe 45(7/08)) unter Copyright-Rechten vom Georg Thieme Verlag publiziert: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1262478>.

Publikation 2 (Anhang S. 67):

Dimova, V., Lötsch, J., Hühne, K., Winterpacht, A., Heesen, M., Parthum, A., Weber, P. G., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R. & Lautenbacher, S. (2015). Associations of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery, Journal of Pain Research, 8, 829-844, DOI: 10.2147/JPR.S90434. eCollection 2015.

Dieser Artikel wurde in der wissenschaftlichen Open-Access-Fachzeitschrift „Journal of Pain Research“ (27 November 2015, Ausgabe 2015:8) unter Open-Access-Copyright-Rechten von Dove Medical Press Limited veröffentlicht. This article is published under open access copyright terms and conditions in Journal of Pain Research, 27 November 2015 Volume 2015:8, Dove Medical Press Limited: http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=24777.

Publikation 3:

Dimova, V., Horn, C., Parthum, A., Kunz, M., Schöfer, D., Carbon, R., Griessinger, N., Sittl, R. & Lautenbacher, S. (2013). Does severe acute pain provoke lasting changes in attentional and emotional mechanisms of pain-related processing? A longitudinal study. PAIN, 154 (12), 2737-2744, DOI: 10.1016/j.pain.2013.08.005.

Dieser Artikel wurde in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „PAIN[®]“ (Dezember 2013, Ausgabe 154(12)) unter Copyright-Rechten von Wolters Kluwer Health© Inc. publiziert. This article is published in PAIN[®], December 2013 Volume 154:8, under copyright terms and conditions by Wolters Kluwer Health© Inc.: http://journals.lww.com/pain/Abstract/2013/12000/Does_severe_acute_pain_provok_e_lasting_changes_in.24.aspx.

8 Anhang

Association of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery

This article was published in the following Dove Press journal:

Journal of Pain Research

27 November 2015

Number of times this article has been viewed

Violeta Dimova¹⁻³
 Jörn Lötsch³
 Kathrin Hühne⁴
 Andreas Winterpacht⁴
 Michael Heesen⁵
 Andreas Parthum^{1,2}
 Peter G Weber⁶
 Roman Carbon⁶
 Norbert Griessinger²
 Reinhard Sittl²
 Stefan Lautenbacher¹

¹Physiological Psychology, Otto-Friedrich University Bamberg, ²Pain Center, Friedrich-Alexander University Erlangen, ³Institute of Clinical Pharmacology, Goethe University, Frankfurt am Main, ⁴Department of Human Genetics, Friedrich-Alexander University Erlangen, Germany; ⁵Department of Anaesthesia, Kantonsspital Baden, Baden, Switzerland; ⁶Department of Pediatric Surgery, Friedrich-Alexander University Erlangen, Germany

Abstract: The genetic control of pain has been repeatedly demonstrated in human association studies. In the present study, we assessed the relative contribution of 16 single nucleotide polymorphisms in pain-related genes, such as catechol-*O*-methyl transferase gene (*COMT*), fatty acid amino hydrolase gene (*FAAH*), transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 gene (*TRPV1*), and δ -opioid receptor gene (*OPRD1*), for postsurgical pain chronification. Ninety preoperatively pain-free male patients were assigned to good or poor outcome groups according to their intensity or disability score assessed at 1 week, 3 months, 6 months, and 1 year after funnel chest correction. The genetic effects were compared with those of two psychological predictors, the attentional bias toward positive words (dot-probe task) and the self-reported pain vigilance (Pain Vigilance and Awareness Questionnaire [PVAQ]), which were already shown to be the best predictors for pain intensity and disability at 6 months after surgery in the same sample, respectively. Cox regression analyses revealed no significant effects of any of the genetic predictors up to the end point of survival time at 1 year after surgery. Adding the genetics to the prediction by the attentional bias to positive words for pain intensity and the PVAQ for pain disability, again no significant additional explanation could be gained by the genetic predictors. In contrast, the preoperative PVAQ score was also, in the present enlarged sample, a meaningful predictor for lasting pain disability after surgery. Effect size measures suggested some genetic variables, for example, the polymorphism rs1800587G>A in the interleukin 1 alpha gene (*IL1A*) and the *COMT* haplotype rs4646312T>C/rs165722T>C/rs6269A>G/rs4633T>C/rs4818C>G/rs4680A>G, as possible relevant modulators of long-term postsurgical pain outcome. A comparison between pathophysiologically different predictor groups appears to be helpful in identifying clinically relevant predictors of chronic pain.

Keywords: genetics, *COMT*, *OPRM1*, postoperative pain, PVAQ

Introduction

Despite good analgesic treatment, a major proportion of patients undergoing surgery still develops chronic pain.¹ Pathophysiological mechanisms underlying chronic postsurgical pain comprising inflammation, immune response to injury and wounds, and peripheral sensitization causing neuropathic pain and central sensitization are under genetic regulation.² Thus, a gene-based approach appears very promising for explaining why some patients develop chronic pain after surgery and others not.

The genetics of pain have been impressively demonstrated in recent years by extensive research in laboratory animals^{3,4} and in human association studies.⁵⁻⁷ Over 400 genes have been recognized as pain modulators.⁸ Polymorphisms in genes such as catechol-*O*-methyl transferase gene (*COMT*), μ -opioid receptor gene (*OPRM1*),

Correspondence: Violeta Dimova
 Institute of Clinical Pharmacology,
 Goethe University, Theodor Stern Kai 7,
 60590 Frankfurt am Main, Germany
 Tel +49 69 6301 87818
 Fax +49 69 6301 7636
 Email dimova@med.uni-frankfurt.de

GTP cyclohydrolase 1 gene (*GCHI*), human leukocyte antigen (*HLA*) gene complex, 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2a gene (*HTR2A*), interleukin 1 alpha gene (*IL1A*), interleukin 1 beta gene (*IL1B*), interleukin 1 receptor antagonist gene (*IL1RN*), and transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 gene (*TRPV1*) are among the most often investigated candidate genes in pain genetic research associated with clinical as well as experimental pain.⁹ Concerning postoperative pain, associations were mostly shown for cytokine genes, the *COMT*, and *OPRM1* genes.^{10–14} The genetic basis for the transition from acute to chronic postoperative pain is still unknown.

In the present study, we assessed the relative role of genotyping information for explaining pain continuation up to 1 year after funnel chest operation in a slightly enlarged sample of male pain-free patients already reported.¹⁵ Given the lack of genetic associations with chronic postthoracotomy pain, 31 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were chosen from human association studies published until August 2009 (Table 1 for related references). Candidate genes were selected 1) to involve mechanisms of inflammation and wound healing to cover the obvious pathophysiological processes assumed to play a role in pain after surgery and 2) to include the most broadly investigated genes in pain research such as *COMT*, *OPRM1*, *GCHI*, and fatty acid amino hydrolase gene (*FAAH*), which are involved in the modulation of pain perception and cognitive processing. The genetic predictors were tested for their predictive power using a comparison to the best psychological predictors identified in a previous study in this clinical sample.¹⁵ Two pain-related psychological variables, namely, the attentional bias toward words of positive valence assessed in a dot-probe task and the self-reported pain vigilance (Pain Vigilance and Awareness Questionnaire [PVAQ]), were found to be the strongest predictors for chronic pain and disability after surgery, respectively.¹⁵ Thus, these two psychological predictors were used as a frame of comparison for the genetic predictors. Specifically, the genetic predictors were tested for their power to predict the time course of pain intensity and pain disability up to 1 year after surgery. Subsequently, they were added to the prediction of the respective best psychological predictor for establishing their relative contribution for postoperative pain and disability up to 1 year after surgery.

Materials and methods

Patients

Ninety men (mean \pm standard deviation [SD] 23.5 \pm 4.6 years) undergoing a cosmetic correction of funnel chest malformation

were selected among consecutively admitted inpatients at the Department of Pediatric Surgery of the University of Erlangen. Eighty percent of the patients participated also in a previous study by Lautenbacher et al.¹⁵ Because of the high rate of men undergoing this type of surgical correction, only male patients participated. Inclusion criteria were 1) age between 14 years and 35 years, 2) informed written consent to data acquisition and an additional separate informed written consent to blood sampling and genotyping, 3) no contraindication for the surgical procedure, and 4) postoperative analgesic treatment via the patient-controlled epidural analgesia (PCEA). Exclusion criteria were 1) concurrent acute or chronic pain conditions, 2) previous major surgical interventions (minor surgical interventions, such as tonsillectomies or dental procedures, were allowed), 3) strong levels of discomfort due to functional limitations because of the chest malformation, and 4) past and current psychological disorders as diagnosed by a German standardized psychological screening for *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* 10th edition, and *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, IV edition, the Mini-DIPS.¹⁶

All patients underwent a thoracic surgery for cosmetic correction of congenital chest malformations named “funnel chest”. The surgical procedure is known as the Erlangen technique of funnel chest correction.¹⁷ For moving the sternum in the desired position, first the sternum is freed through an interior incision and then it is mobilized by freeing of the xiphisternum. After correction of the chest, the chest wall is stabilized with a lightweight transsternal metal implant. The metal implant is removed ~1 year after the surgery. The patients received a standardized analgesia during and after surgery via a commonly applied and recommended thoracic PCEA. Before the induction of general anesthesia for surgery, an epidural catheter was inserted through the interspinous space at Th6/Th7 or Th7/Th8. Postoperative PCEA was provided using a standard PCA pump. The pump was set to deliver 0.2% ropivacaine plus 1.0 μ g/mL sufentanil at a basal rate of 6–8 mL/h. Patients could additionally request a bolus dose of 3 mL every 30 minutes by pressing a trigger button. Repeated pressing of the trigger button did not provide more than one bolus per 30 minutes. The PCEA catheter was usually removed 2–3 days after surgery. As rescue analgesics on demand, the nonopioids, S-ketoprofen, diclofenac, dipyron, and paracetamol, and the opioids, buprenorphine or piritramide, were available.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Erlangen-Nürnberg. All patients gave informed written consent. In

Table 1 Single nucleotide polymorphisms (SNPs, database number) and haplotypes in candidate pain genes with corresponding observed minor allele frequencies (MAF) used for selection of the genetic predictors

Gene	Function	SNP database number (minor allele right)	Reference	MAF of SNP (%)	Haplotype	MAF of haplotype(%)
<i>BDKRBI</i>	Receptor for bradykinin, inflammation, burns, shocks, etc	rs4905475 G>C	58	11.5		
<i>CARD15 = NOD2</i>	Immune response	rs2066844 C>T rs2066845 G>C	59	3.9 1.6		
COMT	Metabolization of catecholamines, neurotransmission	rs4646312 T>C^a rs165722 T>C^a rs6269 A>G^a rs4633 T>C^a rs4818 C>G^a rs4680 A>G^a	51,57,60,61	37.4 43.4 36.8 43.4 36.3 43.4	C/C/G/C/G/G C/C/G/C/C/G C/C/A/C/G/G T/C/G/C/C/G T/C/A/C/C/G T/T/A/T/C/A	36.1 0.6 0.6 0.6 6.1 56.1
FAAH	Degradation of fatty acid amide family of endogenous signaling lipids	rs932816 G>A rs4141964 C>T rs2295633 G>A	57	27.5 40.7 39.0		
<i>GCHI</i>	Biosynthesis of biogenic amines and nitric oxide	rs8007267 C>T rs3783641 T>A rs10483639 G>C	48,62	15.9 18.1 17.0		
<i>IL1A</i>	Inflammation, immunity	rs1800587 G>A	49	35.7		
<i>IL1B</i>	Inflammation	rs1143634 G>A	59,63,64	28.3		
<i>IL1RN</i>	Inhibition of inflammation	rs2234677 G>A	5,63	23.1		
<i>IL23R</i>	Immune response	rs11209026 G>A	65	4.4		
<i>MMP2</i>	Angiogenesis, tissue repair, inflammation	rs243865 C>T	66	20.9		
NK1R	Metabolism of substance-P	rs6715729 G>A rs735668 C>A^b rs6741029 G>T^b	20	47.3 47.3 36.3	T/A T/C G/A G/C	35.6 1.1 11.7 51.7
NR3C2	Receptor for mineralocorticoids and glucocorticoids	rs5522 T>C rs2070951 C>G	21	14.3 47.8		
OPRD1	Mediation of enkephalin effects	rs2234918 T>C	54,57	39.0		
<i>OPRM1</i>	Mediation of endorphin effects	rs1799971 A>G	5,67	12.6		
TGFBI	Regulation processes in cells	rs1800469 G>A	68	33.0		
<i>TRPA1</i>	Detection of noxious stimuli, cold perception	rs11988795 C>T rs13255063 A>T	57	31.3 4.4		
TRPVI	Detection of noxious chemical and thermal stimuli	rs8065080 T>C	54,57,69	37.4		

Notes: SNPs and haplotypes selected as the final set of genetic predictors are given in bold. ^aSNPs in *COMT* gene submitted for haplotype analysis; ^bSNPs in *NK1R* gene submitted for haplotype analysis.

Abbreviations: *BDKRBI*, bradykinin receptor B1 gene; *CARD15*, nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 gene; *COMT*, catechol-O-methyl transferase gene; *FAAH*, fatty acid amino hydrolase gene; *GCHI*, GTP cyclohydrolase 1 gene; *IL1A*, interleukin 1 alpha gene; *IL1B*, interleukin 1 beta gene; *IL23R*, interleukin 23 receptor gene; *IL1RN*, interleukin 1 receptor antagonist gene; *MMP2*, matrix metalloproteinase 2 gene; *NK1R*, tachykinin receptor 1 gene; *NR3C2*, nuclear receptor, subfamily 3, group C, member 2 gene; *OPRD1*, δ -opioid receptor gene; *OPRM1*, μ -opioid receptor gene; *TGFBI*, transforming growth factor, beta 1 gene; *TRPA1*, transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1 gene; *TRPVI*, transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 gene.

case of not having attained legal age (18 years), informed written consent was obtained from their parents and written assent from the subject. All participating patients received financial compensation.

Data acquisition

One preoperative session on the day before surgery and four postoperative sessions at 1 week, ~3 months, 6 months,

and 1 year after surgery were conducted. The sessions took place mostly in the afternoon. In the preoperative session 1 day before surgery, among other preoperative predictors (questionnaires, experimental pain sensitivity) a self-report questionnaire of pain hypervigilance (PVAQ)¹⁸ and a dot-probe task measuring attentional biases toward pain-related, social threat, and positive words were assessed. Data on preoperative predictors have already been published.^{15,19}

In the postoperative sessions, self-report ratings of pain intensity and pain disability were obtained. Blood samples were collected at the Pain Centre of the University Hospital Erlangen during the preoperative preparation of the patients for surgery. For patients already included in the behavioral assessment before the beginning of the genetic study, blood sampling was conducted 1 year postsurgery during the preparation of the patients for the surgical removal of the metal implant.

Genetic predictors

The candidate genes were selected 1) to involve mechanisms of inflammation and wound healing underlying pathophysiological processes involved in pain after surgery and 2) to include the most frequently investigated genes in pain research such as *COMT*, *OPRM1*, *GCHI*, and *FAAH*. Specifically, SNPs were derived from a PubMed database search for human association studies published until August 2009 using free text combinations of the termini: pain, nociception, pain disease, single nucleotide polymorphism, polymorphism, genetic polymorphism, human genetics study, and human association study (Table 1). For variants in the tachykinin 1 receptor gene (*NK1R*) and the mineralocorticoid receptor gene, nuclear receptor, subfamily 3, group C, member 2 gene (*NR3C2*), no human pain association studies were found up to this time point. Substance *P* and mineralocorticoids such as cortisol play a crucial role in inflammatory and stress-induced response to pain; thus, variants in the *NK1R* gene were derived from a study on alcohol dependence²⁰ and for the *NR3C2* gene from a study on cortisol responses following dexamethasone application.²¹ A set of 31 SNPs in 17 genes were finally selected for the study.

Following this selection, we performed a posteriori verification of the functional focus of the selected genes on postoperative inflammatory and wound healing processes. For this purpose, the 17 genes were analyzed in a systems-genetics context. Specifically, the biological roles in which a given set of genes are involved can be obtained from publicly available knowledge databases. The gold standard in this field is the Gene Ontology (GO; <http://www.geneontology.org/>),²² where the major biological processes of the genes, respectively, gene products, are described by a controlled vocabulary (GO terms).²³ An overview on GO as well as on concepts such as “ontology” in computer science can be found in Thomas et al.²⁴ The functions of the 17 selected pain genes were analyzed by means of an overrepresentation analysis (ORA)²⁵ using the web-based GeneTrail tool (<http://genetrail.bioinf.uni-sb.de/>).²⁶ Other applications of similar GO-based analysis

were already reported in biomedicine.^{27,28} For the present analysis, a reference set of 410 known pain genes and their annotations to GO terms was used for comparison. In particular, all GO terms associated with the available reference list of pain genes, $n=410$,²⁹ were compared with the occurrence of the terms among the subset of $n=17$ genes from the present study. ORA was done with parameter *P*-value threshold, $t_p = 0.05$, and a false discovery rate α correction for multiple testing.³⁰ From this analysis, the biological processes have emerged, in which the $n=17$ genes were particularly engaged among the reference set of $n=410$ pain genes (Figure S1, original ORA tree from the GeneTrail results output). Figure S1 displays the 21 significant GO terms annotated at the given ORA parameters to the $n=17$ genes. Among them, the seven most significant terms (Table S1) pointed to biological processes of “response to chemical stimuli”, “response to stress”, “immune system response”, “immune response”, “cognition”, “inflammatory response”, and “sensory perception” (detailed definitions of the GO terms available at the AmiGo search tool for the GO at <http://amigo.geneontology.org/>³¹). This supported our selection of genes as covering key biological processes expected during the development of pain after surgical intervention.

Genotyping analysis

For genotyping of the patients, genomic DNA was extracted from peripheral blood using a Flexigene AGF 3000 technology (Qiagen NV, Venlo, the Netherlands) on an automated Autogenflex 3000 isolator (Autogen, Holliston, MA, USA) according to the protocols supplied by the provider. For genotyping the TaqMan[®], OpenArray[®] Genotyping Systems (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) was used, which is a high-performance, high-throughput technology based on real-time polymerase chain reaction. The plates used for the OpenArray[®] assay were composed of 48 subarrays, with 64 nanowells that were prefilled with custom-made assays (Thermo Fisher Scientific) for the genotyping of 32 SNPs in total. After addition of 100 ng genomic DNA and reaction mix to the corresponding wells, the arrays were placed in a Thermocycler *BIORAD DNA Engine Peltier Thermal Cycler* for fragment amplification. Arrays were scanned on the OpenArray NT imager, and genotypes were called using the OpenArray SNP Genotyping Analysis software. Whenever assay design or the genotyping assay failed, SNPs were genotyped by polymerase chain reaction amplification (primer sequences available on request) and subsequent Sanger sequencing of both strands on an automated capillary sequencer ABI3730 (Thermo Fisher Scientific). The resulting sequences were

then analyzed with the Sequencer DNA Sequence Analysis software (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, USA).

Psychological factors

For determining the predictive strength of the genetic predictors, two psychological predictors were used for comparison, namely, the preoperatively measured pain vigilance and the attentional bias to positive words assessed via a dot-probe task. These were chosen as best possible predictors according to our previously published findings in this sample.¹⁵ In this study, preoperative predictors encompassing pain-related and general psychological predictors (pain catastrophizing, pain anxiety and hypervigilance, depression, state anxiety, somatization, attentional bias for emotionally loaded words), psychophysical predictors (cold and heat pain thresholds, heat pain summation), and cortisol reactivity were tested for their power to explain chronic pain and disability up to 6 months after surgery. The attentional bias for positive words and the self-reported pain vigilance (PVAQ) proved to be the best preoperative predictors for persisting pain and disability for both 3 months and 6 months after surgery, respectively.¹⁵ Thus, these two psychological predictors were chosen for comparison and are described in the following.

The PVAQ¹⁸ has been developed as a comprehensive measure of attention to pain and validated for the use in chronic pain and nonclinical samples. It consists of 16 items that are rated on a six-point scale and assess awareness, vigilance, preoccupation, and observation of pain. For the present study, the questionnaire was translated into German using a standard “forward–backward” procedure. Only if the resulting backward English version was very similar to the original version according to the evaluation of an English native speaker, translation accuracy was considered as sufficient. The original English version of the questionnaire has been shown to have good internal consistency (Cronbach’s $\alpha=0.86$) and test–retest reliability ($rtt=0.80$).¹⁸ The German version used in this study showed sufficient internal consistency (Cronbach’s $\alpha=0.85$) in a previous study.³² The present German version of the PVAQ was repeatedly successfully used in clinical and experimental studies.^{15,19,32,33} For further analyses, the sum score of the PVAQ was used as a parameter of interest for predicting pain disability.

The selective attention task used in the present study was based on the dot-probe task described by Keogh et al.³⁴ It has been used in our laboratory in different clinical and experimental studies.^{15,19,32,35} It contains three emotional word categories: pain-related (eg, *stechend (Ger.)*/stinging), social threat (eg, *beschämt (Ger.)*/ashamed), and positive words

(eg, *glücklich (Ger.)*/lucky). These words are paired with neutral words (*Anstrich (Ger.)*/paintwork); neutral–neutral word pairs served as filler items.

Following Keogh et al,³⁴ a fixation cross in the center of a computer screen was presented for 500 ms. Subsequently, two words, that is, a neutral one paired with an emotional one, were presented concurrently, one below and one above the center. After another 500 ms, the words disappeared and a dot appeared at the location of one of the two words. Patients were required to indicate by pressing a key as quickly as possible where the dot had appeared (below or above). After 20 practice trials, patients had to complete 128 experimental trials (32 trials per word-pair category) presented in random order. The reaction times in response to the dot were assessed. To assess selective attentional processes related to each of the emotional word categories, bias indices were calculated according to the formula by Keogh et al:³⁴ Bias score = $((eudl - eldl) + (eldu - eudu))/2$, where the letters mean e = emotional word, d = dot, u = upper position, and l = lower position. A positive score indicates an attentional preference for the location of the emotional word, whereas a negative score may suggest attentional avoidance.

Assessment of postoperative pain

At each of the postoperative time points, patients were asked to rate the average intensity of their pain on an eleven-point numerical rating scale (NRS), labeled with the verbal anchors “no pain” (0) and “strongest pain imaginable” (10). At 1 week postsurgery, pain ratings were acquired for the preceding week, and at 3 months, 6 months, and 1 year postsurgery for the preceding 4 weeks. Patients were also asked to complete the pain disability index (PDI)³⁶ as a common measure of pain disability. It consists of seven items assessing the degree to which pain interferes with functioning across different classes of activities, such as social activities, recreation activities, and professional life activities. Each item could be scored between 0 (no interference) and 10 (total interference). Our previous study in this sample showed enough variance in data regarding the two outcome measures after 3 months postsurgery, a time frame which is commonly defined as chronic pain.

Statistics

Preprocessing of genetic data

For verifying a random genetic sample, the distribution of homozygous and heterozygous carriers of alleles was tested for agreement with the Hardy–Weinberg equilibrium³⁷ using χ^2 goodness-of-fit tests (Haploview software Version 4.2³⁸). For subsequent analyses, only SNPs were used that fulfilled

the following criteria: 1) genotype groups with $n > 10$ patients as prerequisite for parametric group statistics and 2) observed minor allelic frequency (MAF) of $\geq 10\%$ as a prerequisite for sufficient distribution of the genetic variants in the present sample. The resulting set of genetic predictors comprised 16 SNPs in eight genes (Table 1), which is roughly half of the originally targeted 17 genes. These SNPs were then included in the order of their chromosome positions in *in silico* haplotype detection using 95% confidence bounds on D^{39} and in a subsequent haplotype analysis (PHASE^{40,41}).

Classification of postoperative outcome

For separating patients with poor outcome after surgery from patients who have almost optimally recovered, a classification of postoperative outcome was computed. Patients were assigned to a “high” (NRS: 3–10) or “low” (NRS: 0–2) pain intensity group and to a “high” (PDI: 9–70) or “low” (PDI: 0–9) pain disability group for each of the postoperative time points according to their pain intensity and disability scores. The protocol followed the classification used in Lautenbacher et al.¹⁵ The cutoff score of two points for pain intensity was set according to the findings of Farrar et al,⁴² suggesting that relevant clinical changes on the numerical rating scale are indicated by differences of at least two scale units. The cut off for pain disability was set at a score of 8, indicating the minimum level of clinically relevant pain-related disability as suggested by Dillmann et al.⁴³

Additionally, time-dependent changes in pain intensity and disability over the postoperative time course were tested using nonparametric repeated-measures approach (Friedman’s test) because the scores of both measures were not normally distributed ($D(90)=[0.150-0.309]$, $P < 0.001$) with the only exception of the pain disability scores at 1 week postsurgery. Post hoc analyses for differences between time points were run using Wilcoxon signed-rank test.

Prediction of postoperative outcome

The power of the genetic predictors for explaining the postoperative 1-year time course of pain-associated clinical parameters was assessed by means of Cox regression analysis. The proportional hazard function allows assessing the probability (hazard ratio [HR]) to reach an event of interest, adjusted for the influencing factors, during a defined period of time termed survival time.⁴⁴ In the present study, the event of interest was a postoperative outcome of low pain intensity or low pain disability at 1 year after surgery (criterion variables). The genetic and psychological variables were defined as covariates (predictors) influencing the course of postoperative

outcome. Predictors were entered in the prediction model at a threshold significance level of $\alpha < 0.05$ (corresponding to a critical $\chi^2=3.842$, $df=1$) and were removed at $\alpha < 0.10$.

First, the influence of the genetic variables on postoperative outcome was tested. Separate stepwise Cox regression analyses (stepwise forward procedure) were conducted for pain intensity and disability including the final set of genetic variables (SNPs and haplotypes) as predictive factors for reaching an outcome of low pain intensity and disability. Each SNP or haplotype was defined as a separate categorical covariate (occurrence of 0, 1, or 2 times of the minor allele for SNPs and the occurrence of 0, 1, or 2 times of the haplotype). SNPs being components of a haplotype were only regarded within the respective haplotypes and were not additionally tested as separate predictors.

Second, the additional contribution of the genetic predictors to the prediction of the selected psychological predictors was assessed. Therefore, separate Cox regression analyses were again conducted for pain intensity and pain disability including the respective psychological variable in a first block of the Cox regression (the attentional bias toward positive words for predicting pain intensity and the pain vigilance for predicting pain disability) and adding all genetic variables in a second block. The statistical method for selecting predictor variables in these additional analyses was again stepwise forward procedure to identify the best possible pattern of prediction.

Statistical analyses were run using the SPSS software, Version 19 for Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Statistical significance was set at $\alpha=0.05$ for all analyses.

Effect sizes estimation

Additionally, to reveal the strength of differences between the low and high pain intensity and disability groups as regards the predictors at the end point of survival time 1 year after surgery, effect sizes (Cohen’s d) were calculated. For comparing the effect sizes of the genetic and psychological predictors, we computed the common effect size measure Cohen’s d ⁴⁵ for both predictor groups via a computer-based tool for meta-analysis (Comprehensive Meta-Analysis software version 2.0 for Windows, Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA). With respect to the genetic predictors, first genotypes and haplotypes were assigned to pain and disability groups according to the presence of the minor allele (recessive hereditary model). Group frequencies were then estimated by 2×2 cross tabulations conducted between carriers and noncarriers of the minor allele and the outcome groups. The estimated frequency statistics were then used for the calculation of effect sizes regarding the genetic predictors.

Results

Descriptive statistics of clinical data and the final set of genetic predictors

Descriptive statistics of the psychological predictors and postoperative outcome of the sample are shown in Table 2. The attentional bias score for positive words had a negative value suggesting lower attentional preference of the patients for positive words. Low pain intensity and disability were reached by 83 (92.2%) of the patients at 1 year after surgery, however, not necessarily by the same patients (Table 2). Survival curves for the proportion of patients reporting high pain intensity and disability during the postoperative time course are shown in Figure 1. The highest rating scores in both measures of postoperative pain (mean [SD] = 3.88 [2.00] for pain intensity; mean [SD] = 36.67 [15.79] for pain disability) were reached at 1 week postsurgery and declined in time reaching the lowest values at 1 year after surgery (mean [SD] = 0.69 [1.02] for pain intensity; mean [SD] = 2.00 [3.63] for pain disability) (Table 2). Taking into account that pain intensity and disability scores were not normally distributed, Friedman's tests were conducted for detecting differences in the scores of pain intensity and pain disability over the four postoperative points. The results revealed significant effects of time on pain intensity ($\chi^2(3,0)=145.027$, $P<0.001$) and pain disability ($\chi^2(3,0)=198.991$, $P<0.001$). Post hoc analyses using the Wilcoxon test showed significant decreases in the scores of pain intensity and disability over all postoperative points in time (for pain intensity: $Z_{T1-T2/T2-T3/T3-T4} = [(-3.050) - (-6.805)]$, $P \leq 0.002$; for pain disability: $Z_{T1-T2/T2-T3/T3-T4} = [(-3.491) - (-7.406)]$, $P < 0.001$).

The distribution of the homozygous and heterozygous carriers of all SNPs agree with the expectations of the Hardy-Weinberg law (χ^2 goodness-of-fit test, $P=[0.169-1.00]$). Two haploblocks were estimated between SNPs located in the *COMT* gene, spanning rs4646312, rs165722, rs6269, rs4633, rs4818, and rs4680 (linkage disequilibrium [LD] 97%), and in the *NK1R* gene, spanning rs6741029 and rs735668 (LD 93%). Subsequently, six haplotypes were computed for the *COMT* and four for the *NK1R* gene (Table 1). Two of the *COMT* haplotypes and three of the *NK1R* haplotypes fulfilled the criterion of $MAF > 10\%$ and were submitted to analysis. The first *COMT* haplotype rs4646312C/rs165722C/rs6269G/rs4633C/rs4818G/rs4680G was composed of the minor alleles and the second one, *COMT* rs4646312T/rs165722T/rs6269A/rs4633T/rs4818C/rs4680A, consisted of the major alleles. The three *NK1R* haplotypes, *NK1R* rs6741029T/rs735668A, *NK1R* rs6741029G/rs735668C, and *NK1R* rs6741029G/rs735668A, were composed of the minor alleles, the major alleles, and a combination, respectively. All the remaining eight SNPs had a $MAF > 10\%$ and were submitted to statistical analysis. Finally, the resulting set of genetic predictors comprised eight SNPs and five haplotypes (Table 1, relevant SNPs and haplotypes marked in bold).

Prediction of postoperative outcome by the genetic variables

The postoperative time course of pain intensity and disability was first tested for influences of the genetic factors. Stepwise Cox regression analyses identified no significant effects of any of the genetic predictors on survival time up

Table 2 Clinical characteristics of the sample

Parameter	Preoperative assessment	Postoperative assessment			
	1 day presurgery	1 week	3 months	6 months	1 year
Psychological variables	Mean (SD)				
Attentional bias score for positive words	-5.88 (46.57)				
PVAQ score	33.33 (12.21)				
Postoperative pain characteristics	Mean (SD)				
Pain intensity ratings		3.88 (2.00)	1.64 (1.57)	1.19 (1.49)	0.69 (1.02)
Pain disability index		36.67 (15.79)	12.81 (12.37)	4.23 (7.34)	2.00 (3.63)
Classification in low/high levels of postoperative pain ^a	N (%)				
Pain intensity ratings					
Low pain intensity		25 (27.80)	69 (76.70)	78 (86.70)	83 (92.20)
High pain intensity		65 (72.20)	21 (23.30)	12 (13.30)	7 (7.80)
Pain disability index					
Low pain disability		5 (5.60)	42 (46.70)	78 (86.70)	83 (92.20)
High pain disability		85 (94.40)	48 (53.30)	12 (13.30)	7 (7.80)

Notes: ^aAccording to the pain intensity ratings ([0-2] = low pain intensity, [3-10] = high pain intensity) and the pain disability score ([0-8] = low pain disability, [9-70] = high pain disability at the respective assessment points in time).

Abbreviations: SD, standard deviation; PVAQ, Pain Vigilance and Awareness Questionnaire.

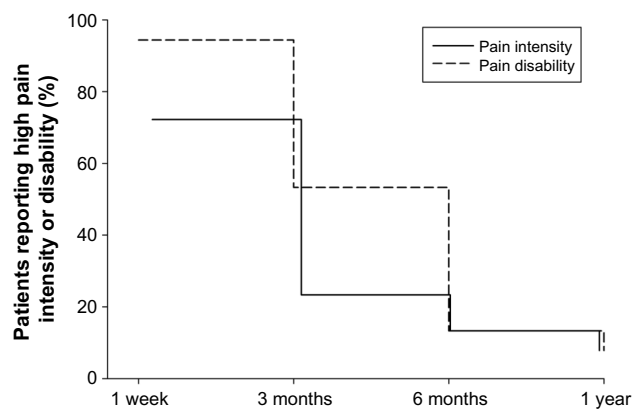


Figure 1 Survival curves of the percentage of patients reporting high pain intensity and disability during the postoperative time course up to 1 year after surgery.

to 1 year after surgery. Table 3 displays the score statistics (χ^2 value, df, P) for the genetic predictors that could not surpass the threshold α -level of 0.05. The χ^2 values are given for each SNP and haplotype as a categorical covariate where the occurrence of the minor allele for the SNPs (0, 1, or 2 times) and the occurrence of the haplotype (0, 1, or 2 times) are defined.

Prediction of postoperative outcome by the psychological and genetic variables

Given the lack of a statistical evidence for an influence of the genetic predictors on pain-associated postoperative outcome, the relative contribution of the genetic predictors to the predictions of pain intensity by the attentional bias for positive words and of pain disability by the PVAQ was tested. However, none of the genetic predictors could improve the goodness of prediction by each of the psychological predictors. The initial score statistics of the genetic variables entered all together as a second block of the respective regression analysis had the same values as displayed in Table 3 because of the same stepwise forward method used for statistical selection of the best possible predictors. In summary, the values ranged again between $\chi^2=[0.000-2.265]$, $P>0.332$ for pain intensity and between $\chi^2=[0.001-3.785]$, $P>0.151$ for disability. The Cox regression analysis for predicting the survival time of pain disability showed that the PVAQ score was a significant predictor and was the only covariate entered in the final model. The residual chi-square statistics for the genetic variables showed scores ranging between $\chi^2=[0.003-5.161]$ that were again not significant at $\alpha=0.05$. High preoperative PVAQ scores were significantly associated with low likelihood to reach low pain-related disability fast (χ^2 [df=1]=4.512, HR=0.980, 95% confidence interval

0.962–0.998, $P=0.034$). For example, patients in the upper quartile of the PVAQ mean sum score (≥ 40.25) required a mean time of 24.55 weeks until recovery, whereas patients with a PVAQ score in the lower quartile (≤ 27.00) took on average only 16.40 weeks. However, the value of the HR reaching almost 1 suggested that this effect was at best small. In contrast, the attentional bias for positive words could not significantly predict the survival time until the patients reached low pain intensity (χ^2 [df=1]=0.481, $P=0.488$).

Effect sizes

Subsequently, effect sizes (Cohen's d) were calculated according to the outcome in pain intensity and disability at the assessment point 1 year after surgery (Table 4). For example, for the *COMT* haplotype composed of the minor alleles of the polymorphisms rs4646312T>C/rs165722T>C/rs6269A>G/rs4633T>C/rs4818C>G/rs4680A>G, the effect sizes reached almost medium values regarding both pain intensity and disability; the polymorphism *IL1A* rs1800587G>A had also similar effect size for pain disability. For some polymorphisms, the effect size calculation was based on frequencies of cases per cell that were lower than the minimum number required for a valid interpretation ($n<2$ expected and $n<1$ observed frequencies). For these genetic predictors, the effect sizes were considered only as preliminary and were not further interpreted (Table 4, d values marked in gray). Comparable to the effects of the genetic variables on pain intensity, the attentional bias for positive words reached only a small effect size (Table 4). In contrast, the PVAQ score surpassed the border for large effects ($d=0.822$).

Summary of results

Cox regression analyses testing for influences of the genetic predictors on the course of postoperative pain intensity and disability could not reveal significant results. This was also the case when genetics were entered as additional variables to the prediction of postoperative outcome by the psychological predictors found to be effective in an earlier analysis in this sample. Effect size estimation revealed small to medium effects on pain intensity and disability at assessment time point 1 year after surgery for some genetic predictors. The PVAQ was associated with persistent pain disability on slightly significant level. The effect size reached a value for large effects suggesting higher levels of preoperatively reported pain vigilance as risk factor for long-term pain disability.

Table 3 The prediction of survival time by the genetic predictors (genotypes and haplotypes), for pain intensity and pain disability, respectively

Genetic predictors (genotypes and haplotypes)	Pain intensity					Pain disability				
	χ^2	df	P-value	HR ^c	CI	χ^2	df	P-value	HR ^c	CI
IL1A rs1800587 G>A										
AA ^a	0.773	2	0.680	–	–	0.267	2	0.875	–	–
AG	0.753	1	0.386	–	–	0.192	1	0.661	–	–
GG	0.346	1	0.556	–	–	0.024	1	0.877	–	–
FAAH rs4141964 C>T										
TT ^a	0.679	2	0.712	–	–	0.863	2	0.650	–	–
CT	0.148	1	0.700	–	–	0.145	1	0.703	–	–
CC	0.088	1	0.767	–	–	0.771	1	0.380	–	–
FAAH rs2295633 G>A										
AA ^a	0.277	2	0.871	–	–	1.634	2	0.442	–	–
AG	0.193	1	0.660	–	–	0.172	1	0.679	–	–
GG	0.010	1	0.920	–	–	1.326	1	0.249	–	–
NK1R rs6715729 G>A										
AA ^a	0.900	2	0.638	–	–	0.182	2	0.913	–	–
AG	0.000	1	0.984	–	–	0.046	1	0.831	–	–
GG	0.514	1	0.473	–	–	0.180	1	0.672	–	–
NR3C2 rs2070951 C>G										
GG ^a	0.004	2	0.998	–	–	0.878	2	0.645	–	–
CG	0.000	1	0.989	–	–	0.877	1	0.349	–	–
CC	0.004	1	0.953	–	–	0.288	1	0.592	–	–
OPRD1 rs2234918 T>C										
CC ^a	0.241	2	0.887	–	–	3.785	2	0.151	–	–
CT	0.023	1	0.879	–	–	0.914	1	0.339	–	–
TT	0.024	1	0.876	–	–	0.004	1	0.948	–	–
TGFBI rs1800469 G>A										
AA ^a	0.503	2	0.777	–	–	0.287	2	0.867	–	–
AG	0.315	1	0.575	–	–	0.265	1	0.607	–	–
GG	0.497	1	0.481	–	–	0.228	1	0.633	–	–
TRPVI rs8065080 T>C										
CC ^a	2.265	2	0.322	–	–	2.379	2	0.304	–	–
CT	0.002	1	0.965	–	–	2.367	1	0.124	–	–
TT	0.868	1	0.352	–	–	1.265	1	0.261	–	–
COMT C/C/G/C/G/G^d										
2 ^x ^b	0.757	2	0.685	–	–	0.846	2	0.655	–	–
1 ^x	0.151	1	0.697	–	–	0.823	1	0.364	–	–
No	0.049	1	0.826	–	–	0.638	1	0.424	–	–
COMT T/T/A/T/C/A^e										
2 ^x ^b	0.968	2	0.616	–	–	0.234	2	0.889	–	–
1 ^x	0.155	1	0.694	–	–	0.180	1	0.671	–	–
No	0.325	1	0.569	–	–	0.168	1	0.682	–	–
NK1R T/A^f										
2 ^x ^b	0.047	2	0.997	–	–	0.328	2	0.849	–	–
1 ^x	0.039	1	0.843	–	–	0.001	1	0.980	–	–
No	0.045	1	0.832	–	–	0.147	1	0.701	–	–
NK1R G/A^g										
1 ^x ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
No	0.010	1	0.922	–	–	0.001	1	0.980	–	–
NK1R G/C^h										
2 ^x ^b	0.108	2	0.948	–	–	1.392	2	0.499	–	–
1 ^x	0.044	1	0.833	–	–	1.254	1	0.263	–	–
No	0.107	1	0.744	–	–	0.882	1	0.348	–	–

Notes: Genetic predictors are displayed as genotypes or haplotypes in alphabetical order, ^areference category in the Cox regression analysis comprising the homozygous carriage of the minor allele; ^breference category in the Cox regression analysis for comparing the occurrence of the haplotype (0, 1, or 2 times present), 2^x = haplotype present two times, 1^x = haplotype present one time, no = haplotype not present; ^cHazard ratios are given in the statistical output of the Cox regression analysis only for variables included in the model surpassing the α -level threshold of 0.05; ^dCOMT rs4646312C/rs165722C/rs6269G/rs4633C/rs4818G/rs4680G haplotype; ^eCOMT rs4646312T/rs165722T/rs6269A/rs4633T/rs4818C/rs4680A haplotype; ^fNK1R rs6741029T/rs735668A haplotype; ^gNK1R rs6741029G/rs735668A haplotype; ^hNK1R rs6741029G/rs735668C haplotype.

Abbreviations: df, degrees of freedom; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; COMT, catechol-O-methyl transferase gene; FAAH, fatty acid amino hydrolase gene; IL1A, interleukin 1 alpha gene; NK1R, tachykinin receptor 1 gene; NR3C2, nuclear receptor, subfamily 3, group C, member 2 gene; OPRD1, δ -opioid receptor gene; TGFBI, transforming growth factor, beta 1 gene; TRPVI, transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 gene.

Table 4 Effect size measures for predictor variables at the latest postoperative session 1 year after surgery

Predictor of 1-year postoperative outcome	Pain intensity	Pain disability
	Cohen's <i>d</i>	
Genetic predictors (SNPs and haplotypes)		
<i>IL1A</i> rs1800587 G>A	0.975	0.465
<i>FAAH</i> rs4141964 C>T	0.191	-0.184
<i>FAAH</i> rs2295633 G>A	0.220	-0.155
<i>NK1R</i> rs6715729 G>A	0.041	0.555
<i>NR3C2</i> rs2070951 C>G	-0.474	0.972
<i>OPRD1</i> rs2234918 T>C	-0.244	-0.244
<i>TGFB1</i> rs1800469 G>A	-0.333	-1.217
<i>TRPV1</i> rs8065080 T>C	-0.070	0.304
<i>COMT</i> C/C/G/C/G/G ^a	0.304	-0.416
<i>COMT</i> T/T/A/T/C/A ^b	-0.374	-0.374
<i>NK1R</i> T/A ^c	-0.416	-0.070
<i>NK1R</i> G/A ^d	0.280	0.164
<i>NK1R</i> G/C ^e	0.041	-0.243
Psychological predictors		
Attentional bias for positive words	0.004	
PVAQ		0.822

Notes: Effect sizes given in gray correspond to 2x2 cross tabulations where either expected or observed frequencies were lower $n < 2$ and cannot be considered as valid results. The algebraic sign denotes the direction of effects regarding the difference between carriers of the minor allele and noncarriers of the same. ^a*COMT* haplotype rs4646312C/rs165722C/rs6269G/rs4633C/rs4818G/rs4680G; ^b*COMT* haplotype rs4646312T/rs165722T/rs6269A/rs4633T/rs4818C/rs4680A; ^c*NK1R* rs6741029T/rs735668A; ^d*NK1R* rs6741029G/rs735668A; ^e*NK1R* rs6741029G/rs735668C; $d \geq 0.3$, $d \geq 0.5$, and $d \geq 0.8$ for small, medium, and large effects, respectively.

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; PVAQ, Pain Vigilance and Awareness Questionnaire; *COMT*, catechol-O-methyl transferase gene; *FAAH*, fatty acid amino hydrolase gene; *IL1A*, interleukin 1 alpha gene; *NK1R*, tachykinin receptor 1 gene; *NR3C2*, nuclear receptor, subfamily 3, group C, member 2 gene; *OPRD1*, δ -opioid receptor gene; *TGFB1*, transforming growth factor, beta 1 gene; *TRPV1*, transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 gene.

Discussion

In the present study, we investigated whether SNPs in candidate pain genes were associated with pain-related outcome up to 1 year after surgery in a sample of preoperatively pain-free male patients undergoing funnel chest correction. Because the patients had not have any severe pain prior to surgery, the present surgical model provided ideal conditions for studying the development of chronic postoperative pain. SNPs were chosen to be located in genes involved in inflammation and immune response, as well as in genes frequently investigated in pain genetic research.⁹ The genetic predictors could not significantly contribute to the explanation of the time course of postoperative pain intensity and pain-related disability up to 1 year after surgery. Also, no statistically meaningful effects could be found when the genetic variables were tested as additional predictors adding explained variance to two psychological variables that proved to have high explanatory power for persistent postoperative pain intensity and disability in a previous study.¹⁵ Effect size estimation

suggested low impact of the genetic predictors on both pain intensity and disability. Concerning the psychological predictors, the preoperative PVAQ score proved again to be a relevant predictor for lasting pain disability after surgery. In contrast, the preoperatively measured attentional bias to positive words assessed in a dot-probe task failed this time to predict chronic pain intensity.

The genetic variants previously reported to modulate pain in humans were not found to have meaningful influence on the course of pain-related outcome in the present clinical setting. The variants in the selected genes appeared not to be crucially involved in long-term consequences of thoracic tissue damage due to surgery. In fact, we tested genetic effects on the transition from acute to persistent postoperative pain and long-standing functional disability. Indeed, there is to date no evidence for genetic associations with the development of postoperative chronic pain⁴⁶ after surgically produced tissue damage in preoperatively pain-free individuals. In contrast to the present cohort, populations investigated in other genetic association studies on postoperative pain often already had pain as a symptom of disease prior to surgery.^{13,47} However, even for SNPs or haplotypes in candidate genes frequently assessed in pain genetics, such as *COMT*, *FAAH*, or *IL1A*,⁹ no significant effects on pain continuation after surgery and its consequences could be found. Among these, variants in *COMT*^{13,47} and *GCHI*⁴⁸ genes had also been reported to affect the chronification of pain after surgery.

To further elucidate possible genetic effects that might not have been strong enough to surpass the level of significance, we additionally quantified the effects of the genetic predictors on postoperative outcome 1 year after surgery using effect sizes. Again, most of the genetic predictors had no meaningful impact. Nevertheless, some of them could reach small to medium effect sizes. The *COMT* haplotype composed of the minor alleles rs4646312T>C/rs165722T>C/rs6269A>G/rs4633T>C/rs4818C>G/rs4680A>G could be identified to have up to medium effect sizes on both pain intensity and disability at 1 year after surgery. The polymorphism *IL1A* rs1800587G>A reached similar effects on 1-year disability outcome. The *IL1A* gene codes for a proinflammatory protein of the cytokine family usually released as inflammatory or immune response. In our study, carriers of the minor allele of the *IL1A* polymorphism seem to be at higher risk for long-standing disability. The *COMT* gene codes for an enzyme acting in the metabolism of catecholamines, such as dopamine and epinephrine. The *COMT* haplotype composed of the minor alleles was associated with persistent pain intensity but less disability at 1 year after surgery. Notably, such interpre-

tations give a hint for further investigation rather than being definitive results as they are based on nonsignificant results in the main analyses and post hoc interpretations of the effect size calculations. However, for both genes, previous evidence exists showing association between variants in these genes and chronic pain. Specifically, simultaneous carriage of *IL1A* rs1800587C>T and *IL1RN* rs2234677G>A was a risk factor for low back pain and was also associated with reported pain intensity.⁴⁹ The homozygous TT⁸⁸⁹(rs1800587C>T) genotype was shown to enhance the transcriptional activity of the *IL1A* gene.⁵⁰ Translated to our results, this could mean that carriers of the minor allele have an increased production of messenger RNA and thus protein leading to a stronger proinflammatory regulation. The *COMT* haplotype ATCA (rs6269, rs4633, rs4818, rs4680) was associated with less pain disability and greater relief after lumbar disk surgery.⁴⁷ Diatchenko et al reported, however, an opposite relationship between the same haplotype and experimental pain sensitivity.⁵¹

Furthermore, the effect sizes obtained for our genetic predictors of postoperative pain development were comparable to the effect sizes reported recently for several frequently occurring variants in human genes shown to modulate pain.⁵² Doehring et al⁵² estimated effect sizes for the impact of SNPs in the *OPRM1*, *OPRD1*, *COMT*, *FAAH*, *GCHI*, *TRPV1* genes, and transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1 gene (*TRPA1*) on experimental pain thresholds to different stimuli. The genetic variants reached mainly modest, in some cases medium to high effect sizes (Cohen's $d=0.0-1.8$). The *COMT* rs4646312C/rs165722C/rs6269G/rs4633C/rs4818G/rs4680G haplotype reached up to medium effect sizes in our study. Doehring et al also reported only small effect sizes on pain thresholds for cold and heat, electrical and blunt pressure stimuli ($d=0.06-0.23$, recessive hereditary model) for the same haplotype as assessed in our study.

Notably, it has been discussed that the reproducibility of genetic effects in pain research is often only modest⁶ and may not be verified by meta-analysis. Moreover, reproducibility of effects may be reduced by the coexistence of frequent variants in a single individual that act as confounders canceling out effects on phenotype.⁵³ However, even for these two seemingly major influential genetic variables *IL1A* and *COMT*, the effects were below the effect shown for the preoperatively assessed pain hypervigilance as assessed by the questionnaire PVAQ. The self-reported attentional engagement toward pain-related bodily sensations had a large effect ($d=0.82$). Similarly,

Doehring et al⁵² reported that the SNPs they assessed had smaller effect sizes compared with those of gender and sensitization by capsaicin. It seems important to consider such results when comparing genetic influences with those of other relevant factors.

Furthermore, our findings on the psychological predictors additionally indicate that it is of high clinical relevance to compare between pathophysiologically different predictor groups. We have already reported on the strength of the two psychological variables used in the present study to explain persistent pain and disability at 3 months and 6 months after surgery.¹⁵ Here, in this second analysis in the same but enlarged sample of patients, the PVAQ was the only significant predictor of survival time, even though the corresponding HR suggested low explanatory power. Individuals with higher levels of preoperatively reported pain vigilance tended to be at a risk for still experiencing pain-related disability at 1 year after surgery. The PVAQ also reached the highest effect size among all predictors, again supporting our previous results. In contrast, the attentional bias for positive words, assessed by the dot-probe task, was not able to explain lasting pain in the present study, thus complementing our previous results concerning persistent pain at 3 months and 6 months postsurgery.¹⁵ While at earlier time points, both psychological factors appeared to play a major role in the chronification process (Cohen's $d=0.5-0.7$), the PVAQ remains the only psychological predictor when considering the final outcome 1 year postsurgery.

Pain research increasingly recognizes the necessity of addressing the complexity of pain phenotypes by considering large sets of risk and resilience factors as well as their interaction in explanatory models. In this sense, the present analysis has made use of two major predictor groups based on genetic and psychological risk factors in a comparative approach for explaining persistent pain after cosmetic thoracic surgery. Although no significant additive effects of the genetic with the psychological predictors could be shown, the results adumbrate concomitant influences of both predictor groups on chronic postoperative pain. Advanced analysis of the combined effects of genetic and psychological factors on long-standing consequences after surgery, for example, via classification and regression tree algorithms, are to be recommended for future studies on larger samples. Such combined examinations have already been reported for *OPRD1* and *TRPV1* variants on experimental pain sensitivity in dependence of personality traits,⁵⁴ and *COMT* polymorphisms in interaction with pain-related catastrophic thinking and depressive mood on shoulder pain.^{55,56}

There are some limitations of the present study. It is important to note that the study might be underpowered because of the small sample size. This is a clear limitation, probably leading to an underestimation of a genetic effect. Due to this limitation, certain allele groups were very small, and for some of the genetic variables, the results on the effect sizes could not be validly interpreted. Furthermore, the study sample comprised only young male patients undergoing funnel chest correction. This should be kept in mind when the results are transferred to other types of postoperative pain. Next, the present assessment has started a while ago with 31 pain-related genetic polymorphisms that built a comprehensive set of possible relevant genetic modulators at this time. However, it meanwhile represents a small subset from >400 genes being currently proven for their involvement in the multifactorial pathophysiology of pain.²⁹ Finally, we tested possible multigene effects on the development of persistent postoperative pain in terms of statistically added explained variance by entering single genetic predictors but not their interaction in the regression model. This approach cannot fully consider functional interaction effects of genes on phenotype such as the coexistence of variants with opposite functional consequences on pain in the same individual;⁵³ for example, *FAAH* rs2295633G>A⁵⁷ and *TRPV1* rs8065080T>C⁵⁴ have been shown to be associated with increased and reduced pain sensitivity, respectively.

Conclusion

In conclusion, our results showed that common genetic variants previously associated with or functionally related to pain perception could not significantly predict the development of chronic postoperative pain as assessed in a longitudinal design in initially pain-free patients undergoing cosmetic thoracic surgery. According to effect size estimation, some promising suggestions for relevant genetic modulators could be made, as for a genetic variant of the *IL1A* gene and a haplotype of commonly investigated variants in the *COMT* gene. A comparison between pathophysiologically different predictor groups might help to identify clinically relevant predictors for chronic pain.

Acknowledgments

This study was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (La 685/6, SL). The research also received funding, in particular additional personnel costs, from the Else Kröner – Fresenius Foundation (EKFS), Research Training Group Translational Research Innovation – Pharma (TRIP, JL). The funders

had no role in method design, data selection, and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–1625.
2. Deumens R, Steyaert A, Forget P, et al. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol*. 2013;104:1–37.
3. Mogil JS, Grisel JE. Transgenic studies of pain. *Pain*. 1998;77(2):107–128.
4. Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:97–121.
5. Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms. *Pain*. 2007;132(1–2):18–22.
6. Lötsch J, Geisslinger G. A critical appraisal of human genotyping for pain therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31(7):312–317.
7. Mogil JS. Are we getting anywhere in human pain genetics? *Pain*. 2009;146(3):231–232.
8. Lacroix-Fralish ML, Ledoux JB, Mogil JS. The Pain Genes Database: an interactive web browser of pain-related transgenic knockout studies. *Pain*. 2007;131(1–2):3. e1–e4.
9. Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet*. 2012;28(6):258–266.
10. Stephens K, Cooper BA, West C, et al. Associations between cytokine gene variations and severe persistent breast pain in women following breast cancer surgery. *J Pain*. 2014;15(2):169–180.
11. Henker RA, Lewis A, Dai F, et al. The associations between OPRM1 and COMT genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid-induced sedation. *Biol Res Nurs*. 2013;15(3):309–317.
12. Kambur O, Kaunisto MA, Tikkanen E, Leal SM, Ripatti S, Kalso EA. Effect of catechol-O-methyltransferase-gene (COMT) variants on experimental and acute postoperative pain in 1,000 women undergoing surgery for breast cancer. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1422–1433.
13. Lee PJ, Delaney P, Keogh J, Sleeman D, Shorten GD. Catecholamine-O-methyltransferase polymorphisms are associated with postoperative pain intensity. *Clin J Pain*. 2011;27(2):93–101.
14. Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, et al. Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor mu-1 polymorphisms contribute? *Mol Pain*. 2013;9:19.
15. Lautenbacher S, Huber C, Schöfer D, et al. Attentional and emotional mechanisms related to pain as predictors of chronic postoperative pain: a comparison with other psychological and physiological predictors. *Pain*. 2010;151(3):722–731.
16. Margraf J. *Diagnostisches Kurz-Interview bei psychischen Störungen*. Berlin: Springer; 1994.
17. Weber PG, Hummer HP. Die “neue” Erlanger Trichterbrustkorrektur – Minimalisierung eines bewährten Verfahrens [The “new” Erlangen technique of funnel chest correction – minimalization of a well working procedure]. *Zentralbl Chir*. 2006;131(6):493–498.
18. McCracken LM. “Attention” to pain in persons with chronic pain: a behavioural approach. *Behav Res Ther*. 1997;28:271–284.
19. Lautenbacher S, Huber C, Kunz M, et al. Hypervigilance as predictor of postoperative acute pain: its predictive potency compared with experimental pain sensitivity, cortisol reactivity, and affective state. *Clin J Pain*. 2009;25(2):92–100.
20. Seneviratne C, Ait-Daoud N, Ma JZ, Chen G, Johnson BA, Li MD. Susceptibility locus in neurokinin-1 receptor gene associated with alcohol dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(11):2442–2449.

21. van Leeuwen N, Kumsta R, Entringer S, et al. Functional mineralocorticoid receptor (MR) gene variation influences the cortisol awakening response after dexamethasone. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(3):339–349.
22. Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet*. 2000;25(1):25–29.
23. Camon E, Magrane M, Barrell D, et al. The Gene Ontology Annotation (GOA) Database: sharing knowledge in Uniprot with Gene Ontology. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(Database issue):D262–D266.
24. Thomas PD, Mi H, Lewis S. Ontology annotation: mapping genomic regions to biological function. *Curr Opin Chem Biol*. 2007;11(1):4–11.
25. Backes C, Keller A, Kuentzer J, et al. GeneTrail – advanced gene set enrichment analysis. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(Web Server issue):W186–W192.
26. Keller A, Backes C, Al-Awadhi M, et al. GeneTrailExpress: a web-based pipeline for the statistical evaluation of microarray experiments. *BMC Bioinformatics*. 2008;9:552.
27. Ultsch A, Lotsch J. What do all the (human) micro-RNAs do? *BMC Genomics*. 2014;15:976.
28. Ultsch A, Lotsch J. Functional abstraction as a method to discover knowledge in gene ontologies. *PLoS One*. 2014;9(2):e90191.
29. Lotsch J, Doehring A, Mogil JS, Arndt T, Geisslinger G, Ultsch A. Functional genomics of pain in analgesic drug development and therapy. *Pharmacol Ther*. 2013;139(1):60–70.
30. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate – a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc B*. 1995;57:289–300.
31. Carbon S, Ireland A, Mungall CJ, et al; Web Presence Working Group. AmiGO: online access to ontology and annotation data. *Bioinformatics*. 2009;25(2):288–289.
32. Baum C, Huber C, Schneider R, Lautenbacher S. Prediction of experimental pain sensitivity by attention to pain-related stimuli in healthy individuals. *Percept Mot Skills*. 2011;112(3):926–946.
33. Dimova V, Horn C, Parthum A, et al. Does severe acute pain provoke lasting changes in attentional and emotional mechanisms of pain-related processing? A longitudinal study. *Pain*. 2013;154(12):2737–2744.
34. Keogh E, Ellery D, Hunt C, Hannett I. Selective attentional bias for pain-related stimuli amongst pain fearful individuals. *Pain*. 2001;91(1–2):91–100.
35. Lautenbacher S, Huber C, Baum C, Rossaint R, Hochrein S, Heesen M. Attentional avoidance of negative experiences as predictor of postoperative pain ratings and consumption of analgesics: comparison with other psychological predictors. *Pain Med*. 2011;12(4):645–653.
36. Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pflingsten M. Entwicklung und empirische Überprüfung des Deutschen Schmerzfragebogens der DGSS [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz*. 2002;16(4):263–270.
37. Hardy GH. Mendelian proportions in a mixed population. *Science*. 1908;28:49–50.
38. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263–265.
39. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*. 2002;296(5576):2225–2229.
40. Stephens M, Donnelly P. A comparison of bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data. *Am J Hum Genet*. 2003;73(5):1162–1169.
41. Stephens M, Smith NJ, Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):978–989.
42. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5):406–411.
43. Dillmann U, Nilges P, Saile H, Gerbershagen HU. Behinderungseinschätzung bei chronischen Schmerzpatienten [Assessing disability in chronic pain patients]. *Schmerz*. 1994;8(2):100–110.
44. Cox D. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B*. 1972;34:187–220.
45. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Academic Press; 1998.
46. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):723–744.
47. Dai F, Belfer I, Schwartz CE, et al. Association of catechol-O-methyltransferase genetic variants with outcome in patients undergoing surgical treatment for lumbar degenerative disc disease. *Spine J*. 2010;10(11):949–957.
48. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med*. 2006;12(11):1269–1277.
49. Solovieva S, Leino-Arjas P, Saarela J, Luoma K, Raininko R, Riihimaki H. Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. *Pain*. 2004;109(1–2):8–19.
50. Dominici R, Cattaneo M, Malferrari G, et al. Cloning and functional analysis of the allelic polymorphism in the transcription regulatory region of interleukin-1 alpha. *Immunogenetics*. 2002;54(2):82–86.
51. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005;14(1):135–143.
52. Doehring A, Kusener N, Fluhr K, Neddermeyer TJ, Schneider G, Lotsch J. Effect sizes in experimental pain produced by gender, genetic variants and sensitization procedures. *PLoS One*. 2011;6(3):e17724.
53. Lötsch J, Fluhr K, Neddermeyer T, Doehring A, Geisslinger G. The consequence of concomitantly present functional genetic variants for the identification of functional genotype-phenotype associations in pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):25–30.
54. Kim H, Neubert JK, San Miguel A, et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*. 2004;109(3):488–496.
55. George SZ, Parr JJ, Wallace MR, et al. Biopsychosocial influence on exercise-induced injury: genetic and psychological combinations are predictive of shoulder pain phenotypes. *J Pain*. 2014;15(1):68–80.
56. George SZ, Hirsh AT. Psychologic influence on experimental pain sensitivity and clinical pain intensity for patients with shoulder pain. *J Pain*. 2009;10(3):293–299.
57. Kim H, Mittal DP, Iadarola MJ, Dionne RA. Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet*. 2006;43(8):e40.
58. Bachvarov DR, Landry M, Houle S, Pare P, Marceau F. Altered frequency of a promoter polymorphic allele of the kinin B1 receptor gene in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998;115(5):1045–1048.
59. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):227–235.
60. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*. 2006;125(3):216–224.
61. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240–1243.
62. Lötsch J, Belfer I, Kirchoff A, et al. Reliable screening for a pain-protective haplotype in the GTP cyclohydrolase 1 gene (GCH1) through the use of 3 or fewer single nucleotide polymorphisms. *Clin Chem*. 2007;53(6):1010–1015.
63. Bessler H, Shavit Y, Mayburd E, Smirnov G, Beilin B. Postoperative pain, morphine consumption, and genetic polymorphism of IL-1beta and IL-1 receptor antagonist. *Neurosci Lett*. 2006;404(1–2):154–158.
64. Guimaraes AL, de Sa AR, Victoria JM, de Fatima Correia-Silva J, Gomez MV, Gomez RS. Interleukin-1beta and serotonin transporter gene polymorphisms in burning mouth syndrome patients. *J Pain*. 2006;7(9):654–658.
65. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461–1463.

66. Rodriguez-Lopez J, Perez-Pampin E, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Regulatory polymorphisms in extracellular matrix protease genes and susceptibility to rheumatoid arthritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R1.
67. Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, et al. The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain*. 2005;6(3):159–167.
68. Sugiura Y, Niimi T, Sato S, et al. Transforming growth factor beta1 gene polymorphism in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(9):826–828.
69. Park JJ, Lee J, Kim MA, Back SK, Hong SK, Na HS. Induction of total insensitivity to capsaicin and hypersensitivity to garlic extract in human by decreased expression of TRPV1. *Neurosci Lett*. 2007;411(2):87–91.

Supplementary materials

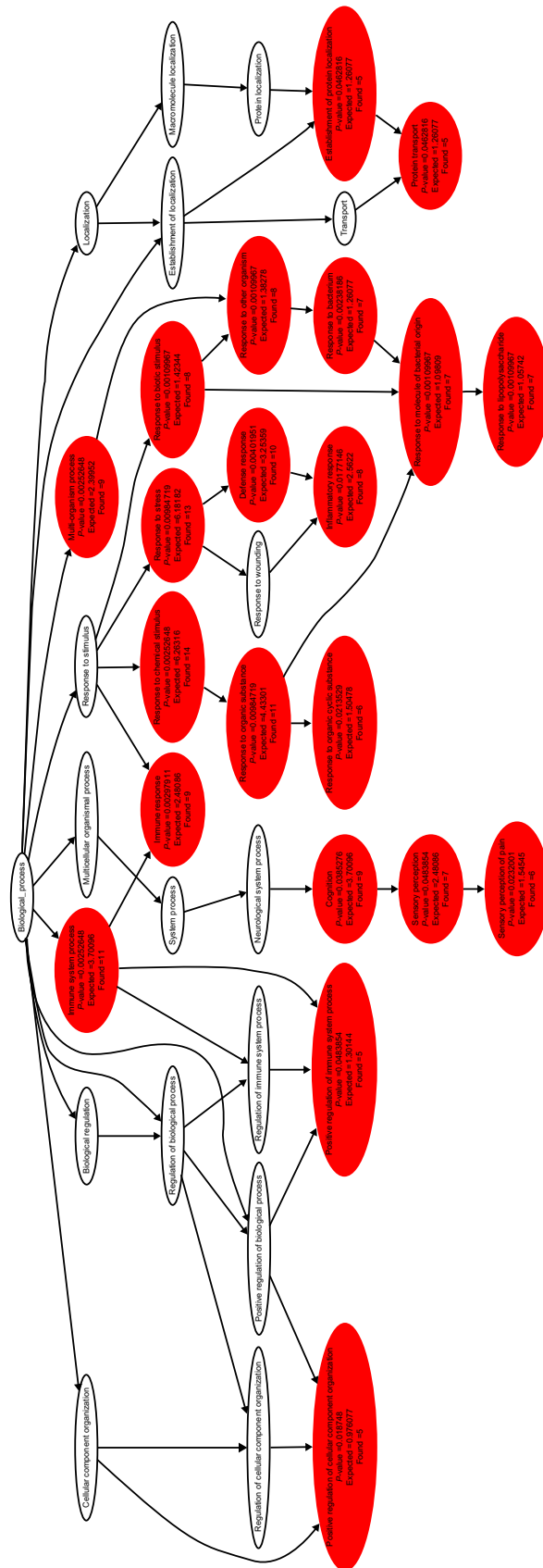


Figure S1 Graphical polyhierarchical representation of functional annotations assigned to the set of 17 genes. **Notes:** The graph resulted from an over representation analysis (ORA) on the present set of 17 genes with the GeneTrail web-based analysis tool (<http://genetrail.bioinf.uni-sb.de/>).¹ ORA determines a significant set of terms for given genes based on Fisher's exact test statistics.² Only terms that exceed a predefined P threshold (correction of α level included) are significantly annotated to the genes. The terms (gene ontology [GO] terms) are derived from a knowledge database, Gene Ontology (GO; <http://www.geneontology.org/>), where the major biological processes of genes, respectively, gene products, are described by a controlled vocabulary (so-called GO terms). In the present study, the specific ontology of GO terms related to the n=17 genes was derived using a reference set of 410 candidate pain genes from the study by Löttsch et al.³ For all GO terms of the specific ontology, the genes annotated to a particular GO term as a subset of the reference gene set were compared with the occurrence of the term among the subset of n=17. Threshold of $r_p=0.05$ and false discovery rate correction of α level for multiple comparison were used. The red ellipses in the graph represent the significant terms annotated to the 17 selected genes. S1.

Table S1 Significant GO term annotations for the n=17 genes

GO terms	GO term ID	Nr expected genes	Nr observed genes	P-values (FDR)
Response to molecule of bacterial origin	GO:0002237	1.09809	7	0.00109967
Response to biotic stimulus	GO:0009607	1.42344	8	0.00109967
Response to lipopolysaccharide	GO:0032496	1.05742	7	0.00109967
Response to other organism	GO:0051707	1.38278	8	0.00109967
Response to bacterium	GO:0009617	1.26077	7	0.00238186
Immune system process	GO:0002376	3.70096	11	0.00252648
Response to chemical stimulus	GO:0042221	6.26316	14	0.00252648
Multi-organism process	GO:0051704	2.39952	9	0.00252648
Immune response	GO:0006955	2.48086	9	0.00297911
Defense response	GO:0006952	3.25359	10	0.00401951
Response to stress	GO:0006950	6.18182	13	0.00984719
Response to organic substance	GO:0010033	4.43301	11	0.00984719
Inflammatory response	GO:0006954	2.5622	8	0.0177146
Positive regulation of cellular component organization	GO:0051130	0.976077	5	0.018748
Response to organic cyclic substance	GO:0014070	1.50478	6	0.0213529
Sensory perception of pain	GO:0019233	1.54545	6	0.0232001
Cognition	GO:0050890	3.70096	9	0.0385276
Protein transport	GO:0015031	1.26077	5	0.0462816
Establishment of protein localization	GO:0045184	1.26077	5	0.0462816
Positive regulation of immune system process	GO:0002684	1.30144	5	0.0483854
Sensory perception	GO:0007600	2.48086	7	0.0483854

Notes: The ORA analysis resulted in 21 significant functional annotations (GO terms IDs and respective GO terms). The expected and observed number of genes for each term and the respective corrected P-value (FDR) are given. GO terms marked in bold represent the seven most annotated biological processes, in which the selected genes are involved.

Abbreviations: ORA, overrepresentation analysis; GO, gene ontology; Nr, number; FDR, false discovery rate.

References

- Keller A, Backes C, Al-Awadhi M, et al. GeneTrailExpress: a web-based pipeline for the statistical evaluation of microarray experiments. *BMC Bioinformatics*. 2008;9:552.
- Backes C, Keller A, Kuentzer J, et al. GeneTrail – advanced gene set enrichment analysis. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(Web Server issue):W186–W192.
- Lotsch J, Doehring A, Mogil JS, Arndt T, Geisslinger G, Utsch A. Functional genomics of pain in analgesic drug development and therapy. *Pharmacol Ther*. 2013;139(1):60–70.

Journal of Pain Research

Publish your work in this journal

The Journal of Pain Research is an international, peer-reviewed, open access, online journal that welcomes laboratory and clinical findings in the fields of pain research and the prevention and management of pain. Original research, reviews, symposium reports, hypothesis formation and commentaries are all considered for publication.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/journal-of-pain-research-journal>

Dovepress

The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.